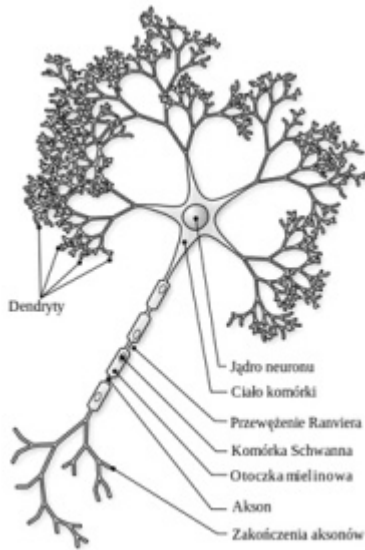


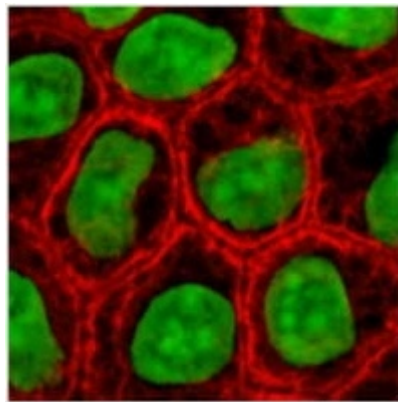
Czym jest epigenetyka?

Autor tekstu: **Damian Palus**

Każda komórka w naszym ciele ma ten sam kod genetyczny, a mimo to istnieje wiele rozmaitych rodzajów komórek pełniących odmienne funkcje w organizmie. Komórki różnią się budową morfologiczną, pochodzeniem, zdolnością do podziałów i funkcjami, jakie pełnią w organizmie. Dla lepszego uświadomienia sobie różnorodności jaka panuje w naszym ciele warto przyjrzeć się budowie neuronu i komórki wątrobowej. Już na pierwszy rzut oka widać, że komórki znacznie różnią się pod względem budowy. Trzeba pamiętać również o innych różnicach (m.in. w pełnionych funkcjach). Wydaje się, że komórki te nie mają ze sobą wiele wspólnego, są zupełnie innymi tworem. Jak to możliwe, przecież mają identyczny materiał genetyczny. Oprócz genotypu musi istnieć inny czynnik determinujący fenotyp. Jaki to czynnik? Co jest źródłem tej różnorodności?



Komórka nerwowa



Komórka nabłonka

(czerwonym kolorem oznaczona jest keratyna, a zielonym DNA)

Epigenetyka może udzielić nam odpowiedzi na to pytanie. Można ją zdefiniować jako dziedzinę badawczą, która zajmuje się tym, w jaki sposób różne mechanizmy biochemiczne wpływają na ekspresję genów i jak te zmiany są dziedziczone. Oprócz genomu w komórkach naszego ciała istnieje również epigenom, czyli „drugi kod”, który jest nadbudową kontrolującą „pierwszy kod”, czyli kod genetyczny.

Mechanizm biochemiczny działania epigenomu

Aby dokładnie zrozumieć, czym jest epigenetyka trzeba zapoznać się z mechanizmami biologicznymi kontrolowania ekspresji genów. Kod genetyczny zbudowany jest z czterech rodzajów nukleotydów: cytozyny, adeniny, guaniny i tyminy. Nukleotydy tworzą dwie nici, które okręcają się wokół siebie, tworząc prawoskrętną „podwójną helisę”. Jak wiemy, nukleotydy jednej nici muszą być komplementarne w stosunku do drugiej. Tak w wielkim uproszczeniu wygląda nasz kod genetyczny. W rzeczywistości jednak kwas deoksyrybonukleinowy nawinięty jest na zasadowe białka — histony. DNA i histony tworzą nukleosom, który w wyniku dalszego zwijania i upakowywania daje chromatynę, a ta tworzy chromosomy. Sposób upakowania DNA daje możliwość kontroli jego odczytywania.

