

© Е. Л. Паткин¹, Джон Квинн²

¹ Институт экспериментальной
медицины РАМН

² Школа биомедицинских наук
Университета Ливерпуля

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К КОМПЛЕКСНЫМ ПАТОЛОГИЯМ ЧЕЛОВЕКА

✿ В обзоре критически анализируются современные данные относительно участия эпигенетических механизмов в этиологии и предрасположенности к комплексным заболеваниям человека. Особое внимание уделено роли простых тандемных повторяющихся последовательностей ДНК, критической роли эпигенетики развития в данных процессах. Рассмотрены закономерности митотической и межпоколенческой передачи эпигенетических модификаций.

✿ **Ключевые слова:** эпигенетика; комплексные заболевания человека; тандемные ДНК повторы; эпигенетическое наследование; внешние влияния; эпигенетика развития.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время традиционное представление о том, что восприимчивость к заболеваниям определяется взаимодействием между генами и окружающей средой, дополняется и расширяется новыми данными о ключевой роли эпигенетического репрограммирования (Tang, Ho, 2007). Под эпигенетикой обычно понимают наследуемые изменения в генной экспрессии, не связанные с изменениями последовательности ДНК как в митозе, так и между поколениями. Эпигенетическое репрограммирование это процесс, при помощи которого генотип организма взаимодействует с окружающей средой, образуя фенотип. Этим и объясняются индивидуальные колебания и возникновение уникальности клеток, тканей и органов, несмотря на идентичность генетической информации. Главными эпигенетическим медиаторами принято считать модификации гистонов, метилирование ДНК и некодирующие РНК (Паткин, 2008; Mehler et al., 2008). К ним следует отнести также, как показал целый ряд недавних исследований, и такой важный фактор, как пространственная организация ядра (Паткин, Сучкова, 2006; Fraser, Vickmore, 2007). Эти механизмы участвуют в таких клеточных функциях как геномная стабильность, X-хромосомная инактивация, генный импринтинг, мозаичный эффект положения, парамутации, моноаллельная экспрессии, и, в более широком смысле, различия в экспрессии между аллелями. Эпигенетическое репрограммирование придает большую пластичность в развитии организма, благодаря чему в течение определенных критических периодов эндогенные или экзогенные факторы могут изменять функционирование определенных органных систем. Особая роль в связи с развитием различных патологий принадлежит процессу развития, так как эпигенетика развития, как представляется, устанавливает «адаптивные» фенотипы, позволяющие справляться с возникающими в более позднем периоде жизни влияниями со стороны окружения. Такие адаптивные фенотипы способствуют сохранению здоровья, в то время как возможные нарушения в этот период могут снизить адаптивность к вредным воздействиям в более поздние периоды жизни. Недавняя идентификация значительного числа эпигенетически регулируемых генов в различных модельных системах создает основу для описания определенных эпигеномов, связанных с различными заболеваниями. Вследствие этого, в глобальную проблему улучшения здоровья человека, связанную с совершенствованием лечебных мероприятий при заболевании, может быть включен новый аспект персонализированной, превентивной медицины, основанной, в частности, на эпигенетическом маркировании в пределах каждого генетического «портрета».

1. ЭПИГЕНЕТИКА КАК МЕХАНИЗМ РЕПРОГРАММИРОВАНИЯ В РАЗВИТИИ

Два наиболее изученных эпигенетических механизма, участвующих в программировании развития — это модификации гистонов (Fischer et al, 2008) и метилирование ДНК (Klose, Bird, 2006). Модификации гистонов — это посттрансляционные модификации аминокислотных остатков в составе гистонов,

Поступила в редакцию 31.03.2010.
Принята к публикации 21.09.2010.

а метилирование ДНК определяется метилированием цитозина в С⁵ положении CpG динуклеотидов. Эти процессы совместно определяют упаковку хроматина, которая, в свою очередь, определяет какой ген или гены будут транскрибироваться. Изменения, опосредованные каждым из этих процессов, наследуются как дочерними клетками, так и, в некоторых случаях, следующими поколениями (Morgan, Whitelaw, 2008; Anway et al., 2008). Более недавние исследования указывают на существенную роль малых и микроРНК транскриптов в регуляции генов (Verdel et al., 2004; Matzke, Birchler, 2005). Нарушение генной экспрессии, вызываемое именно этими механизмами, указывают на ранее происхождение «взрослых» заболеваний.

Метилирование ДНК связано с ковалентным присоединением метильной группы от S-аденозил-L-метионина к пятому углероду цитозинового кольца с образованием 5-метилцитозина (5mC). Метилирование катализируется различными ДНК метилтрансферазами, в зависимости от типа метилирования. В случае восстановления метилирования в дочерней нити ДНК после репликации процесс катализируется метилазой «поддерживания» DNMT1, а при метилировании *de novo* — метилазами DNMT3A, DNMT3B, DNMT3C, AND DNMT3L совместно с определенными дополнительными белковыми комплексами (Pauler et al., 2009). Обычно наблюдается обратная связь между метилированием ДНК и генной транскрипцией.

Чаще всего рассматриваются два основных механизма регуляции генной транскрипции путем метилирования. Во-первых, метильная группа в большой бороздке ДНК может ингибировать связывание транскрипционных факторов (ТФ) с сайтами узнавания, содержащими 5mC. Во-вторых, имеется класс белков MeCP, специфически связывающихся с метилированными цитозинами и в результате также препятствующими доступу к регуляторным элементам со стороны ТФ. Таким образом, оба механизма могут вести к репрессии генной транскрипции. В этом случае при связывании с метилированными GC белки MeCP рекрутируют гистоновые деацетилазы (HDAC) и гистоновые метилтрансферазы (HMT). Эти ферменты осуществляют сложные модификации гистонов и приводят к формированию репрессивных хроматиновых структур, выключающих транскрипцию (Costello, Plass, 2001). Паттерны метилирования ДНК устанавливаются на определенных стадиях развития организма, в ходе которых имеют место как процессы деметилирования, так и метилирования *de novo*. Если для процессов поддержания симметричного метилирования CpG в ходе репликации и для метилирования *de novo*, хотя бы описаны упомянутые выше ферменты DNMT, то процесс деметилирования значительно меньше изучен. Метилирование может происходить либо пассивно, например, при ингибировании метилазы DNMT1, либо активно, когда энзиматически отщепляется 5-метилцитозин. У млекопитающих, геномное деметилирование происходит в двух

основных периодах репродуктивного развития, а именно в первичных половых клетках (ППК) при созревании гамет, и в раннем эмбриогенезе в ходе делений дробления. Пассивное деметилирование происходит в доимплантационном развитии, причем в женском пронуклеусе (Patkin, 2002; Mayer et al., 2002), а активное деметилирование в мужском пронуклеусе (Mayer et al., 2002). Как было установлено лишь недавно, в ППК также имеет место процесс активного деметилирования, не связанный с пролиферацией клеток (Popp et al., 2010). Деметилирование в ППК, как принято считать, необходимо для стирания импринтов и эпимутаций (Hajkova et al., 2002; Lee, et al., 2002; Reik et al., 2008; Sasaki, Matsui et al., 2008), а в раннем эмбриогенезе оно необходимо для установления тотипотентности бластомеров (Patkin, 2002). Таким образом в течение двух самых важных периодов развития, а именно при формировании гамет и при первичной дифференцировке происходит динамическое эпигенетическое маркирование, что потенциально может быть связано, при неблагоприятных внешних воздействиях в силу обратимости такого маркирования с нарушением эпигенома, которое может сказаться в увеличенной предрасположенности к патологиям в нескольких поколениях (см. ниже).

Важно отметить, что процесс активного деметилирования, как становится яснее в последнее время, происходит без необходимости репликации в течение очень небольшого промежутка времени (менее двух часов) и обусловлен процессами деаминации метилированных цитозинов с последующим гликозилированием, то есть вырезанием цитозинов с последующим восстановлением цепи ДНК, но уже лишенной метилированных CpG (Kangaspeska et al., 2008; Métivier et al., 2008; Popp et al., 2010). При этом происходит образование одностебельных брешей в нити ДНК (Kress et al. 2006). Подтверждением этому служат и наши более ранние данные относительно обогащенности хромосом у доимплантационных зародышей мышей одностебельными разрывами ДНК, выявляемыми *in situ* (Patkin et al., 1995; Кислякова и др., 2000). Более того, неожиданно оказалось, что в процессе активного деметилирования с деаминацией участвуют ферменты DNMT3A и DNMT3B (Kangaspeska et al., 2008; Métivier et al., 2008; Steen et al., 2008), участвующие в установлении эпигенетического маркирования. Как уже упоминалось выше, в ходе доимплантационного развития происходит геномное деметилирование за исключением импринтированных генов, а при имплантации происходит метилирование *de novo*, определяющее картину метилирования в различных дифференцированных органах и тканях. Таким образом, во взрослом состоянии паттерн метилирования является ткане- и клетка-специфичным (Yagi et al., 2008; Ikegami et al., 2009). С нарушением этой предустановленной в эмбриогенезе картины метилирования ДНК связывают процесс старения и развития заболеваний (Monk et al., 1987; Kafri et al., 1992; Issa, 2000).

