

Epigenetyka, czyli jak przedłużyć sobie życie?

Małgorzata Bukrejewska

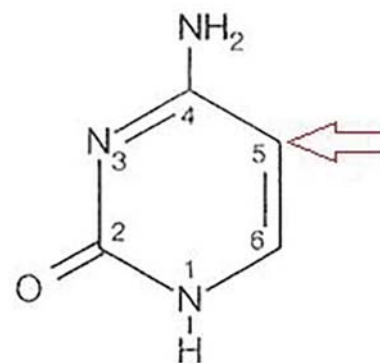
Naukowcy przez wiele dziesięcioleci spierali się o to, co wywiera większy wpływ na człowieka: czy to, co dziedziczymy w genach dzięki rodzicom, nie mając na to żadnego wpływu, czy też warunki, w jakich się wychowujemy. Wydawać by się mogło, że to geny rodziców mają zasadniczy wpływ na to, jacy jesteśmy, jednak dziś, po poznaniu mechanizmów DNA, wiemy, że na wygląd zewnętrzny czy podatność na choroby może mieć duży wpływ dziedzicznie pozagenowe, a więc dziedzicznie cech nabytych, będące domeną epigenetyki.

Początki epigenetyki sięgają XIX wieku, kiedy to Jean Baptiste de La-

marck ogłosił swoją wersję teorii ewolucji, w której opisywał dziedziczenie cech nabytych, wynikających z wpływu środowiska na organizm, który to wpływ zostaje przekazany kolejnym pokoleniom. Teoria ta została jednak podważona przez Karola Darwina, a później także przez Georga Mendla, z jednoczesnym sformułowaniem nowych postulatów o tym, że dzięki mutacjom w DNA i przenoszeniu ich na kolejne pokolenia możliwa jest ewolucja. Koncepcja ta nie była podważana przez dziesiątki lat i dopiero w XX wieku pojawiły się ponowne wzmianki o czynnikach epigenetycznych, dzięki którym możliwe stało się połączenie dwóch powyższych teorii. Przykładowe czynniki epigenetyczne, takie jak dieta, ćwiczenia czy przebyte choroby zostały przedstawione na poniższym rysunku.

Epigenetyka a mechanizmy ekspresji genów

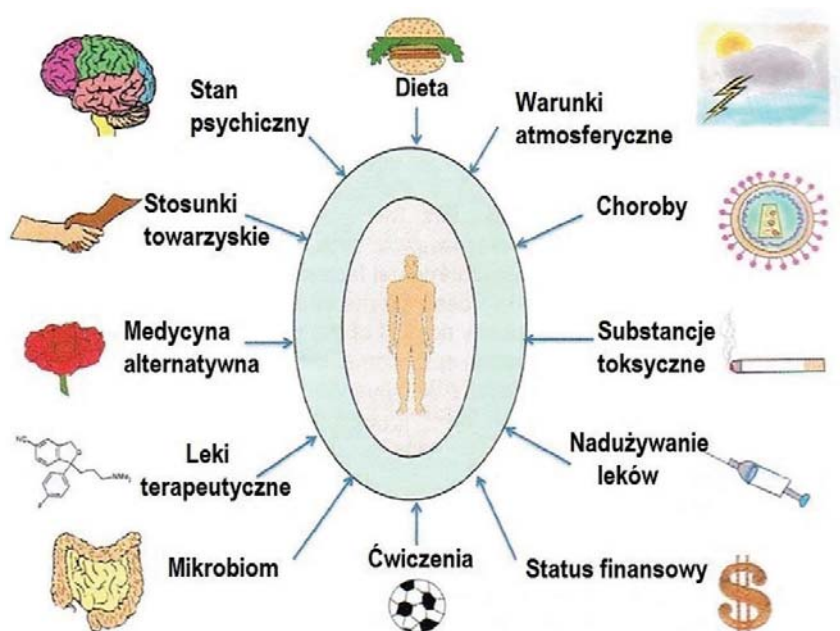
Aby dokładniej zrozumieć istotę epigenetyki, trzeba zapoznać się z różnymi możliwymi mechanizmami ekspresji genów, czyli procesów, w których informacja genetyczna zostaje odczytana i przekazana do białek lub kwasu nukleinowego RNA.



Cytozyna (C)

Jeden z mechanizmów wyciszania ekspresji genów polega na przyłączeniu, z udziałem specjalnych enzymów zwanych metylotransferazami, grupy metylowej $-CH_3$ w piątej pozycji pierścienia pirymidynowego cytozyny w DNA (Rysunek 2). Proces ten nazywa się metylacją DNA. Po przyłączeniu grupy $-CH_3$ enzymy odpowiedzialne za odczytywanie kodu genetycznego nie mają dostępu do genu i w efekcie przestaje on działać. Taki gen znajduje się nadal w komórce i jest przekazywany innym komórkom podczas podziałów, ale sam pozostaje nieczynny.