Zasadnicze mechanizmy kontrolowania odczytu genów.

Pierwszy z nich, metylacja DNA, polega na przyłączaniu grup metylowych (CH_3) do jednego z nukleotydów (dokładniej: cytozyny). Odpowiedzialne są za to specjalne enzymy zwane metylotransferazami DNA. Po przyłączeniu grup metylowych do fragmentu DNA enzymy odpowiedzialne za odczytywanie kodu genetycznego nie mają dostępu do genu i w efekcie przestaje on działać. Gen taki nadal znajduje się w komórce i w czasie podziałów będzie przekazywany

komórkom potomnym, ale komórka funkcjonuje tak, jakby była danego genu pozbawiona.

Przejdźmy teraz do drugiego mechanizmu kontroli odczytywania kodu genetycznego. DNA otacza histony, czyli białka służące jako szpulki, na które nawijana jest nić kodu genetycznego. Na tym rola histonów się nie kończy. Są one również kontrolerami decydującymi, czy gen będzie odczytywany czy nie. Białko jest w rzeczywistości długim łańcuchem zbudowanym z aminokwasów, który zwija się w rozmaite kształty. Histony przyjmują kształt kuli, z której wystaje część aminokwasowego łańcucha. Do tego „ogona” mogą przyłączać się rozmaite substancje, np. inne proteiny, grupy acetylowe, ubikwitynowe, fosfatowe, a także wspomniane już grupy metylowe. Substancje te powodują, że DNA mocniej lub słabiej przylega do histonów. „Mocno” nawinięty na histony gen jest wyciszony, tzn. nie można go odczytać. Ściśle upakowane fragmenty chromatyny noszą nazwę heterochromatyny. W tej postaci kod genetyczny nie może być odczytywany.

Kolejnym istotnym sposobem na kontrolowanie odczytu genów jest interferencja RNA. Co kryje się pod tą zagadkową nazwą? RNA to substancja chemiczna o podobnej budowie do DNA, z tą różnicą, że w skład RNA zamiast adeniny wchodzi uracyl. RNA tworzy krótsze niż DNA łańcuchy, które mogą być pojedynczą nicią albo łączyć się w pary (podobnie jak DNA z zachowaniem zasady komplementarności). W DNA zakodowana jest kolejność aminokwasów w białkach. Jeden gen to odcinek DNA kodujący jedno białko. Enzymy nie przepisują bezpośrednio informacji zawartej w DNA na białko. Dzieje się to za pośrednictwem RNA. Najpierw DNA przepisywane jest na mRNA (ten proces to transkrypcja), a następnie z mRNA informacja przepisywana jest na białko (translacja). Interferencja RNA polega na tym, że jeden z rodzajów RNA (mikroRNA) łączy się z pewnym białkiem. W efekcie mamy makrocząstkę zbudowaną z mikroRNA i białka. Ten twór ma zdolność przyłączania tych odcinków mRNA, które niebawem mają zostać przepisane na język aminokwasów, czyli mają wziąć udział w produkcji białka. Gdy mikroRNA znajdzie komplementarną cząstkę mRNA, która ma wziąć udział w tworzeniu białka, przyłącza ją do siebie, a później niszczy. W efekcie sytuacja wygląda tak, jakby gen w komórce nie był odczytywany, ponieważ żadne białko nie powstaje, a co za tym idzie, nie ma efektu działania białka.

Ten mechanizm w przeciwieństwie do dwóch poprzednich nie działa zero-jedynkowo: albo odczytywanie danego genu albo nie. Jeżeli ilość mikroRNA jest niewielka, to tylko część cząsteczek mRNA zostanie unicestwiona, więc synteza białka będzie zachodzić dalej, ale w mniejszej ilości. Pozwala to na kontrolowanie aktywności genu w zależności od zapotrzebowania na dane białko.

