

Epigenetika, epigenetinis paveldimumas ir jo svarba

Straipsnis supažindina su epigenetika ir Toronto universiteto epigenetikos tyrimų laboratorija, kurioje darbuojasi mokslininkų grupė, vadovaujama dr. Artūro Petronio.

EPIGENETIKOS TYRIMŲ OBJEKTAS

Epigenetika – tai mokslas apie paveldėjimą ir geno funkcijas, kurios nėra užkoduotos DNR (dezoksiribonukleino rūgščių) sekoje. Epigenetikos požiūriu, genai nėra vieninteliai paveldimumo vienetai, ir būtina atsižvelgti į aplinkos veiksnių poveikį genų funkcijoms bei nagrinėti, kaip šie veiksniai valdo geno veiklą.

Nustatę žmogaus geno seką, mokslininkai joje rado apie 25 000 potencialių genų. Šis skaičius buvo daug mažesnis nei tikėta: žmogaus genome buvo planuojama aptikti apie 100 000 genų. Kai kurios neabejotinai paveldimos ligos, pvz., cukrinis diabetas, nepasižymėjo vieno specifinio geno veikla, kuri būtų lemiamas ligos išsivystymo veiksnys, tačiau turėjo grupę specifinių genų, kurie tik leido nustatyti ligos galimybę. Laboratorinių gyvūnų klonavimo eksperimentai privertė mokslininkus manyti, kad paveldima yra ne tik genetinė informacija. Anksčiau tikėta, kad žmonių genetinio kodo veikla nekinta. Dabar teigiama, kad žmonės gali įtakoti savo genetinio kodo veiklą priklausomai nuo gyvenimo sąlygų ir netgi kartais gali perduoti šiuos pokyčius savo palikuonims. Šiems argumentams stiprėjant, per pastaruosius kelis dešimtmečius išsivystė nauja molekulinės biologijos šaka – epigenetika (graikų kalboje *epi* reiškia *prie, po to, viršuje, papildomai*).

EPIGENETIKOS PIONIERIAI IR JŲ PROFESINIAI SUNKUMAI

Viena tyrimų grupių epigenetikos srityje yra vadovaujama medicinos mokslų daktaro Artūro Petronio, dirbančio Toronto universitete, Kanadoje. Dr. A.Petronis savo tyrimus atlieka Psichikos ir priklausomybės ligų centre, kuriame 2003 m. Krembil šeimos fondo lėšomis jis įkūrė laboratoriją ir yra jos vadovas. Jo vadovaujama grupė tiria epigenetinių veiksnių vaidmenį psichikos ligų (schizofrenijos ir bipolinio sutrikimo) išsivystymui.

Dr. A.Petroniui ir vienam jo kolegų Moshe Szyf, Monrealio McGill universiteto farmakologijos profesoriui ir žurnalo *Epigenetics* redaktoriui, epigenetinių tyrimų pradžia buvo gana sunki. Būdami šios srities pradininkais, jie turėjo atremti gausybę kritikos. Dr. A.Petronis prisimena, jog kartą, padavęs paraišką tyrimų finansavimui gauti, sulaukė anoniminių paraiškų įvertinimo, kuriame buvo tiesiog parašyta: „Šitas projektas yra šlamštas“. Prof. Szyf prieš keletą metų parengė mokslinį straipsnį epigenetikos srityje, kurio recenzentas įvertino publikaciją kaip „nevykusį mokslinį humorą“. Profesorius teigia, jog jam buvo patarta nesiimti epigenetinių tyrimų, jei jis norėjo tęsti savo mokslinę karjerą.

Dabar, praėjus keletui metų, dr. A.Petronis ir jo kolega prof. Szyf yra savotiškos išžymybės savo srityje, kuri nuola-