Более того, как показано недавно, отклонения от нормы в питании матери могут привести к аномальному паттерну метилирования как у самой матери, так и у ее детей и внуков, что в дальнейшем развитии может сказаться в появлении заболевания во взрослом состоянии (Morgan, Whitelaw, 2008). Еще более разительным, является обнаружение у крыс того, что поведение матери может вести к изменению уровня метилирования у потомства, причем это отклонение от нормы поддерживается в дальнейшем онтогенезе (Champagne et al., 2006), что также может приводить к аномальной восприимчивости к патологии. Исследование паттерна метилирования ДНК в мозгу также показало, что этот показатель может быть крайне лабильным в зависимости от уровня экспрессии ряда генов, в частности, он меняется при синаптической передаче (Sweatt et al., 2008). Найдено также, что уровень метилирования геномной ДНК у монозиготных близнецов может значительно различаться (Kaminsky et al., 2009), что возможно, и обуславливает известную дискордантность монозиготных близнецов по встречаемости различных патологий, особенно ментальных (Weksberg et al., 2002; Javierre et al., 2010). Метилирование ДНК также претерпевает значительные изменения с возрастом, что связывают с развитием ряда возрастных заболеваний, особенно, рака и неврологических патологий (Maegawa et al., 2010). То есть метилирование ДНК, в отличие от общепринятых в течение многих лет взглядов, оказывается довольно лабильной эпигенетической характеристикой, как и модификации хроматина. Но молекулярные механизмы того, что определяет «закрепленность» и независимость от различных внешних и внутренних факторов, либо лабильность метилирования ДНК, остаются пока не понятными. Не исключено, что в такой дифференциации могут играть роль тандемные ДНК повторы (см. ниже).

Как уже упоминалось, аминокислотные остатки гистонов содержат множество посттрансляционных модификаций (Jenuwein, Allis, 2001), среди которых ацетилирование и метилирование лизина в гистонах H3 и H4 наиболее сильно коррелируют с транскрипционной активностью. Обычно, ацетилирование гистонов связывают с транскрипционной активностью, благодаря более низкой аффинности ацетилированных гистонов к ДНК, ведущей к релаксации хроматина. Обратное, деацетилирование гистонов коррелирует с транскрипционным выключением и гетерохроматизированным состоянием. В дополнение к ацетилированию гистонов моно-, ди- и триметилирование различных лизинов коррелирует с репрессированным или активным состоянием формируя, так называемый, «гистоновый код» (Jenuwein, Allis, 2001). Такой код формируется за счет постсинтетических комбинаций N-терминальных модификаций аминокислотных «хвостов» гистонов, таких, как ацетилирование, метилирование, и фосфорилирование (Паткин, 2008). Локализация таких «хвостов» вне относительно компактных хроматиновых нитей делает их легко доступными для ковалентных посттрансляцион-

ных модификаций, которые могут либо менять локальную плотность зарядов в окружении хроматиновой нити, либо действовать как субстрат для связывания факторов, ремоделирующих хроматин и/или ТФ, тем самым, регулируя генную экспрессию (Strahl, Allis, 2000).

Таким образом, эпигенетика указывает на механизм, благодаря которому факторы окружающей среды могут влиять на генную экспрессию, не меняя генетической последовательности, благодаря селективному метилированию ДНК и модификациям гистонов. Обратимая природа эпигенетического маркирования различными агентами дает надежду на приемлемое лечение или предотвращение заболеваний, которые ранее считались твердо закодированным в геноме (Handel et al., 2009).

2. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И БОЛЕЗНИ

Доказательством роли эпигенетических феноменов в развитии патологий является наличие ряда заболеваний, для которых твердо установлена такая зависимость, так, например, близнецы конкордантные по синдрому Бэ-вита-Видемана являются конкордантными по отсутствию метилирования в гене *KCNQ1OT1*, кодирующем не транслируемую РНК (Weksberg et al., 2002). То же имеет место в случае синдрома ICF, который является редким ауто-сомно-рецессивным заболеванием, для него характерны варьирующий иммунодефицит, небольшие лицевые аномалии и деконденсация центрального гетерохроматина, сопровождающаяся нестабильностью хромосом 1, 9, 16. Молекулярные нарушения в этом случае — гипометилирование сателлита 2 и сателлита 3 этих хромосом. Хотя общий уровень метилирования представляется нормальным, α сателлитный повтор и неактивная X хромосома могут быть гипометилированы. Показана мутация в germline гене *DNMT3B*, которая, как предполагают, ведет к гипометилированию (Jin et al., 2008). Еще одним примером является синдром Ретта (Liu, Francke, 2006). Синдром Ретта — это X-сцепленная первазивная патология развития, и она вызывается мутациями в гене, кодирующем метил-СpG-связывающем белке МЕСР2. МЕСР2 — это хроматин-связанный белок, который может как активировать, так и ингибировать транскрипцию. Он необходим для созревания нейронов и регулируется в развитии у человека и мышей. Имеются многочисленные данные относительно роли эпигенетических механизмов, а именно, метилирования ДНК и ацетилирования гистонов формирования неоплазий (Fraga et al., 2005; Esteller, 2007; Seligson et al., 2005). Наследуемый характер эпигенетического механизма был показан в случае рака прямой кишки, при котором фермент репарации ДНК кодируемый геном *MLH1* инактивируется метилированием ДНК. Для таких больных наблюдали поддержание такой эпимутации между поколениями (Hitchins et al., 2007). Показана также регуляторная роль метилирования ДНК для некоторых других заболеваний. Так при аутоиммунных и воспалительных за-

болеваниях часто имеет место ассоциация с нарушением регуляции Т-клеточных ответов, связанных в свою очередь с нарушением метилирования гена *FOXP3* — ключевого для развития регуляторных Т-клеток (Huehn et al., 2009). Роль эпигенетических модификаций описана и для целого ряда других комплексных заболеваний (см. обзор Handel et al., 2009). Скорее всего список таких патологий будет постоянно расти с развитием новых более чувствительных методов, а также благодаря все большему вниманию, уделяемому поиску роли эпигенетических механизмов в других комплексных патологиях.

3. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

Очевидно, что любое утверждение относительно наследования предрасположенности к заболеванию, требует рассмотрения возможных механизмов передачи паттерна эпигенетического маркирования как между клетками при митозе, так и между поколениями организмов. Имеются два основных пути наследования эпигенетического маркирования. Один — наблюдается между делящимися клетками, и второй, который прослеживается между поколениями всего организма. Имеется достаточно доказательств переноса маркирования в ходе митоза, но таковых значительно меньше для межпоколенческой передачи.

МИТОТИЧЕСКАЯ НАСЛЕДУЕМОСТЬ

Проблема митотического наследования эпигенетического маркирования тесно переплетается с, так называемым, "gene bookmarking". Под этим термином понимают процесс генетического и эпигенетического запоминания паттернов активных генов в ходе митоза для последующей передачи дочерним клеткам (Sarge, Park-Sarge, 2009; John, Workman, 1998). Достаточно много исследований указывает на способ наследования таких эпигенетических маркеров как модификации гистонов. Такого рода феномен обнаружен для нескольких генов (Xing et al., 2005, 2008; Wilkerson et al., 2008; Verdeguer et al., 2010). Такое маркирование достигается за счет того, что в ходе митоза определенные в отличие от более ранних взглядов с митотическим хромосома остаются связанными ТФ, TATA-binding protein (ТВР), белки модификации гистонов. Особенно надо отметить обнаруженный недавно в митотических хромосомах белок NP95, связывающийся с метилированной ДНК и рекрутирующий DNMT1 в соответствующие сайты после выхода из митоза (Sharif et al., 2007).

Значительно раньше было описано подобное митотическое маркирование в хромосомах дробящихся зародышей мышей, основанное на различном метилировании сестринских хроматид (Patkin, 1997; Patkin et al., 1998; Rougier et al., 1998) и, видимо, связанное с происходящей в этот период первичной дифференцировкой blastomeres. В пользу такой роли говорят и данные о неравном

паттерне метилирования между blastomeres уже на двухклеточной стадии, что наиболее ярко демонстрируется упомянутым выше неравным паттерном общегеномного метилирования у монозиготных близнецов. Очевидными примерами этого являются феномены поддержания X-хромосомной инактивации и геномного импринтинга (Patkin, 2002).

МЕЖПОКОЛЕНЧЕСКОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

Может ли вообще эпигеном передаваться между поколениями? В настоящее время появляется все больше указаний на возможность межпоколенческой эпигенетической наследуемости и, как ожидают, при этом точно регулируемой (Morgan, Whitelaw, 2008). Один из возможных механизмов может быть связан с эпигенетическими изменениями в молекулах РНК, которые передаются между поколениями (Rassoulzadegan et al., 2006). Также показано, что инъекция в яйцеклетку молекул мРНК, направленных на ген *CDK9*, связанный с развитием сердца, приводила к кардиомиопатии у потомства, то есть наследуемая патология была по сути эпигенетически опосредована (Wagner et al., 2008). Обработка исходного поколения крыс деструкторами эндокринной функции вела к дефициту сперматогенеза, опосредованного изменениями метилирования ДНК, и это передавалось трем последующим поколениям (Anway et al., 2005). Имеется несколько примеров наследуемости статуса метилирования ретротранспозона IAP (intracisternal A particles). Это LTR ретротранспозоны, экспрессия которых сильно зависит от метилирования. Имеются мыши, у которых IAP находится в промоторном районе гена агуты (viable yellow agouti (A^{vy})). Экспрессия неметилированного промотора IAP ведет к изменениям в цвете, метаболизме кальция, ожирению и восприимчивости к раку. Изменения метилирования IAP наследуются и могут быть индуцированы изменением рациона по наличию доноров метильных групп (Morgan et al., 1999). Регуляторная роль ретротранспозоны, зависящая от метилирования, была показана и для гена *Axin^{Fu}* (Rakyan et al., 2003).

Изменения в метилировании A^{vy} IAP могут быть индуцированы изменением источника метильных групп в пище и передаваться следующему поколению. Таким образом, по крайней мере у животных-моделей, было показано, что индуцируемые внешними факторами эпигенетические изменения способны наследоваться и включают восстановление эпигенетического маркирования после репликации с участием упомянутых выше механизмов, включающих передачу РНК, как для гена *CDK9*. Нельзя не вспомнить в данном контексте и данные о том, что ряд типов повторов ДНК избегает стирания метилирования при межгенерационной передаче (Lees-Murdock et al., 2003). Это также указывает на особую роль повторов ДНК как возможных эпигенетических регуляторов экспрессии.

Что касается эпигенетического наследования у человека, то наиболее убедительны данные относительно связанной с раком эпимутации, заключающейся в аномальном метилировании и выключении одной из аллелей гена *MLH1* при передаче от матери одному из трех сыновей (Hitchins et al., 2007; Morgan, Whitelaw, 2008). Ряд эпидемиологических фактов опосредованно свидетельствует о эпигенетической наследуемости у человека. Так при анализе трех поколений семей было показано, что питание дедушки было связано с риском смертности внуков, а бабушкино питание было сцеплено с риском для внуков (Pembrey et al., 2006). Эти эффекты, как предполагают, обусловлены эпигенетическим нарушением генов связанных с деятельностью эндокринных желез (Anway et al., 2005). Воздействие в эмбриональном периоде в ходе определения гонадного пола винклозодин, разрушающем развитие эндокринной системы, вело к эпигенетическому репрограммированию линии мужских ППК, что вело к развитию заболевания в более позднем возрасте в поколениях F1–F3 для 196 генов. Наиболее разительные нарушения наблюдались для генов, кодирующих *Dnmt3A* and *Dnmt3L* (Anway et al., 2008).

4. РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ТАНДЕМНЫХ ПОВТОРОВ В РАСПРОСТРАНЕННЫХ ПОЛИГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Полигенные болезни (ранее — заболевания с наследственной предрасположенностью) обусловлены как наследственными факторами, так и в значительной степени факторами внешней среды. Кроме того, они связаны с действием многих генов, поэтому их называют также мультифакториальными. Для таких болезней характерны:

1. Не наблюдается Менделевского наследования.
2. Болезнь более часто наблюдается у близких родственников пробанда, и менее часто у более дальних.
3. Большая вероятность того, что родственники пораженных индивидов имеют аллели предрасположенности к болезни, чем неродственные индивиды.
4. Наблюдается большая конкордантность болезни для монозиготных, чем гетерозиготных близнецов.
5. Пары родственников с подобным генотипом предрасположенности могут все же быть дискордантными по фенотипу из-за негенетических факторов, и поэтому причины заболевания могут различаться.
6. Влияние окружающей среды может быть выявлено для монозиготных близнецов, особенно вырастающих раздельно.

К наиболее часто встречающимся мультифакториальным болезням относятся: ревматизм, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая и язвенная болезни, цирроз печени, сахарный диабет, бронхиальная астма, псориаз, шизофрения и др. Эта группа болезней в настоящее время составляет 92 % от общего числа наследственных патологий человека. С возрастом частота заболеваний возрастает. В детском возрасте процент больных составляет не

менее 10 %, а в пожилом — 25–30 %. Для предсказания риска развития комплексных патологий у здоровых людей мы должны знать и измерять факторы риска, их величину и то, как они взаимодействуют.

Все большее число данных свидетельствует в пользу того что, в развитии полигенных заболеваний существенную роль играют полиморфизмы тандемных повторов (ПТП). Многочисленные коррелятивные данные указывают на то, что специфические ПТП могут модулировать допаминэргическую, адренэргическую, вазопрессивную и окситоциновую системы, а также воздействовать и на другие процессы, связанные с развитием нервной системы и сигнальных путей, таким образом, влияя на развитие мозга человека, поведения и когнитивных процессов (Fondop et al., 2008; Benjamin et al., 1996; Ebstein et al., 1996; Lesch et al., 1996; Comings, 1998; de Quervain et al., 2007; Prichard et al., 2007а,б; Riley, Krieger et al., 2009; Сучкова и др., 2009). Ряд характеристик ПТП может обуславливать их роль в индивидуальной подверженности дисфункциям, связанным с полигенными заболеваниями. ПТП широко представлены в геноме, причем, как показывают недавние биоинформационные исследования, короткие тандемные повторы встречаются более часто в генах, ассоциированных с неврологическими и психиатрическими заболеваниями, чем в других генах (Madsen et al., 2008).

Наличие ПТП в экзонах, интронах и межгенных районах указывает на возможности модулирования ряда молекулярных процессов. Это, в свою очередь, ведет к функционально значимой вариабельности на клеточном и системном уровнях. Было предположено, что полиморфизмы в различных типах сателлитной ДНК могут выступать как регуляторы генной экспрессии, и, таким образом, участвовать в образовании количественных признаков, связанных с комплексными заболеваниями (Comings, 1998). Накопленные за последние десять лет данные согласуются с этими идеями и расширяют возможную роль участия ПТП до более широкого ряда процессов, что и подтверждается результатами по обнаруженным ассоциациям ПТП в конкретных генах с различными заболеваниями. Так, последние данные увязывают ПТП как потенциальные локусы генетической предрасположенности к ряду заболеваний (Vacolla et al., 2008).

С учетом упомянутой роли ПТП в развитии, физиологии нервной системы и поведении, не удивительно, что многие заболевания, ассоциированные с ПТП, включают в себя дисфункции нервной системы. Заболевания мозга, для которых обнаружены ассоциации с конкретными ПТП, включают депрессию (Ogilvie et al., 1996; Schulze et al., 2000; Kishida et al., 2007), маниакально-депрессивный психоз (Rees et al., 1997; Neves-Pereira et al., 2002; Lasky-Su et al., 2005), шизофрению (Krebs et al., 2000; Reif et al., 2006), синдром дефицита внимания и гиперактивности (Franke et al., 2008; Johnson et al., 2008), болезнь Альцгеймера и ассоциированные поведенческие и психологические симптомы (Lehmann et al., 2003; Hill et al., 2007; Pritchard et al., 2007) и инсульт (Cervera et al.,

2007; Worrall et al., 2007). Также имеются данные, что ПТП ассоциированы с болезнями, не прямо действующим на нервную систему. Так, например, некоторые локусы tandemных повторов связаны с особыми формами сердечно-сосудистых заболеваний (Worrall et al., 2003; Kamstrup et al., 2008), диабетом (Hiromine et al., 2008; Galanakis et al., 2008), и, что не удивительно, раком (McIntyre et al., 2007; Schildkraut et al., 2007; Haberman et al., 2008; Laken et al., 1997).

Каким образом ПТП меняют биологические процессы, связанные с предрасположенностью к заболеваниям? Будучи локализованными в кодирующих районах, как например, некоторые тринуклеотидные повторы, они могут модулировать функцию белков, так и генную экспрессию. Локализованные в нетрансформируемых участках генома, включая промоторы, интергенную ДНК, интроны, они могут влиять на эпигенетическую и транскрипционную регуляцию. Такие примеры обнаруживаются у дрожжей (Verstrepen et al., 2005).

Особый интерес представляет регуляторная роль некодирующих белки ПТП, локализованных в 3', 5' нетранслируемых районах генов и интронах. Это обусловлено тем, что мутации и эпимутации в этих районах не нарушают белковой структуры, но могут участвовать в регуляторной функции, приводя к повышению, или понижению уровня транскрипции аллелей генов, то есть участвуя в таких эпигенетических феноменах, как X-хромосомная инактивация, геномный импринтинг, моноаллельная стохастическая экспрессия, пространственная организация клеточного ядра, и более широко вообще в неравной экспрессии гомологичных аллелей генов (Паткин, 2008). Это может достигаться, например, с участием микроРНК, транскрибируемой с некодирующих белки участков в форме длинных некодирующих, в первую очередь, антисмысловых РНК (Mercer et al., 2009; Mattick et al., 2009; Khraiweh et al., 2010).