Kilka przykładów działania epigenomu

Przeprowadzono analizę danych pochodzących ze szwedzkiej wioski Overkalix, które wskazują na fakt, że warunki życia rodziców, nawet przed spółdzeniem, potomka mają duży wpływ na rozwój dzieci. Mieszkańcy tej osady przez dziesiątki lat zajmowali się rolnictwem. Dzięki informacjom o wysokości zbiorów, a także rejestrom chorób, zgonów i kondycji zdrowotnej mieszkańców udało się zaobserwować pewne zaskakujące zależności. Potomkowie mężczyzn (tylko chłopcy, ponieważ chromosom Y jest nośnikiem zmiany epigenomu), których lata młodości przypadły na lata urodzaju, żyli krócej aż o 32 lata! Byli bardziej podatni m. in. na zachorowanie na cukrzycę. (Badacze uwzględnili czynniki mogące zafałszować wynik badań.)

Fakt, że mężczyźni (a dokładniej: ich plemniki) podlegają najsilniejszym wpływom środowiskowym w okresie dojrzewania wiąże się z faktem, że to właśnie wtedy plemniki rozwijają się w organizmie chłopca i zapewne wtedy są najbardziej podatne na zmiany epigenetyczne. Sytuacja z komórkami żeńskimi jest odwrotna, one jedynie w okresie płodowym mogą zostać poddane programowaniu epigenetycznemu, ponieważ dziewczynki rodzą się z wykształconymi komórkami jajowymi, których ilość jest określona.

W ludzkim ciele występuje ponad 200 rodzajów komórek, które diametralnie różnią się budową i funkcjami, jakie pełnią w organizmie. Zaskakujące jest, że każda komórka ma taki sam materiał genetyczny, posiada identyczne geny, a mimo to komórki nie są identyczne. Co jest źródłem tej różnorodności? Właśnie epigenom. W zależności od tego, jakich genów odczyt został wzmocniony, a jakich wyłączony, komórka przyjmuje określoną budowę i funkcje. Czy istnieją jakieś biochemiczne dowody na to, że metylacja DNA, przyłączanie się substancji do ogonów histonów czy interferencja RNA odpowiada za specjalizację komórek? Owszem. Komórki macierzyste, czyli komórki, które znajdują się w zarodku, mają możliwość przekształcenia się w dowolną komórkę i zdolność do nieograniczonej liczby podziałów. W tych komórkach DNA jest w niewielkim stopniu zmetylowane, do ogonów histonów nie są przyłączone żadne substancje, większość genów jest aktywna. Wraz z upływem czasu komórki przechodzą specjalizację, DNA jest między innymi metylowane i w efekcie otrzymujemy wyspecjalizowaną komórkę, zupełnie odmienną od pozostałych

200 typów komórek w naszym ciele.

Każdy, kto czytał o epigenetyce prawdopodobnie natknął się na opis eksperymentu przeprowadzonego na myszach aguti. Eksperyment ten jest zaskakujący w swojej prostocie, a ponadto doskonale pokazuje, jak działa epigenom. Gen aguti odpowiada za jasne ubarwienie sierści. Jest ona allelem genu kodującego ciemne ubarwienie sierści. Jeżeli oba geny są aktywne, w różnym stopniu pojawiają się brązowe odcienie ubarwienia futra. Gen aguti oprócz wpływu na kolor sierści działa również na metabolizm powodując, że myszy, u których jest aktywny są otyłe, łatwiej chorują na cukrzycę i raka, niż myszy, u których gen jest wyciszony. Fragment DNA, który bierze udział w transkrypcji łatwo przyłącza grypy metylowe. Fakt ten wykorzystali badacze. Ciężarne samice myszy aguti podzielono na dwie grupy. Ich warunki życia, oprócz diety, były identyczne. Jedna z grup dostawała pokarm, który sprzyja procesowi metylacji, a druga grupa odżywiała się normalną karmą. Mimo faktu, że myszy były identyczne pod względem genetycznym, wszystkie posiadały gen aguti, to myszy, których matki były na diecie sprzyjającej metylacji miały brązowe futro, były małe i szczupłe — ich gen aguti został zmetylowany, więc był nieaktywny. Badania pokazały, że u myszy brązowych na genie aguti było więcej grup metylowych, niż na analogicznym odcinku DNA i myszy żółtych, z aktywnym genem aguti. Doświadczenie to doskonale pokazuje jak silny wpływ na zdrowie myszy (można również przypuszczać, że podobne mechanizmu działają u ludzi) ma dieta.