tos įgyja vis daugiau pripažinimo. Anot jų, egzistuoja „antrasis kodas“, kuris, kitaip nei genetinis DNR kodas (genomas), gali būti pakeistas per gyvenimą, ir dalis šių pokyčių net gali būti perduoti palikuonims. Nustačius žmogaus genetinį kodą, paaiškėjo, kad juo remiantis negalima atskleisti visų ligų fenomenų, o DNR nėra vienintelis molekulinis tyrimų objektas. DNR sekų analizė negali paaiškinti, kodėl kartais tik vienam iš identiškų dvynių, turinčių visiškai vienodą DNR seką, išsivysto paveldima liga. Dr. Artūras Petronis pradėjo dvynių tyrimus prieš aštuonerius metus. Jis pasiūlė epigenetinę ligos atsiradimo hipotezę, pagal kurią identiški dvyniai turėtų skirtis epigenetiniu požiūriu, nors jų genomai yra labai panašūs. Nors ligai būdingų epigenetinių pakitimų dar nėra rasta, dr. A.Petronio grupė įrodė, kad monozigotiniai dvyniai labai skiriasi savo epigenetine reguliacija. Epigenetinė teorija gali atverti naujas perspektyvas ir aiškinantis aplinkos veiksnių įtaką ligos atsiradimui. Aplinkos įtaka tirama jau daug dešimtmečių, bet ligšiol nėra vienaprasmiškų įrodymų, kokie aplinkos veiksniai didina riziką susirgti schizofrenija, cukriniu diabetu, išsėtine skleroze, psoriaze, daugeliu vėžinių ligų. Dr. A.Petronis teigia, kad „99 proc. mokslininkų tiki, jog aplinkos veiksniai yra svarbūs, bet niekas negali pateikti specifinių mechanizmo detalių“. Dr. A.Petronis priduria, jog „bet kokių atsitiktinai pasirinktų žmonių DNR yra bent 99,7 proc. identiška, tačiau epigenetiniu lygiu žmonės yra labai skirtingi“.

EPIGENETINIO PAVELDIMUMO PAVYZDŽIŲ ĮVAIROVĖ

Pastaruoju metu buvo sukaupta daugybė duomenų, įrodančių epigenetinį paveldimumą žmonėms ir gyvūnams.

Vašingtono universiteto mokslininkas Michael Skinner grupei žiurkių, besilaukiančių palikuonių, davė insekticido metoksichloro ir fungicido vinklozolino, kurie sukelia nevaisingumą. Buvo pastebėta, kad padidėjusiu nevaisingumu pasižymėjo ne tik šių žiurkių palikuoniai, bet ir dar trys kartos jų palikuonių, nors toksinų vartojimas buvo nutrauktas. Skinner grupė nustatė du genus, kurių epigenetinė reguliacija buvo pakitusi.

Prof. Moshe Szyf su savo kolegomis parodė, kad žiurkiukai, kuriuos motinos gerai prižiūrėjo (kasydavo ir laižydavo), užaugdavo ramesni ir būdavo geresni tėvai nei žiurkiukai, kurių motinos jais nesirūpino. Šiuo atveju įdomu tai, kad buvo atskleistas šio reiškinio epigenetinis mechanizmas. Pasirodo, gerai prižiūradamos, žiurkės aktyvuodavo palikuonims geną, kuris slopindavo streso hormono kortizolio gamybą. „Neprižiūrėti“ žiurkiukai šio hormono gamino daugiau ir buvo nervingesni. Ramaus elgesio žiurkėms suleidus aminorūgšties metionino (esančio įvairiose vitaminų ir maisto papildų tabletėse), jų stresas išaugo. Tai rodo, jog net dažnai sutinkami dietos elementai gali iš esmės pakeisti genų veiklą ir paveikti individų emocinę ir protinę būklę.

Įdomius reiškinius atskleidė Londono universiteto mokslininkas Marcus Pembrey, vienas žymiausių epigenetikos šali-

ninkų. Jis tyrė sąlyginai izoliuoto Švedijos miesto Overkaliko populiaciją ir nustatė, jog vyriškių, kurie vaikystėje patyrė maisto trūkumą, anūkai (antroji palikuonių karta) greičiau subręsdavo ir pasižymėjo ilgesne gyvenimo trukme. Tuo tarpu vyriškių, kurių mityba vaikystėje buvo gera, antrajai palikuonių kartai buvo padidėjusi rizika susirgti cukriniu diabetu. Moteriškos lyties atveju šie fenomenai buvo analogiški, tačiau buvo susieti su močiučių, o ne senelių mityba vaikystėje. Tirdama Bristolyje gyvenančias šeimas, Pembrey grupė nustatė, kad tėvų, kurie pradėjo rūkyti anksčiau nei 11 m. amžiaus, sūnūs buvo daug labiau nutukę nei jų bendraamžiai. Šis rūkymo sukeltas poveikis nepasireiškė dukterims. Taip pat buvo parodyta, jog Olandijos moterys, kurios badavo Antrojo pasaulinio karo metais, gimdė mažesnio svorio kūdikius. Jų palikuonys taip pat susilaukdavo mažesnių kūdikių, nors maisto jiems netrūko.