Еще одним возможным механизмом регуляции экспрессии при участии некодирующих ПТП может быть их роль в качестве дополнительных энхансеров, локализованных в интронах генов (Haddley et al., 2008; Сасина и др. 2010). В последнем случае такая функция может быть связана, во-первых с наличием в ПТП сайтов связывания для ТФ как напрямую, так и с участием эпигенетических механизмов. То есть, доступность сайтов связывания для ТФ может зависеть от структуры хроматина в районах локализации ПТП, которая может быть обусловлена связыванием с ПТП определенных белков, в частности, метил-специфических белков (Skene et al., 2010), белков специфичных по отношению к наличию односторонних ДНК разрывов (Voan et al. 1997; Kress et al., 2006; Richard et al., 2008), образованием четвертичной структуры ПТП (Vacolla et al., 2008), особым паттерном метилирования таких GC-обогащенных ПТП (Kho et al., 1998). В пользу связи tandemных сателлитных последовательностей с патологиями человека с участием эпигенетических меха-

низмов говорят упомянутые данные относительно синдрома Ретта и ICF синдрома, а также данные по механизму лице-плечелопаточной мышечной дистрофии (FSHD) (Tsumagari et al., 2008).

В последнем случае патология связана с укорочением сателлитного повтора вблизи пока точно не установленных генов и гипометилирование участка около повтора. При этом происходит активация этих генов, то есть имеет место эффект, в определенном смысле противоположный эффекту положения. Нельзя исключить, что и в других случаях, локализации ПТП вблизи генов, важных для возникновения патологий, может иметь место как удлинение, так и укорочение величины повторов, в том числе в одной из аллелей, и, как следствие усиление, или ослабление уровня экспрессии, ведущее к патологии. Например, было показано, что при увеличении длины тринуклеотидного повтора, происходило формирование структуры, характерной для гетерохроматина, и, как следствие, наблюдался эффект положения для близлежащих генов (Saveliev et al., 2003).

Мы также наблюдали подобное явление в экспериментах с трансгенными по бычьей минисателлитной ДНК мышами, причем, что интересно, наблюдаемый эффект, а именно, формирование метастазирующей опухоли возникало лишь при передаче от дедушек в нескольких поколениях, то есть в импринтинг-подобным способом (Сломинская и др., 2006). Как представляется, особую роль в эпигенетической регуляции при участии ПТП может играть метил-чувствительный транскрипционный фактор CTCF (Filippova et al., 2001). Он выполняет функцию инсультатора при процессах X-хромосомной инактивации и импринтинга, давая возможность генам, лежащим в одном импринтированном или инактивированном кластере X-хромосомы, сохранять, тем не менее, активное состояние (Bergstrom et al., 2007; Chadwick, 2008; Goto, Kimura, 2009). Более того, оказалось, что этот ТФ важен для осуществления межгенных взаимодействий в клеточном ядре (Ahi et al., 2009; Ohlsson et al., 2010). Важно отметить в данном контексте, что для CTCF характерно взаимодействие с VNTR совместно с другими ТФ в ходе эпигенетической регуляции транскрипции такими минисателлитами, локализованными в нетранслируемых участках генома (Klenova et al., 2004; Ahi et al., 2009).

5. РОЛЬ ЭПИГЕНЕТИКИ И ГЕНЕТИКИ В ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ЗАБОЛЕВАНИЯМ

В прошлом считалось, что восприимчивость к заболеваниям определяется исключительно наследственной информацией, записанной в первичной последовательности ДНК. Индивиды обладают различными генотипами, диктующими, как они будут реагировать на эндогенные факторы, такие как факторы развития, гормоны и цитокины, или на экзогенные воздействия, включающие доступность продуктов питания, инфекции, физическая активность,

социальное поведение и другие факторы окружающей среды. С течением времени, такое взаимодействие с указанными факторами формирует основу для генетической вариативности в восприимчивости к заболеванию. Аберрантные изменения в линейной последовательности ДНК приводят к мутациям, делециям, слиянию генов, tandemным дупликациям и/или генной амплификации, что ведет к нарушению регуляции экспрессии генов, лежащей в основе генезиса заболеваний (Liu, Freedman, 2005; Kroll, 2004; Moore, 2005).

Однако становится все более ясно, что эпигенетические нарушения генной экспрессии играют, как минимум, не менее важную роль в развитии заболевания (Godfrey et al., 2007; Jiang et al., 2004; Dolinoy et al., 2007), и даже скорее всего, этот процесс более восприимчив к внешним колебаниям. Предполагается, что эпигенетические модификации — изменения в генной экспрессии, протекающие без изменений в последовательности ДНК, могут наследоваться как митотически, так и передаваться между поколениями (Rakyan et al., 2003; Anway et al., 2005; Сломинская и др., 2006; Whitelaw, Whitelaw, 2008). При этом необходимо отметить, что если митотическое наследование установлено достаточно твердо, то факт передачи эпигенетических модификаций между поколениями пока ограничен лишь несколькими примерами (Whitelaw, Whitelaw, 2008). Более того, имеется возможность альтернативного объяснения наблюдаемого феномена, не связанного с эпигенетическими модификациями. Это могут быть: а) плохое здоровье матери при беременности, что могло бы индуцировать подобные фенотипы в последующем поколении, например, высокое кровяное давление или увеличенное содержание глюкокортикоидов вызывающие осложнения при беременности, что могло бы опосредованно вести к одинаковым фенотипам потомства; б) поведенческое взаимодействие между матерью и ребенком может закреплять фенотип. Например, у крыс, уменьшение материнской заботы вызывает стрессированное состояние у потомства и такие крысы становятся плохими матерями, то есть закрепляя стрессированный фенотип; в) перенос вируса или токсинов, что может происходить через плаценту или молоко.

К наиболее определенным и распространенным механизмам регуляции эпигенома относят метилирование ДНК, малые интерферирующие и микроРНК, длинные некодирующие РНК и модификации гистонов (Holliday, 1991; Morris, 2005; Cheung, Lau, 2005; Esteller, 2005; Паткин, 2008). Эти процессы обуславливают стабильность транскрипта, укладку ДНК, позиционирование нуклеосом, компактизацию хроматина, и, наконец, организацию ядра. Действуя синергично и кооперативно, эти механизмы определяют, будет ли ген выключаться или активироваться, и в какой ткани и в какое время он будет экспрессироваться. Таким образом, эпигенетические исследования значительно расширяют наше понимание контекста генной экспрессии в сравнении с представлениями

о решающей роли последовательности нуклеотидов. очевидно, что нарушение эпигенома или индукция «эпимутаций» (Holliday, 1991) лежит в основе развития ряда заболеваний (Godfrey et al., 2007; Jiang et al., 2004; Dolinoy et al., 2007). Становится ясно, что восприимчивость к заболеванию является результатом сложного взаимодействия между генетическим вкладом и эпигенетическим маркированием, «впечатанным» в геном эндогенными или/и экзогенными факторами (Jaenisch, Bird, 2003).

6. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Так как обычно применяемые методы не очень успешны в лечении заболеваний эпигенетического происхождения, то необходимо приступать к лечению, основанному на эпигеномных изменениях. К настоящему времени большая часть исследований по эпигенетическому лечению была сфокусирована на раке, в основном потому, что эта болезнь, для которой роль эпигенетики наиболее хорошо понятна. Несколько различных классов лекарств используются для вмешательства в эпигенетические процессы, вносящие вклад в развитие рака (Ptak, Petronis, 2008).

Таким же образом использовали ингибирование метилирования ДНК и деацетилирования гистонов при миелодиспластическом синдроме (Wijermans et al., 2000; Kantarjian, et al., 2006; Kuendgen, et al., 2005), острой миелоидной лейкемии (Garcia-Manero et al., 2006; Byrd et al., 2005) и Т-клеточной лимфоме (Duvic et al., 2007; Piekarz et al., 2001).

На примере вальпроевой кислоты, обычно используемой для лечения эпилепсии, и для которой обнаружен эпигенетический эффект (Milutinovic et al., 2007) существует вероятность, что и другие агенты могут оказаться эпигенетически активными. Однако, имеется несколько возможных ограничений для использования эпигенетической терапии. Наиболее серьезной проблемой представляется отсутствие специфичности. Хотя усиление выключения генов-супрессоров опухолей, без сомнения, связано с канцерогенезом, простая индукция глобального деметилирования может индуцировать сама по себе хромосомную нестабильность и побочные эффекты могут оказаться очень тяжелыми (Eden et al., 2003). Предлагается в этой связи использовать более специфичный подход на основе молекул РНК, в частности, микроРНК, которые бы интерферировали с побочными аберрантными эпигенетическими эффектами (Varambally et al., 2008; Lehmann et al., 2008; Hunsberger et al., 2009).

Но и в данном случае надо принимать во внимание появившиеся данные о том, что микроРНК может не только подавлять трансляцию, но и стимулировать ее в зависимости от того, клетка покоится или реплицируется (Vasudevan et al., 2007).

