

УДК 57.05

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ – ВАЖНЕЙШИЙ ЭЛЕМЕНТ СИСТЕМЫ КОНТРОЛЯ СТОХАСТИЧЕСКОЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ

© 2020 г. Е. В. Семенова^{1, *}, Е. Ю. Варфоломеева¹, М. В. Филатов^{1, 2}

¹Отделение молекулярной и радиационной биофизики, ФГБУ “Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова” НИЦ “Курчатовский институт”, Гатчина, 188300 Россия

²Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, 191036 Россия

*E-mail: semenova_el.spb@mail.ru

Поступила в редакцию 02.10.2019 г.

После доработки 28.10.2019 г.

Принята к публикации 01.11.2019 г.

Экспрессия генов – стохастический (случайный) процесс, приводящий к значительным межклеточным вариациям в уровнях мРНК и белков в популяции генетически идентичных клеток. Экспрессионная гетерогенность проявляется у разнообразных организмов от микробов до млекопитающих; ее характеристики зависят от генетических, эпигенетических и биофизических параметров. Случайные колебания, возникающие при реализации генетического материала (экспрессионный шум) играют важную роль во многих биологических процессах, таких как переключение фенотипов и координация экспрессии генов при клеточной дифференцировке и клеточном цикле. Стохастическая экспрессия генов может иметь важные последствия как для каждой конкретной клетки, так и для клеточной популяции в целом, будучи полезным фактором в некоторых контекстах и вредным в других. Следовательно, в процессе эволюции должны были сформироваться механизмы контроля экспрессионного шума. В последние годы все больше экспериментальных и теоретических работ указывают на эпигенетическую регуляцию как на важнейший элемент системы контроля стохастической экспрессионной гетерогенности. В обзоре рассматриваются основные эпигенетические механизмы, участвующие в контроле экспрессионного шума, и приводятся конкретные примеры эпигенетической регуляции стохастической экспрессии генов у различных организмов возрастающей биологической сложности, начиная с вирусов и заканчивая млекопитающими. Отдельный раздел обзора посвящен функционированию эпигенетической системы контроля экспрессионной вариабельности генов в период развития многоклеточных организмов.

Ключевые слова: регуляция стохастических процессов, стохастическая клеточная гетерогенность, экспрессионный шум, эпигенетические механизмы

DOI: 10.31857/S0041377120020054

Жизнь – это проявление взаимодействия двух противоположных явлений – случайности и детерминизма. Живые организмы, развитие которых организовано с помощью программы пространственно-временной экспрессии генов, ответственной за точную передачу наследственных признаков, пролиферацию и миграцию на уровне отдельных клеток, способны разрешить эти два, казалось бы, противоречивых аспекта своей жизнедеятельности. Природа двух уровней регуляции – стохастичность на отдельных этапах регуляции генной экспрессии в отдельных клетках и высокоскоординированная динамика экспрессии генов в процессе эмбриогенеза – и пути их взаимодействия в конечном итоге определяют

судьбу клетки и организма в целом (Dong, Liu, 2017). Программы клеточного деления, размера клеток и генной экспрессии изменяются в ответ на внешние условия. Эти глобальные изменения влияют на средние концентрации биомолекул и их вариабельность. Случайные колебания – причина шума экспрессии генов (вариации количества генных продуктов) в популяции идентичных клеток. Т.е. экспрессия генов – стохастический процесс, обусловленный хаотичностью протекания транскрипции и трансляции, что в конечном итоге приводит к значительным межклеточным различиям уровней мРНК и белков. Эта вариабельность проявляется у разнообразных организмов от одноклеточных до млекопитающих, и ее характеристики зависят как от биофизических параметров, регулирующих экспрессию генов, так и от структуры генной регуляторной сети. Стохастическая экспрессия генов может иметь важные последствия для судьбы как каждой конкретной клетки, так

Принятые сокращения: ЭСК – эмбриональные стволовые клетки, СА – фенетиловый эфир кофейной кислоты, ICR – контрольные области импринтинга, MES – клетки мезенхимы, NPC – предшественники нервных клеток человека, PYR – пириметамин.