Spėjama, jog dauguma epigenetinių pakitimų nėra perduodami palikuonims ir genai yra „išvalomi“, kai spermatozoidas apvaisina kiaušinėlių. Tačiau mokslininkus stebina tai, jog kai kuriais atvejais mūsų mityba ir elgesys gali sukelti pakitimus, perduodamus per keletą kartų. Epigenetinių poveikių gali turėti daugybė veiksnių: sunkieji metalai, pesticidai, degalų atliekos, tabako dūmai, hormonai, radiacija, virusai, bakterijos ir net įprasti maisto produktai. Anot prof. Szyf, epigenetikams šiuo metu žinoma gal tik 10 proc. to, ką reikia žinoti apie epigenetinių paveldimumą. Jis teigia, jog epigenetinis kodas nuolat kinta, ir tai gali priversti vieną geną vykdyti „septynis šimtus epigenetinių programų“. Marcus Pembrey nuomone, epigenetinių veiksnių sukelti poveikiai palikuonių kartoms nėra įrodymas, kad visuomet pasireiškia epigenetinis paveldimumas.

EPIGENETINIŲ PAKITIMŲ MECHANIZMAI

Šiuo metu yra žinoma keletas cheminių procesų, kurie gali turėti epigenetinį poveikį. Dažniausiai tarp jų sutinkami yra DNR ir baltymų modifikacijos: metilinimas, acetilinimas, fosforilinimas ir ubikvitino grupės perkėlimas.

DNR metilinimas yra viena lengviausiai tiriamų modifikacijų. Metilo grupė paprastai prijungiama prie DNR fragmento, kuriame iš eilės pasikartoja citozino bazės (citidino nukleotidai). Metilo grupė modifikuota DNR sutinkama daugelio negalavimų atvejais, įskaitant vėžines ligas (pirmą kartą pastebėta 1983 m.).

Chromatino (baltymų histonų kompleksu, ant kurių „susivynioja“ DNR) modifikacija acetilo grupėmis yra svarbus epigenetinis veiksnys. Histonų kompleksus taip pat gali modifikuoti tam tikros ribonukleino rūgštys (RNR), pvz., mikroRNR. Chromatino struktūros pakitimai reguliuoja DNR galimybę „išsivynioti“ ir tikimybę, kad genas bus nuolatos aktyvus arba tylus. Jei vienas (normalus) geno alelis yra inaktyvuojamas epigenetinio proceso, o antrasis yra jau anksčiau pažeistas, organizmas gali pasižymėti neįprastomis savybėmis, pvz., padidėjusiu jautrumu mikrobams, toksinams ar įprastiems aplinkos veiksniams. Toks vieno geno alelio inaktyvavimas yra vadinamas imprintingu. Šiuo metu yra žinoma per 80 žmogaus genų, kurie gali būti paveikti imprintingo, ir

šis skaičius ateityje gali išaugti. Kita vertus, be šių potencialių imprintingo genų, išanalizavus 3 žmogaus chromosomas, buvo nustatyta, kad net penktadalis jose esančių genų yra modifikuoti ir gali turėti pakitusias funkcijas.

Ištyrus 40 porų identiškų dvynių, 3–74 m. amžiaus, buvo nustatyta, jog jaunesnės dvynių poros, kurios gyveno panašiomis sąlygomis ir daug laiko praleido kartu, pasižymėjo labai panašiais DNR metilinimo ir chromatino acetilinimo bruožais. Tuo tarpu vyresnių dvynių, ypač tų, kurie gyveno skirtingose aplinkose, DNR metilinimas ir histonų acetilinimas daugumoje tirtų audinių ląstelių (limfocituose, burnos epitelio ląstelėse, riebaliniame audinyje, tam tikruose raumenyse) buvo labai skirtingas.

EPIGENETINIO PAVELDIMUMO VAIDMUO SERGANT NERVŲ LIGOMIS

Dr. Artūro Petronio vadovaujama tyrimų grupė yra viena pirmųjų pasaulyje ir vis dar viena iš nedaugelio pradėjusių tirti epigenetinio paveldimumo svarbą psichikos ligų atsiradimui. Šioje laboratorijoje atliekami didelio masto tyrimai siekiant nustatyti ryšius tarp DNR metilinimo ir jo potencialiai sukeltų ligų (schizofrenijos ir bipolinio sutrikimo). Eksperimentų metu analizuojami mirusių individų neuronai ir yra lyginami šiomis ligomis sirgusių ir sveikų žmonių DNR metilinimo ypatumai.

Dr. A. Petronio laboratorijoje yra tiriami viso genomo DNR metilinimo ypatumai ir stengiamasi išaiškinti, kaip epigenetiniai veiksniai paveikė genų veiklą. Mokslininkas pripažįsta, kad tyrimus komplikuoja tai, jog dažnai sunku nustatyti, ar DNR metilinimas buvo ligų priežastis, ar įvyko vėliau, ligoms jau išsivysčius, ir buvo sukeltas įvairių psichotropinių medikamentų, kurie buvo paskirti ligoniams. Tačiau kai kurie ligų ypatumai pamažu ima aiškėti. Naudojant mikrogardelių technologiją, jau nustatyti specifiniai epigenetiniai pokyčiai keliuose neuromediatorių sistemose sergant psichoze.