Biedne myszy. Naukowcy przeprowadzili na nich także inne doświadczenie, za pomocą którego dowiedli dziedziczenia zmian w epigenomie. Tym razem myszy zostały pozbawione genu odpowiedzialnego za dobrą pamięć. Ich defekt umysłowy naprawiono umieszczając je w środowisku pełnym zabawek, co spowodowało, że ich mózg pracował na pełnych obrotach i w efekcie ich zdolność do zapamiętywania uległa poprawie. Potomstwo tych myszy, wbrew temu, czego można by oczekiwać, nie miało problemów z pamięcią. Młode myszy znajdowały się w klatce pozbawionej zabawek, ale nadal zachowały sprawność umysłową przez jakiś czas. Eksperyment ten dowodzi, że zmiany epigenetyczne są dziedziczone. Jak przebiega ich dziedziczenie i czy jest to odrodzenie teorii Lamarcka o „dziedziczeniu cech nabytych”? To pytanie budzi wiele kontrowersji i w tym tekście nie będę próbował snuć na ten temat przypuszczeń. (Pod tekstem są linki do artykułów Jerry Coyne'a na ten temat.)

Okiem pragmatyka

Nowa dziedzina badawcza zawsze wzbudza duże nadzieje. Genetyka odniosła spektakularny sukces, jednak jak do tej pory nie ostateczny. Choroby genetyczne i nowotwory nadal nie zostały pokonane. Być może epigenetyka pomoże nam w walce z tymi dolegliwościami. Istnieją przypuszczenia, że niektóre choroby genetyczne, wbrew ich nazwie, nie mają podłoża genetycznego, ale właśnie epigenetyczne. Podobnie jest z nowotworami. Nie musi dojść do mutacji w DNA, aby komórka organizmu stała się komórką rakową. Wystarczy zmiana w epigenomie. Trwają badania nad lekami działającymi na epigenom, jednak na ich powstanie trzeba będzie zapewne jeszcze trochę poczekać.

U myszy, którym dolegało osłabienie mięśnia sercowego, zaobserwowano, że w komórkach tkanki łącznej występuje pewien rodzaj mikroRNA sprawiający, że komórki tej tkanki mnożą się zbyt często, co prowadziło do osłabienia serca. Mysiom podano białko, które uniemożliwiało działanie mikroRNA odpowiedzialnego za niekontrolowane podziały komórek tkanki łącznej i w efekcie choroba osłabła. Trwają prace nad zastosowaniem podobnej metody u ludzi. To tylko jeden z przykładów w jaki sposób można wykorzystać nową wiedzę w praktyczny sposób.

Komórki macierzyste to niezwykle popularny i kontrowersyjny temat. Popularny, ponieważ związane są z nimi wielkie nadzieje na odkrycie nowych metod leczenia chorób. Kontrowersyjny dlatego, że generalnie rzecz biorąc można je uzyskać jedynie z zarodka, który przez wielu religijnych ludzi uznawany jest za człowieka. Epigenetyka rozwiązuje ten problem. Dzięki mutacjom genetycznym udało się z komórek ciała uzyskać komórki macierzyste. Za pomocą wirusa wprowadzono nowe geny, które zadziałały w taki sposób, że z wyspecjalizowanej komórki udało się pozyskać komórkę macierzystą. Metoda ta miała jedną wadę — komórki uzyskane w ten sposób łatwo zmieniały się w komórki nowotworowe. Tutaj wkracza epigenetyka. Planuje się uzyskać komórkę macierzystą bez ingerencji w DNA, a jedynie za pomocą zmian w epigenomie. Z komórki naszego ciała za pomocą różnych substancji chemicznych można będzie uzyskać komórkę macierzystą, a następnie ją mnożyć i wykorzystać w celach leczniczych. Być może moje informacje są nieaktualne i zamiast pisać „planuję się uzyskać” powinienem użyć słowa „uzyskano”?