Эти данные указывают на необходимость тщательного анализа статуса ткани, в отношении которой предполагается использование микроРНК для лечения. Нельзя также не

принимать во внимания, возможность наследования эпигенетических характеристик, отмеченную выше. То есть использование веществ, меняющих эпигенетическое маркирование, может привести к нежелательным последствиям для потомства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше понимание роли эпигенетики в контексте комплексных заболеваний пока находится на начальном уровне. Хотя эпидемиологические исследования остаются полезными, изучение роли эпигенетики в этиологии комплексных заболеваний затруднены из-за наличия генетической вариабельности. Наши основные знания относительно эпигенетики млекопитающих получены при изучении генетически идентичных линий мышей, для которых фенотипические различия могут быть связаны в эпигенетическими различиями между индивидами. Для человека аналогичной моделью являются дискордантные близнецы. Эпигенетические исследования на человеке, представляются потенциально важными, так как они могут объяснить влияние окружения на фенотипы. Очевидно важным было бы выяснение того, наследуем ли мы только генетические последовательности от наших предшественников, либо также и, хотя бы в определенной степени, эффекты, обусловленные их образом жизни. Исходя из природы комплексных полигенных заболеваний, очевидно, что при таких патологиях имеют место цис- и транс-взаимодействия между самими генами, между хромосомными локусами и целыми хромосомами в пространстве клеточного ядра, наряду со взаимодействиями между белковыми продуктами вовлеченных генов. При этом наблюдается клеточная, тканевая специфичность экспрессии, причем в определенном периоде онтогенеза. Предрасположенность к комплексным заболеваниям определяется, наиболее вероятно, эпигенетикой раннего развития, а взаимодействие с внешними по отношению к геному факторами, способное изменять эпигенетическое маркирование в силу его принципиальной обратимости, может вести к накоплению с возрастом определенных эпимутаций. То есть можно, видимо, по аналогии с динамическими мутациями при экспансии тринуклеотидных повторов, говорить о «динамических эпимутациях», особая роль при этом принадлежит, как представляется тандемным повторам ДНК, локализованным в нетранслируемых участках генома. Именно такие последовательности ДНК с использованием в качестве медиаторов модификаций ДНК, гистонов, некодирующих РНК, в силу уникальности нуклеотидного состава для различных индивидов, могут определять и фенотипическое разнообразие, и, как следствие, различия между особями в подверженности различным патологиям.

Учитывая особую роль раннего развития в возникновении и протекании комплексных заболеваний важно получить ответы на ряд фундаментальных вопросов, ответы на которые не могут дать классическая генетика, биология

развития, молекулярная биология, нейробиология, цитология, и без ответа на которые трудно ожидать принципиальных сдвигов в диагностике и лечении целого ряда распространенных комплексных заболеваний. Ответы на эти вопросы могут также составить основу для разработки так называемой индивидуальной медицины, учитывающей особенности каждого отдельного пациента. Необходимо значительно более полное понимание следующих проблем:

- а) Каковы механизмы дифференцировки клеток в эмбриогенезе и во взрослом состоянии из стволовых клеток?
- б) Какова роль родительского происхождения в дифференцировке?
- в) Какова относительная роль в регуляции экспрессии модификаций ДНК и белков хроматина?
- г) Что вызывает обращение процесса дифференцировки в многоклеточном организме?
- д) Каков биологический смысл неравной экспрессии гомологичных аллелей генов и, в частности, стохастической моноаллельных и импринтированных?
- е) Почему именно в нейронах особенно важны феномены импринтинга и вообще моноаллельной экспрессии генов?
- ж) Какова роль повторяющихся последовательностей ДНК различного типа, которые составляют значительную часть генома, в регуляции генной экспрессии?
- з) Какова роль окружающей среды в регуляции указанных процессов, в особенности, в эмбриогенезе?

Очевидно, что все перечисленные вопросы взаимосвязаны, что еще более затрудняет их анализ и трактовку. Именно эпигенетический подход, благодаря ответам на указанные, и не только эти, вопросы дает надежду на разработку новых терапевтических подходов для лечения таких патологий как рак, нейродегенеративные, неврологические, психические заболевания. Эпигенетика является наиболее бурно развивающейся областью современной биологии. Прогресс обусловлен появлением все новых приборов и новых типов реагентов. Можно ожидать, что в недалеком будущем мы увидим новую медицину.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа поддержана грантами РФФИ № 08-04-12167 и № 09-04-92425-КЭ.

Литература

1. Кислякова Т. В., Кустова М. Е., Лянгузова М. С. и др., 2000. Неиндуцированные однопочечные разрывы в ДНК клеток линии F9 тератокарциномы мыши // Цитология. Т. 42. С. 284–285.
2. Паткин Е. Л., Сучкова И. О., 2006. Регуляторные механизмы импринтинга у млекопитающих // Цитология. Т. 48. С. 578–594.

3. Паткин Е. Л., 2008. Эпигенетические механизмы распространенных заболеваний человека. Спб.: Изд. Нестор-История. 200 с.
4. Сасина Л. К., Сломинская Н. А., Сучкова И. О., Пичик Е. В., Соловьев К. В., Грудина Н. А., Клинская Т. А., Паткин Е. Л., 2010. Внутринтронный минисателлит человека *urs29*, ассоциированный с неврологическими заболеваниями, регулирует экспрессию репортерного гена *Egfp* в зависимости от типа клеток // Цитология. в печати.
5. Сломинская Н. А., Сучкова И. О., Клинская Т. А. и др., 2006. Особенности межгенерационной передачи экзогенной сателлитной ДНК быка у трансгенных мышей // Цитология. Т. 48. С. 522–552.
6. Сучкова И. О., Шубина Д. М., Якимовский А. Ф. и др., 2009. Анализ ассоциации минисателлитного локуса *UPS29* гена *CENTB5* с болезнью Паркинсона // Экологическая Генетика. Т. 7. С. 19–29.
7. Ahi F. R., Vasiliou S. A., Haddley K., et al., 2009. Combinatorial interaction between two human serotonin transporter gene variable number tandem repeats and their regulation by CTCF. *J. Neurochem.* Vol. 112. P. 296–306.
8. Anway M. D., Cupp A. S., Uzumcu M., Skinner M. K., 2005. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility // *Science.* Vol. 308. P. 1466–1469.
9. Anway M. D., Rekow S. S., Skinner M. K., 2008. Transgenerational epigenetic programming of the embryonic testis transcriptome // *Genomics.* Vol. 9. P. 30–40.
10. Bacolla A., Larson J. E., Collins J. R. et al., 2008. Abundance and length of simple repeats in vertebrate genomes are determined by their structural properties // *Genome Res.* Vol. 18. P. 1545–1553.
11. Benjamin J., Li L., Patterson C. et al., 1996. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking // *Nat. Genet.* Vol. 12. P. 81–84.
12. Bergstrom R., Whitehead J., Kurukuti S., Ohlsson R., 2007. CTCF regulates asynchronous replication of the imprinted H19/Igf2 domain // *Cell Cycle.* Vol. 6. P. 450–454.
13. Boan F., Gonzalez A. I., Rodriguez J. M., Gomez-Marquez J., 1997. Molecular characterization of a new human minisatellite that is able to form single-stranded loops *in vitro* and recognized by nuclear protein s // *FEBS Letters.* Vol. 418. P. 251–257.
14. Byrd, J. C., Marcucci G., Parthun M. R. et al., 2005. A phase I and pharmacodynamic study of depsipeptide (FK228) in chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia // *Blood.* Vol. 105. P. 959–967.
15. Chadwick B. P., 2008. DXZ4 chromatin adopts an opposing conformation to that of the surrounding chromosome and acquires a novel inactive X specific role involving CTCF and antisense transcripts // *Genome Res.* Vol. 18. P. 1259–1269.
16. Cervera A., Tàssies D., Obach V. et al., 2007. The BC genotype of the VNTR polymorphism of platelet glycoprotein Ibalph is overrepresented in patients with recurrent stroke regardless of aspirin therapy // *Cerebrovasc. Dis.* Vol. 24. P. 242–246.
17. Champagne F. A., Weaver I. C. G., Diorio J. et al., 2006. Maternal Care Associated with Methylation of the Estrogen Receptor- α 1b Promoter and Estrogen Receptor- α Expression in the Medial Preoptic Area of Female Offspring // *Endocrinology.* Vol. 147. P. 2909–2915.
18. Cheung P., Lau P., 2005. Epigenetic regulation by histone methylation and histone variants // *Mol. Endocrinol.* Vol. 19. P. 563–573.
19. Comings D. E., 1998. Polygenic inheritance and micro/minisatellites // *Mol. Psychiatry.* Vol. 3. P. 21–31.
20. Cornish K. M., Manly T., Savage R. et al., 2005. Association of the dopamine transporter (DAT1) 10/10-repeat genotype with ADHD symptoms and response inhibition in a general population sample // *Mol. Psychiatry.* Vol. 10. P. 686–698.
21. Costello J. F., Plass C., 2001. Methylation matters // *J. Med. Genet.* Vol. 38. P. 285–303.
22. de Quervain D. J-F., Kolassa I. T., Ertl V. et al., 2007. A deletion variant of the α 2b-adrenoceptor is related to emotional memory in Europeans and Africans // *Nat. Neurosci.* Vol. 10. P. 1137–1139.
23. Dolinoy D. C., Weidman J. R., Jirtle R. L., 2007. Epigenetic gene regulation: linking early developmental environment to adult disease // *Reprod. Toxicol.* Vol. 23. P. 297–307.
24. Duvic M., Talpur R., Ni X. et al., 2007. Phase 2 trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) for refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) // *Blood.* Vol. 109. P. 31–39.
25. Ebstein R. P., Novick O., Umansky R. et al., 1996. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking // *Nat. Genet.* Vol. 12. P. 78–80.
26. Eden A., Gaudet F., Waghmare A., Jaenisch R., 2003. Chromosomal instability and tumors promoted by DNA hypomethylation // *Science.* Vol. 300. P. 455.
27. Esteller M., 2005. Aberrant DNA methylation as a cancer-inducing mechanism // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* Vol. 45. P. 629–656.
28. Esteller M., 2007. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps // *Nat. Rev. Genet.* Vol. 8. P. 286–298.
29. Filippova G. N., Thienes C. P., Penn B. H. et al., 2001. CTCF-binding sites flank CTG/CAG repeats and form a methylation-sensitive insulator at the DM1 locus // *Nature Genet.* Vol. 28. P. 335–343.
30. Fischer J. J., Toedling J., Krueger T. et al., 2008. Combinatorial effects of four histone modifications in transcription and differentiation // *Genomics.* Vol. 91. P. 41–51.
31. Fraga M. F., Ballestar E., Villar-Garea A. et al., 2005. Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer // *Nat. Genet.* Vol. 37. P. 391–400.
32. Fondon J. W. 3rd., Hammock E. A., Hannan A. J., King D. G., 2008. Simple sequence repeats: genetic modulators of brain