Sytuację tę doskonale opisuje doświadczenie Randy'ego Jirtle'a i Roberta Waterlanda z amerykańskiego *Duke University*. W badaniach wykorzystali oni rasę myszy charakteryzującą się wysoką ekspresją genu



Rys.1 Przykładowe czynniki epigenetyczne (na podstawie [1]).

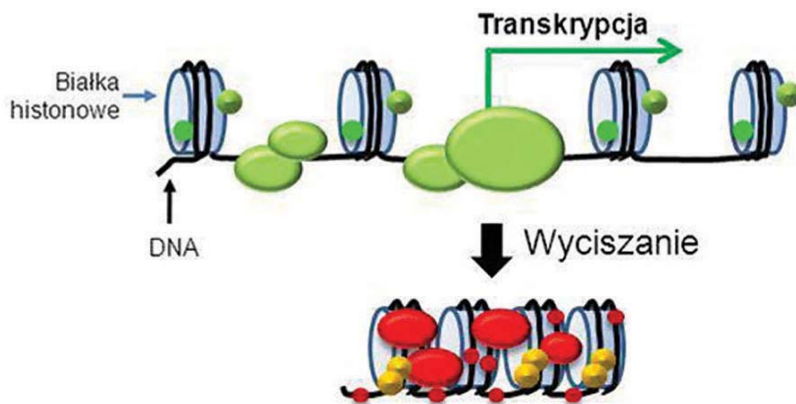
Agouti. Gen ten odpowiedzialny jest za żółte zabarwienie futra myszy, a także za cukrzycę oraz skłonność do otyłości. Doświadczenie polegało na porównawczym karmieniu części ciężarnych samic karmą bogatą w kwas foliowy i witaminę B₁₂ oraz – innej grupy ciężarnych samic – karmą ubogą w te składniki. W pierwszym przypadku nastąpiła metylacja DNA i w związku z tym gen Agouti został wyciszony; w konsekwencji w tej grupie myszy nastąpiło obniżenie skłonności do tycia i rozwoju cukrzycy oraz zmiana zabarwienia futra z żółtego na szare (Rys. 2).

W drugi mechanizm modyfikowania ekspresji genów zaangażowane są histony, czyli białka, na które nawija się nić kodu genetycznego. Pełnią one funkcję kontrolerów ekspresji genów (zarówno uaktywniania, jak i wyciszania genów). Histony zbudowane są z łańcucha aminokwasów przyjmujących kształt kuli, z wystającym aminokwasowym „ogonem”. Dzięki przyłączaniu do „ogona” różnych związków możliwe jest zachodzenie różnych reakcji, takich jak acetylowanie reszt lizyny (dodanie grupy acetylowej), metylacja reszt lizyny i argininy, fosforylacja reszt seryny i treoniny (przyłączenie reszty fosforanowej), z jednoczesnym mocniejszym lub słabszym nawijaniem nici DNA na omawiane histony. „Mocno” nawinięty na histony gen staje się wyciszony, tzn. nie można go odczytać (Rysunek 3).

Ostatni, trzeci mechanizm wyciszania ekspresji genu najlepiej jest wyjaśnić na podstawie schematu przedstawionego na rys. 4. Wyciszanie to zachodzi



Rys. 2



Rys. 3 Mechanizm wyciszania ekspresji genów poprzez nawijanie nici DNA na histony (na podstawie [5])

w tym przypadku z udziałem jednociowego RNA (siRNA), które powstało z pociętego dwuniciowego RNA (dsRNA) obcego (na przykład wirusowego) pochodzenia. Jednociowy RNA łączy się z komplementarnym mRNA (informacyjnym RNA) z jądra komórkowego i z kompleksem białkowym RISC (o aktywności endorybonukleazy, dzielącym cząsteczki RNA pośrodku łańcucha). W skład białka wchodzi również białko Argonauta, które przecina mRNA na różne fragmenty, uniemożliwiając jego dalszą translację i tym samym ekspresję genu. Opisany sposób kontroli genów to interferencja RNA. Zjawisko to zostało odkryte przez amerykańskich naukowców Andrew Z. Fire’a i Craiga C. Mello, którzy zostali za to wyróżnieni w 2006 roku Nagrodą Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii.