To tylko dwa przykłady zastosowania epigenetyki. Są nadzieje, że ta dziedzina badawcza rozwiąże wiele problemów medycznych, a nawet jeśli by tak nie było, warto się nie zajmować, ponieważ ukazuje ona pełniejszy obraz działania genomu, przebiegu specjalizacji komórek, jak również ukazuje nowe aspekty ewolucji.

Bibliografia

Peter Spork, *Drugi kod*, przeł. Viktor Grotowicz, Warszawa 2011.
Tomasz Jagielski, Paweł K. Mazur, *Dziedziczenie grzechów*, Wiedza i Życie, sierpień 2012, nr 8, s. 24-29.

Zobacz także te strony:

[Czy epigenetyka jest rewolucją w ewolucji?](#)

[Epigenetyka: światło i droga?](#)

Damian Palus

Tegoroczny maturzysta.

[Pokaż inne teksty autora](#)

(Publikacja: 05-09-2012)

[Oryginał.](http://www.racjonalista.pl/kk.php/s,8315) (<http://www.racjonalista.pl/kk.php/s,8315>)

Contents Copyright © 2000-2012 Mariusz Agnosiewicz

Programming Copyright © 2001-2012 Michał Przech

Właścicielem portalu Racjonalista.pl jest Fundacja Wolnej Myśli.

Autorem portalu jest Michał Przech, zwany niżej Autorem.

Żadna część niniejszych opracowań nie może być wykorzystywana w celach komercyjnych, bez uprzedniej pisemnej zgody Właściciela, który zastrzega sobie niniejszym wszelkie prawa, przewidziane w przepisach szczególnych, oraz zgodnie z prawem cywilnym i handlowym, w szczególności z tytułu praw autorskich, wynalazczych, znaków towarowych do tego portalu i jakiegokolwiek jego części.

Wszystkie elementy tego portalu, wliczając w to strukturę katalogów, skrypty oraz inne programy komputerowe są administrowane przez Autora. Stanowią one wyłączną własność Właściciela. Właściciel zastrzega sobie prawo do okresowych modyfikacji zawartości tego portalu oraz opisu niniejszych Praw Autorskich bez uprzedniego powiadomienia. Jeżeli nie akceptujesz tej polityki możesz nie odwiedzać tego portalu i nie korzystać z jego zasobów.

Informacje zawarte na tym portalu przeznaczone są do użytku prywatnego osób odwiedzających te strony. Można je pobierać, drukować i przeglądać jedynie w celach informacyjnych, bez czerpania z tego tytułu korzyści finansowych lub pobierania wynagrodzenia w dowolnej formie. Modyfikacja zawartości stron oraz skryptów jest zabroniona. Niniejszym udziela się zgody na swobodne kopiowanie dokumentów portalu Racjonalista.pl tak w formie elektronicznej, jak i drukowanej, w celach innych niż handlowe, z zachowaniem tej informacji.

Plik PDF, który czytasz, może być rozpowszechniany jedynie w formie oryginalnej, w jakiej występuje na portalu. **Plik ten nie może być traktowany jako oficjalna lub oryginalna wersja tekstu, jaki prezentuje.**

Treść tego zapisu stosuje się do wersji zarówno polsko jak i angielskojęzycznych portalu pod domenami Racjonalista.pl, TheRationalist.eu.org oraz Neutrum.eu.org.

Wszelkie pytania prosimy kierować do redakcja@racjonalista.pl