- function and behavior // *Trends Neurosci.* Vol. 31. P. 328–334.
33. Franke B., Hoogman M., Vasquez A. et al., 2008. Association of the dopamine transporter (SLC6A3/DAT1) gene 9–6 haplotype with adult ADHD // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* Vol. 147B. P. 1576–1579.
 34. Fraser P., Bickmore W., 2007. Nuclear organization of the genome and the potential for gene regulation // *Nature.* Vol. 447. P. 413–441.
 35. Galanakis E., Kofleridis D., Stratigi K. et al., 2008. Intron 4 a/b polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with both type 1 and type 2 diabetes in a genetically homogeneous population // *Hum. Immunol.* Vol. 69. P. 279–283.
 36. Garcia-Manero G., Kantarjian H. M., Sanchez-Gonzalez B. et al., 2006. Phase 1/2 study of the combination of 5-aza-20-deoxycytidine with valproic acid in patients with leukemia // *Blood.* Vol. 108. P. 3271–3279.
 37. Godfrey K. M., Lillycrop K. A., Burdge G. C., Gluckman P. D., Hanson M. A., 2007. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease // *Pediatr. Res.* Vol. 61. P. 5R–10R.
 38. Goto Y., Kimura H., 2009. Inactive X chromosome-specific histone H3 modifications and CpG hypomethylation flank a chromatin boundary between an X-inactivated and an escape gene. *Nucleic Acids Research.* Vol. 37. P. 7416–7428.
 39. Haberman Y., Amariglio N., Rechavi G., Eisenberg E., 2008. Trinucleotide repeats are prevalent among cancer-related genes // *Trends Genet.* Vol. 24. P. 14–18.
 40. Haddley K., Vasiliou A. S., Ali F. R., Paredes U. M., Bubb V. J., Quinn J. P., 2008. Molecular genetics of monoamine transporters: relevance to brain disorders // *Neurochem Res.* Vol. 33. P. 652–667.
 41. Handel A. E., Ebers G. C., Ramagopalan S. V., 2009. Epigenetics: molecular mechanisms and implications for disease // *Trends Mol. Med.* Vol. 16. P. 7–16.
 42. Hill D., Ndifon W., Nkwanta A., 2007. Differential enrichment of simple sequence repeats in selected Alzheimer-associated genes // *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand).* Vol. 53. P. 23–31.
 43. Hiromine Y., Ikegami H., Fujisawa T. et al., 2007. Trinucleotide repeats of programmed cell death-1 gene are associated with susceptibility to type 1 diabetes mellitus // *Metabolism.* Vol. 56. P. 905–909.
 44. Hitchins M. P., Wong J. J., Suthers G. et al., 2007. Inheritance of a cancer-associated MLH1 germ-line epimutation // *N. Engl. J. Med.* Vol. 356. P. 697–705.
 45. Holliday R. 1991. Mutations and epimutations in mammalian cells // *Mutat. Res.* Vol. 250. P. 351–363.
 46. Huehn J., Polansky J. K., Hamann A., 2009. Epigenetic control of FOXP3 expression: the key to a stable regulatory T-cell lineage? // *Nat. Rev. Immunol.* Vol. 9. P. 83–89.
 47. Hunsberger J. G., Austin D. R., Chen G., Manji H. K., 2009. MicroRNAs in mental health: from biological underpinnings to potential therapies // *Neuromolecular Med.* Vol. 11. P. 173–182.
 48. Ikegami K., Ohgane J., Tanaka S., Yagi S., Shiota K., 2009. Interplay between DNA methylation, histone modification and chromatin remodeling in stem cells and during development // *Int. J. Dev. Biol.* Vol. 53. P. 203–214.
 49. Issa J. P. 2000. CpG-island methylation in aging and cancer // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* Vol. 249. P. 101–118.
 50. Jaenisch R., Bird A., 2003. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals // *Nat. Genet.* Vol. 33. Suppl. P. 245–254.
 51. Javierre B. M., Fernandez A. F., Richter J. et al., 2010. Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus erythematosus // *Genome Research.* Vol. 20. P. 170–179.
 52. Jenuwein T., Allis C. D., 2001. Translating the histone code // *Science.* Vol. 293. P. 1074–1080.
 53. Jiang Y. H., Bressler J., Beaudet A. L., 2004. Epigenetics and human disease // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* Vol. 5. P. 479–510.
 54. Jin B., Tao Q., Peng J. et al., 2008. DNA methyltransferase 3B (DNMT3B) mutations in ICF syndrome lead to altered epigenetic modifications and aberrant expression of genes regulating development, neurogenesis and immune function // *Hum. Mol. Genet.* Vol. 17. P. 690–709.
 55. John S., Workman J. L., 1998. Bookmarking genes for activation in condensed mitotic chromosomes // *BioEssays.* Vol. 20. P. 275–279.
 56. Johnson K. A., Kelly S. P., Robertson I. H. et al., 2008. Absence of the 7-repeat variant of the DRD4 VNTR is associated with drifting sustained attention in children with ADHD but not in controls // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* Vol. 147B P. 927–937.
 57. Kafri T., Ariel M., Brandeis M. et al., 1992. Developmental pattern of gene-specific DNA methylation in the mouse embryo and germ line // *Genes Dev.* Vol. 6. P. 705–714.
 58. Kangaspeska S., Stride B., Métiévié R. et al., 2008. Transient cyclical methylation of promoter DNA // *Nature.* Vol. 452. P. 112–115.
 59. Kantarjian H., Issa J. P., Rosenfeld C. S. et al., 2006. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study // *Cancer.* Vol. 106. P. 1794–1803.
 60. Kaminsky Z. A., Tang T., Wang S-C. et al., 2009. DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins // *Nature Genetics.* Vol. 41. P. 240–245.
 61. Kamstrup P. R., Tybjaerg-Hansen A., Steffensen R., Nordestgaard B. G., 2008. Pentanucleotide repeat polymorphism, lipoprotein(a) levels, and risk of ischemic heart disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 93. P. 3769–3776.
 62. Kho M. R., Baker D. J., Laayoun A., Smith S. S., 1998. Stalling of human DNA (cytosine-5) methyltransferase at single-strand conformers from a site of dynamic mutation // *J. Mol. Biol.* Vol. 275. P. 67–79.
 63. Khraiwesh B., Arif M. A., Seumel G. I. et al., 2010. Transcriptional Control of Gene Expression by MicroRNAs // *Cell.* Vol. 140 P. 111–122.