Wpływ czynników epigenetycznych

W ramach opisanych wyżej mechanizmów modyfikowania ekspresji genów można w następujący sposób przybliżyć przykładowy wpływ różnych uwarunkowań (czynników epigenetycznych z rys. 1) na długość życia ludzkiego:

→ **Dieta.** Składniki odżywcze rozpoczynają metaboliczne procesy i są transportowane po całym organizmie. Uważane są za czynniki epigenetyczne ze względu na to, że mogą modyfikować epigenom (zestaw chemicznych modyfikacji DNA i białek histonów) w celu skorygowania nieprawidłowo aktywowanych bądź

uciszanych genów. Dzięki tej właściwości składniki odżywcze mogą być traktowane jako środki terapeutyczne lub zapobiegawcze. Podczas fazy przejściowej grupy metylowe są tworzone z kluczowych składników odżywczych, w tym z kwasu foliowego, witaminy B i S-adenozylometioniny. Dieta bogata w zmetylowane składniki odżywcze może znacząco zmienić ekspresję genów i oferować ochronne korzyści zdrowotne. Produkty takie, jak brokuły, cukinia, brukselka, zielona fasola czy szpinak (zawierają dużą ilość kwasu foliowego wpływającego na nasz organizm) uczestniczą w zdrowym profilu metylacji DNA, a dodatkowo mogą odwracać zniszczenia. W szczególności dieta matki wpływa na płód rozwijający się w macicy. Potomstwo myszy karmionych kwasem foliowym wykazywało wyraźne zaawansowanie metylacji DNA w porównaniu do potomstwa myszy, które otrzymały niską dawkę kwasu foliowego. W drugim przypadku zostały zaangażowane geny związane z zaburzeniami autyzmu, dlatego w celu uniknięcia rozwoju chorób u noworodków ważne jest, by kobiety podczas ciąży spożywały zalecaną dawkę kwasu foliowego.

Dodatkowo ważnymi składnikami w naszej diecie, które zapobiegają modyfikacjom DNA, są przeciwutleniacze i związki fitochemiczne. Należy do nich wspomniany wyżej kwas foliowy, kwas retinowy (metabolit witaminy A), związki selenu, polifenole z zielonej herbaty, jabłek, kawy, jeżyn i innych. Antocyjany łatwo rozpoznać

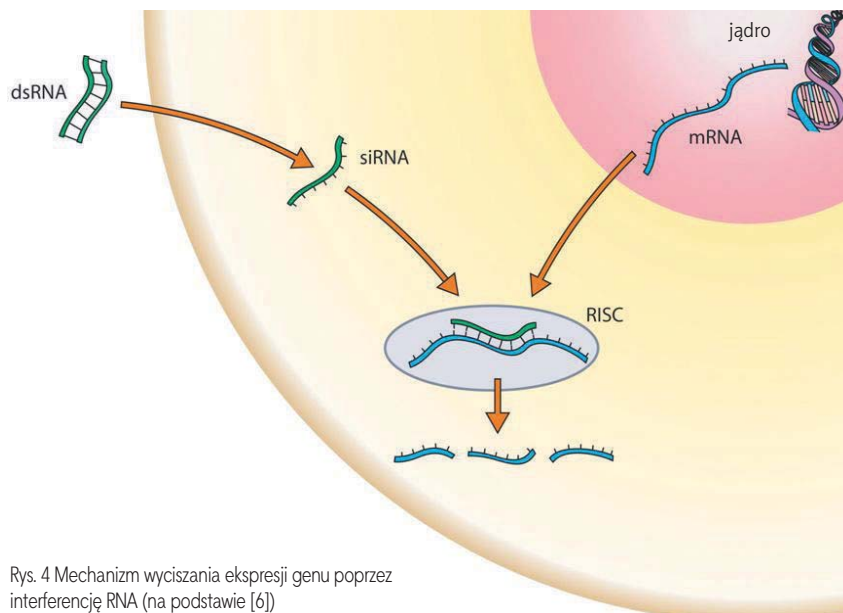
w produktach po czerwonym lub fioletowym pigmentem (bakłażan, śliwki, granaty, czerwona cebula, żurawina, jagoda, wiśnia). Flawonoidy działają jako silne przeciwutleniacze, które przyczyniają się do wychwytywania szkodliwych wolnych rodników.

→ **Opieka środowiska i zdrowie psychiczne matki decydujące o poziomie stresu.** Czynniki te mogą mieć ogromny wpływ na fizyczne i psychologiczne cechy potomstwa. Udowodniono to, przeprowadzając odpowiednie doświadczenia na myszach i szczurach. U myszy hodowanych bez „matczynej” opieki nastąpiła zmiana ekspresji receptora glikokortykosteroidów, przez co wzrósł poziom stresu i produkcji kortyzolu przez gruczoły nadnerczy. U szczurów wykazano, że pod wpływem stresu, w okresie późnej ciąży następują modyfikacje epigenetyczne, powodujące choroby neurologiczne mózgu płodu. U dzieci modyfikacje receptora kortyzolu mogą zachodzić pod wpływem stresu związanego z przemocą domową, gdy kobieta jest jeszcze w ciąży, a dalekosiężne skutki mogą rozwinąć się w okresie dojrzewania. U zwierząt zapobiega temu, np. „lizanie” potomstwa przez matkę, dzięki czemu wykazywało się ono większą odpornością na stres. U ludzi rolę owego „lizania” zastępuje przytulanie.

