

The background of the entire page is a microscopic image of plant cells, likely from a leaf, showing a network of cell walls. The image is overlaid with a blue color gradient, which is darker in the center and lighter towards the edges. The text is centered on this background.

Анализ уровня экспрессии генов на основании паттернов нуклеосомной фрагментации цДНК

Максим Иванов | Атлас ОнкоДиагностика

Описание проекта

Геном человека состоит из 46 хромосом – длинных линейных отрезков ДНК, плотно и иерархически (в несколько этапов) упакованных с помощью специальных белков в компактные образования. Минимальная единица этой иерархической упаковки – нуклеосома. Нуклеосома – это комплекс из восьми молекул гистонов (класс ядерных белков), похожий на катушку, вокруг которой приблизительно в 1,7 оборота намотано 150 нуклеотидных пар (п.н.) ДНК. Таким образом, ДНК в наших клетках напоминает бусы из «катушек»-нуклеосом. Поскольку считывать генетическую информацию можно только с ненамотанной ДНК, подобная укладка оказывает огромное влияние на уровень экспрессии генов. Значение имеет и тип гистонов, из которых состоят нуклеосомы, и претерпеваемые ими модификации, и место расположения на ДНК.

В основной массе эти белки хаотично расположены по всему геному, постоянно меняя свое место связывания, однако есть участки ДНК, требующие строго определенного позиционирования гистонов. Наиболее изучены в этом плане места начала транскрипции (transcription start sites, TSS). На клеточных линиях дрожжей и Т-лимфоцитов человека ранее было показано, что у активно экспрессируемых генов нуклеосома жестко расположена в районе 100 п.н. в направлении 5'→3' от TSS и нет нуклеосомы в районе 50 п.н. в обратном направлении, в то время как у «молчащих» генов нуклеосомы расположены в области TSS хаотически. Такой паттерн укладки нуклеосом, скорее всего, связан с необходимостью организации транскрипционного комплекса: гистоны конкурируют с транскрипционными факторами, ДНК-полимеразой и прочими белками за место посадки. Таким образом, расположение нуклеосом в гене указывает на то, как активно он экспрессируется в данной клетке.

Далее, во время апоптоза ДНК претерпевает конденсацию и ферментативную деградацию эндонуклеазами. Поскольку гистоны, как уже отмечалось выше, конкурируют с прочими белками за связывание с ДНК, то расщепляющие ее ферменты имеют доступ в основном только к участкам ДНК между нуклеосомами – так называемым линкерам, – по ним ДНК и разрезается. Впоследствии с помощью везикулярных телец деградированная ДНК высвобождается в кровь, где она либо связывается с мембранными белками форменных элементов в сыворотке, либо свободно «плавает» в плазме. Таким образом, циркулирующая в крови ДНК (цДНК) представлена квантуемыми размерами: преобладают мононуклеосомы, потом ди-, тринуклеосомы и так далее, формируя при электрофорезе в агарозном геле «апоптотическую лестницу» — отдельные полосы, соответствующие различным по молекулярной массе фрагментам.

Далее, если мы проанализируем последовательности коротких фрагментов ДНК в крови и определим, откуда они пришли из генома (картируем по референсному геному человека), то сможем определить ту самую картину нуклеосомной укладки в ткани — источнике ДНК (паттерн нуклеосомной укладки). А поскольку знание паттерна нуклеосомной укладки позволяет судить об уровне экспрессии гена, можно, к примеру, обнаружить признаки аномальной экспрессии генов опухолевых супрессоров или онкогенов, что указывает на развитие опухолевого процесса.

Задачи в проекте

Разработка инструментария для оценки уровня экспрессии генов на основании паттернов фрагментации цДНК.

Требования/Пожелания к команде

- Linux/bash
- Программирование на среднем-минимальном уровне/знание пакетов статистической обработки данных (R/matlab/wolfram mathematica)
- Крайне желательно знание основ гармонического анализа/обработки сигналов/основ методов машинного обучения

Желательное количество участников

3-4

Комментарии

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27681289>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4686799/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26771485>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27571261>