64. *Kishida I., Aklillu E., Kawanishi C., Bertilsson L., Agren H.*, 2007. Monoamine metabolites level in CSF is related to the 5-HTT gene polymorphism in treatment-resistant depression // *Neuropsychopharmacology*. Vol. 32. P.2143–2151.
65. *Klenova E., Scott A. C., Roberts J. et al.*, 2004. YB-1 and CTCF differentially regulate the 5-HTT polymorphic intron 2 enhancer which predisposes to a variety of neurological disorders // *J. Neurosci*. Vol. 24. P. 5966–5973.
66. *Klose R. J., Bird A. P.*, 2006. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators // *Trends Biochem. Sci*. Vol. 31. P.89–97.
67. *Krebs M. O., Guillin O., Bourdell M. C. et al.*, 2000. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) gene variants association with age at onset and therapeutic response in schizophrenia // *Mol. Psychiatry*. Vol. 5. P.558–562.
68. *Kress C., Thomassin H., Grange T.*, 2006. Active cytosine demethylation triggered by a nuclear receptor involves DNA strand breaks // *PNAS*. Vol. 103. P.11112–11117.
69. *Kroll T. G.*, 2004. Molecular events in follicular thyroid tumors // *Cancer Treat. Res*. Vol. 122. P.85–105.
70. *Kuendgen A., Knipp S., Fox F. et al.*, 2005. Results of a phase 2 study of valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid in 75 patients with myelodysplastic syndrome and relapsed or refractory acute myeloid leukemia // *Ann. Hematol*. Vol. 84. Suppl. 1. P.61–66.
71. *Laken S. J., Petersen G. M., Gruber S. B. et al.*, 1997. Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC // *Nat. Genet*. Vol. 17. P.79–83.
72. *Lasky-Su J. A., Faraone S. V., Glatt S. J., Tsuang M. T.*, 2005. Meta-analysis of the association between two polymorphisms in the serotonin transporter gene and affective disorders // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet*. Vol. 133B P.110–115.
73. *Lee J., Inoue K., Ono R. et al.*, 2002. Erasing genomic imprinting memory in mouse clone embryos produced from day 11.5 primordial germ cells // *Development*. Vol. 129. P.1807–1817.
74. *Lees-Murdock D. J., De Felici M., Walsh C. P.*, 2003. Methylation dynamics of repetitive DNA elements in the mouse germ cell lineage // *Genomics*. Vol. 82. P.230–237.
75. *Lehmann D. J., Butler H. T., Warden D. R. et al.*, 2003. Association of the androgen receptor CAG repeat polymorphism with Alzheimer's disease in men // *Neurosci. Lett*. Vol. 340. P.87–90.
76. *Lehmann U., Hasemeier B., Christgen M. et al.*, 2008. Epigenetic inactivation of microRNA gene hsa-mir-9-1 in human breast cancer // *J. Pathol*. Vol. 214. P.17–24.
77. *Lesch K-P., Bengel D., Heils A. et al.*, 1996. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region // *Science*. Vol. 274. P.1527–1531.
78. *Liu J., Francke U.*, 2006. Identification of cis-regulatory elements for MECP2 expression // *Human Molecular Genetics*. Vol. 15. P.1769–1782.
79. *Liu Y., Freedman B. I.*, 2005. Genetics of progressive renal failure in diabetic kidney disease // *Kidney Int. Suppl*. S94–97.
80. *Madsen B. E., Villesen P., Wiuf C.*, 2008. Short tandem repeats in human exons: a target for disease mutations // *BMC Genomics*. Vol. 9. P.410.
81. *Maegawa S., Hinkal G., Kim H. S. et al.*, 2010. Widespread and tissue specific age-related DNA methylation changes in mice // *Genome Research*. <http://www.genome.org/cgi/doi/10.1101/gr.096826.109>.
82. *Mattick J. S., Amaral P. P., Dinger M. E., Mercer T. R., Mehler M. F.*, 2009. RNA regulation of epigenetic processes // *BioEssays*. Vol. 31. P.51–59.
83. *Matzke M. A., Birchler J. A.*, 2005. RNAi-mediated pathways in the nucleus // *Nat. Rev. Genet*. Vol. 6. P.24–35.
84. *Mayer W., Niveleau A., Walter J., Fundele R., Haaf T.*, 2000. Demethylation of the zygotic paternal genome // *Nature*. Vol. 403. P.501–502.
85. *McIntyre M. H., Kantoff P. W., Stampfer M. J. et al.*, 2007. Prostate cancer risk and ESR1 TA, ESR2 CA repeat polymorphisms // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. Vol. 16. P.2233–2236.
86. *Mehler M. F.*, 2008. Epigenetic principles and mechanisms underlying nervous system functions in health and disease // *Progr. Neurobiol*. Vol. 86. P.305–341.
87. *Mercer T. R., Marcel E., Dinger M. E., Mattick J. S.*, 2009. Long non-coding RNAs: insights into functions // *Nature Rev. Genetics*. Vol. 10. P.155–159.
88. *Métivier R., Gallais R., Tiffocche C. et al.*, 2008. Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter // *Nature*. Vol. 452. P.45–50.
89. *Miller C. A., Campbell S. A., Sweatt D.*, 2008. DNA methylation and histone acetylation work in concert to regulate memory formation and synaptic plasticity // *Neurobiol. Learn. Memory*. Vol. 89. P.599–603.
90. *Milutinovic S., D'Alessio A. C., Detich N., Szyf M.*, 2007. Valproate induces widespread epigenetic reprogramming which involves demethylation of specific genes // *Carcinogenesis*. Vol. 28. P.560–571.
91. *Monk M., Boubelik M., Lehnert S.*, 1987. Temporal and regional changes in DNA methylation in the embryonic, extra-embryonic and germ cell lineages during mouse embryo development // *Development*. Vol. 99. P.371–382.
92. *Moore M. A.*, 2005. Converging pathways in leukemogenesis and stem cell self-renewal // *Exp. Hematol*. Vol. 33. P.719–737.
93. *Morgan D. K., Whitelaw E.*, 2008. The case for transgenerational epigenetic inheritance in humans // *Mamm. Genome*. Vol. 19. P.394–397.
94. *Morgan H. D., Sutherland H. G., Martin D. I., Whitelaw E.*, 1999. Epigenetic inheritance at the agouti locus in the mouse // *Nat. Genet*. Vol. 23. P.314–318.
95. *Morris K. V.*, 2005. siRNA-mediated transcriptional gene silencing: the potential mechanism and a possible role in the histone code // *Cell Mol. Life Sci*. Vol. 62. P.3057–3066.
96. *Neves-Pereira M., Mundo E., Muglia P. et al.*, 2002. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a familybased association study // *Am. J. Hum. Genet*. Vol. 71. P.651–655.