Šiuo metu yra žinoma grupė genų, kurių veiklai pakitus, pasireiškia epigenetiniai simptomai. Pvz., vaikai, kurie gimsta su *MECP2* geno (nulemiančio chromatino struktūrinius persitvarkymus) mutacijomis, palaipsniui netenka sugebėjimo kalbėti ir vaikščioti. *ATRX* geno mutacijos, susijusios su chromatino struktūra ir DNR metilinimu, sukelia silpną vystę, urogenitalinius pažeidimus ir anemiją.

EPIGENETINIŲ MEDIKAMENTŲ PRAMONĖS ATsirADIMAS

Mokslininkai visame pasaulyje tiria epigenetinių reiškinių svarbą daugybės ligų atvejais: schizofrenijos, bipolinio sutrikimo, Parkinsono, Alzheimerio, įvairių vėžinių ir kitų ligų. Jų pasiekimai pradėti taikyti vaistų pramonėje, siekiant sukurti medikamentus ir metodus įvairioms ligoms diagnozuoti bei gydyti. Šių vaistų veikimo mechanizmas ir vartojimas būtų lengvesni ir paprastesni nei genų terapijos, kurios metu individams reikia įterpti tam tikrus naujus genus. Per pastaruosius keletą metų buvo įsteigtos kelios kompanijos, kurių veikla remiasi epigenetinių mechanizmų ypatumais ir jų pritaikymu. Vokietijos kompanija *Epigenomics AG* pranešė, jog ji surado geną, kurio aktyvavimo/slopinimo ypa-

tumai padeda prognozuoti krūtų vėžio gydymo efektyvumą. Kanadoje įkurta kompanija *MethylGene* kuria vaistus, kurie padėtų gydyti neurodegeneracines ligas, cukrinį diabetą ir net grybelines infekcijas. JAV neseniai buvo patvirtintas vaistas *Vidaza* (azacitidinas), kuris padeda aktyvuoti genus, slopinančius piktybinių ląstelių augimą.

EPIGENETIKŲ BENDRADARBIAVIMAS IR JŲ VEIKLOS PLĖTRA

Tyrimų efektyvumo ir produktyvumo lygiams pakelti, 2003 m. Europos epigenetikai suvienijo savo jėgas ir pradėjo Žmogaus epigenomo projektą (angl. *Human Epigenome Project*). Vienas pirmųjų šio projekto tikslų yra ištirti DNR metilinimo svarbą chromosomose 6, 13, 20, ir 22. Prie jų turėtų prisijungti keletas organizacijų, įskaitant keletą iš Azi-

jos šalių, kurios planuoja tirti chromosomas 21 ir X. Sekdama šiuo pavyzdžiu, JAV vyriausybė 2005 m. gruodžio mėn. skyrė 50 mln. JAV dolerių pradinių lėšų grupei pasaulio mokslininkų, kurie pradės tirti veiksnius, darančius įtaką genomo veiklai, ir turės nuodugniai nustatyti DNR metilinimo ir histonų modifikacijų vietas genome ir sudaryti jų „žemėlapi“. Abiejų projektų vykdytojai artimai bendrauja ir nuolatos pildo savo bendradarbių gretas visame pasaulyje. Kaupiant duomenis, ligų mechanizmai pamažu turi tapti aiškesni. Dr. A. Petronio nuomone, tiriant ligas, epigenetika gali pasirodyti nemažiau svarbi nei tradicinė DNR sekos genetika jau netolimoje ateityje.

**Parengė Vytautas Raulinaitis
Helsinkio universitetas**

LITERATŪRA:

1. Begley Sh. How a second, secret genetic code turns genes on and off // *The Wall Street Journal*. – 2006 07 23.
2. Brownlee Ch. Nurture takes the spotlight: decoding the environment's role in development and disease // *Science News*. – 2006 06 24.
3. Dennis C. Epigenetics and diseases: altered states // *Nature*. – 2003, Nr. 421, p. 686–688.
4. McIlroy A. Code 2 // *The Globe and Mail*. – 2006 03 11.
5. Tencer D. It's all in the epigenes // *Ottawa Citizen*. – 2006 08 26.
6. Weinhold B. Epigenetics: the science of change // *Environmental health perspectives*. – 2006, Nr. 114–3.