→ **Alkohol.** Obecność zmetylowanego DNA w spermie ojca może mieć związek z konsumpcją alkoholu. Dodatkowym czynnikiem wywołującym ten sam proces może być kontakt ojca z toksycznymi substancjami chemicznymi, takimi jak, np. chlorek chromu (III) i pestycyd winchlozolina.

→ **Typ porodu.** Potomstwo zrodzone z cięcia cesarskiego wykazało hipermetylację w leukocytach w porównaniu do osób urodzonych siłami natury.

→ **Lekarstwa.** Preparaty farmaceutyczne mogą wywoływać trwałe epigenetyczne zmiany w organizmie (trwałe skutki uboczne). Wyróżniamy dwojaki rodzaj efekty stosowania leków: bezpośrednie, powodowane przez leki działające na DNA lub wpływające na proces metylacji histonów oraz pośrednie, w przypadku których zmiany zachodzą na powierzch-



Rys. 4 Mechanizm wyciszania ekspresji genu poprzez interferencję RNA (na podstawie [6])

ni receptorów, enzymów lub innych białek, przez co zmienia się ekspresja tych receptorów, a następnie zmienia się ekspresja czynników transkrypcyjnych, które z kolei zmieniają regulację epigenetyczną.

→ **Medycyna alternatywna.** Zaliczamy do niej, m. in. homeopatię, jogę, tai chi, reiki, akupunkturę, masaż, neuropatię i hipnoterapię. Ajuroweda, system medycyny indyjskiej, personalizuje każde leczenie, polegające na odpowiednim używaniu herbat i przypraw w codziennych posiłkach. Przyprawy, takie jak, np. Tulsi (bazylija azjatycka), imbir, kurkuma czy cynamon odpowiadają za regulację acetylacji histonów H3, przez co modyfikują ekspresję genów.

Wpływ chorób

Starzenie się prowadzi do wielu zmian w genomie ludzkim. Następuje wtedy ogólna, całościowa hipometylacja (niedobór grup metylowych), która może zachodzić w powtarzających się sekwencjach i powodować niestabilność genomu. Jednym z przykładowych tego efektów jest choroba Alzheimera, schorzenie neurodegeneracyjne, wywoływane przez nieprawidłową ekspresję mikroRNA, a zaliczane do jednego z wariantów

otępienia (demencji). Innym przykładem choroby wywołanej przez modyfikacje DNA jest artretyzm. Epigenetyczna podstawa choroby zwyrodnieniowej stawów jest widoczna w tym, że chondrocyty choroby zwyrodnieniowej, w przeciwieństwie do normalnych komórek chrzęstnych (wchodzących w skład tkanki chrzęstnej) powodują ekspresję genów biorących udział w zwyrodnieniu chrząstki wskutek ich hipometylacji.

Do innych chorób analogicznego pochodzenia należą też niektóre choroby układu sercowo-naczyniowego i nowotwory.

Podsumowanie

Opisywane w tym artykule, odwołujące się do epigenetyki, rozumowanie stwarza nadzieję na zrozumienie procesów starzenia się czy powstawania i rozwoju chorób. Możliwe, że dzięki epigenetyce będziemy mogli wyjaśnić skomplikowane zależności między genami a środowiskiem oraz stworzyć nowoczesne terapeutyczne narzędzia, przez co w medycynie spersonalizowanej być może wkrótce nastąpi rewolucja.

Małgorzata Bukrejewska

Studentka Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego
Katedra Biotechnologii Molekularnej

Literatura:

- [1] „Epigenetics across the human lifespan” Riya R. Kanherkar, Naina Bhatia-Dey, Antonei B. Csoka, wrzesień 2014
- [2] <http://www.zespołodowna.info/konferencja-na-malcie-wystapienie-profesor-jill-james-cz-2-czyli-epigenetyka.html>
- [3] <http://biotechnologia.pl/biotechnologia/artykuly/epigenetyka-w-pigulce,14881>
- [4] <http://www.racjonalista.pl/kk.php/s,8315>
- [5] <http://www.igib.uw.edu.pl/files/3013/8814/8527/W5-MTARNA2013-Chromatyna-MZakrzewska.pdf>
- [6] https://pl.wikipedia.org/wiki/Interferencja_RNA