97. Ohlsson R., Lobanenkov V., Klenova E., 2010. Does CTCF mediate between nuclear organization and gene expression? // *BioEssays*. Vol. 32. P.37–50.
98. Ogilvie A. D., Battersby S., Bubb V. J. et al., 1996. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression // *Lancet*. Vol. 347. P.731–733.
99. Patkin E. L., Kustova M. E., Noniashvili E. M., 1995. DNA-strand breaks in chromosomes of early mouse embryos as detected by *in situ* nick translation and gap filling // *Genome*. Vol. 38. P.381–384.
100. Patkin E. L., 1997. Asymmetry of sister chromatids methylation of preimplantation mouse embryo chromosomes as revealed by nick translation *in situ* // *Cytogenet. Cell Genet*. Vol. 77. P.82–83.
101. Patkin E. L., Kustova M. E., Perticone P., 1998. The influence of demethylation agents on the preimplantation mouse development // *Zygote*. Vol. 6. P.351–358
102. Patkin E. L., 2002. Epigenetic mechanisms for primary differentiation in mammalian embryos // *Internat. Rev. Cytology*. — Vol. 216. P.81–130.
103. Paular F. M., Sloane M. A., Huang R. et al., 2009. H3K27me3 forms BLOCs over silent genes and intergenic regions and specifies a histone banding pattern on a mouse autosomal chromosome // *Genome Res*. Vol. 19. P.221–233.
104. Pembrey M. E., Bygren L. O., Kaati G. et al., 2006. ALSPAC Study Team. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans // *Eur. J. Hum. Genet*. Vol. 14. P.159–166.
105. Piekarczyk R. L., Robey R., Sandor V. et al., 2001. Inhibitor of histone deacetylation, depsipeptide (FR901228), in the treatment of peripheral and cutaneous T-cell lymphoma: a case report // *Blood*. Vol. 98. P.2865–2868.
106. Popp C., Dean W., Feng S. et al., 2010. Genome-wide erasure of DNA methylation in mouse primordial germ cells is affected by AID deficiency // *Nature*. Vol. 463. P.1101–1105.
107. Prichard Z. M., Jorm A. F., Mackinnon A., Easteal S., 2007 (a). Association analysis of 15 polymorphisms within 10 candidate genes for antisocial behavioural traits // *Psychiatr. Genet*. Vol. 17. P.299–303.
108. Prichard Z. M., Mackinnon A. J., Jorm A. F., Easteal S., 2007 (b). AVPR1A and OXTR polymorphisms are associated with sexual and reproductive behavioral phenotypes in humans. Mutation in brief no. 981 // *Online. Hum. Mutat*. Vol. 28. P.1150.
109. Pritchard A. L., Pritchard C. W., Bentham P., Lendon C. L., 2007. Role of serotonin transporter polymorphisms in the behavioural and psychological symptoms in probable Alzheimer disease patients // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. Vol. 24. P.201–206.
110. Ptak C., Petronis A., 2008. Epigenetics and complex disease: from etiology to new therapeutics // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. Vol. 48. P.257–276.
111. Rakan V. K., Chong S., Champ M. E. et al., 2003. Transgenerational inheritance of epigenetic states at the murine Axin (Fu) allele occurs after maternal and paternal transmission // *PNAS*. Vol. 100. P.2538–2543.
112. Rassoulzadegan M., Grandjean V., Gounon P. et al., 2006. RNA-mediated non-mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse // *Nature*. Vol. 441. P.469–474.
113. Rees M., Norton N., Jones I. et al., 1997. Association studies of bipolar disorder at the human serotonin transporter gene (hSERT; 5HTT) // *Mol. Psychiatry*. Vol. 2. P.398–402.
114. Reif A., Herterich S., Strobel A. et al., 2006. A neuronal nitric oxide synthase (NOS-1) haplotype associated with schizophrenia modifies prefrontal cortex function // *Mol. Psychiatry*. Vol. 11. P.286–300.
115. Reik W., Dean W., Walter J., 2001. Epigenetic reprogramming in mammalian development // *Science*. Vol. 293. P.1089–1093.
116. Riley D. E., Krieger J. N., 2009. Embryonic nervous system genes predominate in searches for dinucleotide simple sequence repeats flanked by conserved sequences // *Gene*. Vol. 429. P.74–79.
117. Richard D. J., Bolderson E., Cubeddu L. et al., 2008. Single-stranded DNA-binding protein hSSB1 is critical for genomic stability // *Nature*. Vol. 453. P.677–682.
118. Rougier N., Bourc'his D., Gomes D. M. et al., 1998. Chromosome methylation patterns during mammalian preimplantation development // *Genes Dev*. Vol. 12. P.2108–2113.
119. Sarge K. D., Park-Sarge O. K., 2009. Mitotic bookmarking of formerly active genes: keeping epigenetic memories from fading // *Cell Cycle*. Vol. 8. P.818–823.
120. Sasaki H., Matsui Y., 2008. Epigenetic events in mammalian germ-cell development: reprogramming and beyond // *Nature Rev. Genet*. Vol. 9. P.129–140.
121. Saveliev A., Everett C., Sharpe T., Webster Z., Festenstein R., 2003. DNA triplet repeats mediate heterochromatin-protein-1-sensitive variegated gene silencing // *Nature*. Vol. 422. P.909–913.
122. Schildkraut J. M., Murphy S. K., Palmieri R. T. et al., 2007. Trinucleotide repeat polymorphisms in the androgen receptor gene and risk of ovarian cancer // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. Vol. 16. P.473–480.
123. Schulze T. G., Müller D. J., Krauss H. et al., 2000. Association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and major depressive disorder // *Am. J. Med. Genet*. Vol. 96. P.801–803.
124. Seligson D. B., Horvath S., Shi T. et al., 2005. Global histone modification patterns predict risk of prostate cancer recurrence // *Nature*. Vol. 435. P.1262–1266.
125. Sharif J., Muto M., Takebayashi S. et al., 2007. The SRA protein Np95 mediates epigenetic inheritance by recruiting Dnmt1 to methylated DNA // *Nature*. Vol. 450. P.908–913.
126. Skene P. J., Illingworth R. S., Webb S. et al., 2010. Neuronal MECP2 is expressed at near histone-octamer levels and globally alters the chromatin state // *Molec. Cell*. Vol. 37. P.457–468.

127. *Steen K., Ooi T., Bestor T. H.*, 2008. The colorful history of active DNA demethylation // *Cell*. Vol. 133. P. 1145–1148.
128. *Strahl B. D., Allis C. D.*, 2000. The language of covalent histone modifications // *Nature*. Vol. 403. P. 41–45.
129. *Tang W. Y., Ho S. M.*, 2007. Epigenetic reprogramming and imprinting in origins of disease // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* Vol. 8. P. 173–182.
130. *Tsumagari K., Qi L., Jackson K. et al.*, 2008. Epigenetics of a tandem DNA repeat: chromatin DNaseI sensitivity and opposite methylation changes in cancers // *Nucleic Acids Research*. Vol. 36. P. 2196–2207.
131. *Varambally S., Cao Q., Mani R. S. et al.*, 2008. Genomic loss of microRNA-101 leads to overexpression of histone methyltransferase EZH2 in cancer // *Science*. Vol. 322. P. 1695–1699.
132. *Vasudevan S., Tong Y., Steitz J. A.*, 2007. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation // *Science*. Vol. 318. P. 1931–1934.
133. *Verdeguer F., Le Corre S., Fischer E. et al.*, 2010. A mitotic transcriptional switch in polycystic kidney disease // *Nature Medicine*. Vol. 16. P. 106–110.
134. *Verdel A., Jia S., Gerber S. et al.*, 2004. RNAi-mediated targeting of heterochromatin by the RITS complex // *Science*. Vol. 303. P. 672–676.
135. *Verstrepen K. J., Jansen A., Lewitter F., Fink G. R.*, 2005. Intragenic tandem repeats generate functional variability // *Nat. Genet.* Vol. 37. P. 986–990.
136. *Wagner K. D., Wagner N., Ghanbarian H. et al.*, 2008. RNA induction and inheritance of epigenetic cardiac hypertrophy in the mouse // *Dev. Cell*. Vol. 14. P. 962–969.
137. *Weksberg R., Shuman C., Caluseriu O. et al.*, 2002. Discordant KCNQ1OT1 imprinting in sets of monozygotic twins discordant for Beckwith–Wiedemann syndrome // *Hum. Mol. Genet.* Vol. 11. P. 1317–1325.
138. *Whitelaw N. C., Whitelaw E.*, 2008. Transgenerational epigenetic inheritance in health and disease // *Curr. Opin. Genet. Develop.* Vol. 18. P. 273–279.
139. *Wijermans P., Lübbert M., Verhoef G. et al.*, 2000. Low-dose 5-aza-20-deoxycytidine, a DNA hypomethylating agent, for the treatment of high-risk myelodysplastic syndrome: a multicenter phase II study in elderly patients // *J. Clin. Oncol.* Vol. 18. P. 956–962.
140. *Wilkerson D. C., Murphy L. A., Sarge K. D.*, 2008. Interaction of HSF1 and HSF2 with the Hspa1b promoter in mouse epididymal spermatozoa // *Biol. Reprod.* Vol. 79. P. 283–288.
141. *Worrall B. B., Azhar S., Nyquist P. A. et al.*, 2003. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in carotid atherosclerosis // *Stroke*. Vol. 34. P. 790–793.
142. *Worrall B. B., Brott T. G., Brown R. D. Jr. et al.*, 2007. IL1RN VNTR polymorphism in ischemic stroke: analysis in 3 populations // *Stroke*. Vol. 38. P. 1189–1196.
143. *Xing H., Vanderford N. L., Sarge K. D.*, 2008. The TBP-PP2A mitotic complex bookmarks genes by preventing condensin action // *Nat Cell Biol.* Vol. 10 (11). P. 1318–1323.
144. *Xing H., Wilkerson D. C., Mayhew C. N. et al.*, 2005. Mechanism of hsp70i Gene Bookmarking // *Science*. Vol. 307. P. 421–423.
145. *Yagi S., Hirabayashi K., Sato S. et al.*, 2008. DNA methylation profile of tissue-dependent and differentially methylated regions (T-DMRs) in mouse promoter regions demonstrating tissue-specific gene expression // *Genome Res.* Vol. 18. P. 1969–1978.

EPIGENETICAL MECHANISMS OF SUSCEPTIBILITY TO COMPLEX HUMAN DISEASES

Patkin E. L., Quinn John

✿ **SUMMARY:** Contemporary data concerned an input of epigenetical mechanisms into an etiology and susceptibility to complex human diseases are critically analyzed. The special attention is attended to a specific role of simple tandem DNA repeats, the crucial role of developmental epigenetics in these processes. Patterns of mitotic and intergenerational inheritance of epigenetical modifications are considered.

✿ **KEY WORDS:** epigenetics; complex human diseases; tandem DNA repeats; epigenetical inheritance; environmental influence; developmental epigenetics.

✿ Информация об авторах

Паткин Евгений Львович — зав. лабораторией молекулярной цитогенетики развития млекопитающих отдела молекулярной генетики, проф., д. б. н.
Институт экспериментальной медицины РАН.
197376, г. Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12.
E-mail: elp44@mail.ru.

Квинн Джон — зав. отделом нейробиологии.
Школа биомедицинских наук Университета Ливерпуля, факультеты физиологии и клеточной биологии.
E-mail: Jquinn@liv.ac.uk.

Patkin Evgeniy L'vovich —
Institute of Experimental Medicine RAMS.
197376, Saint-Petersburg, Akad. Pavlova st., 12.
E-mail: elp44@mail.ru.

Quinn John —
Chair of Neurobiology Departments of Physiology & Human Anatomy Cell Biology, School of Biomedical Science, Medical School, University of Liverpool.
E-mail: Jquinn@liv.ac.uk.