

اپه ژنتیک فراتر از ژنتیک

هدی سادات کیانی^۱، دانشجوی کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی کشاورزی

لامارک، زیست‌شناس معروف قرن ۱۸ و ۱۹، از اولین دانشمندان بود که نظریه فرگشت یا تکامل موجودات زنده را بر اساس قوانین طبیعت مطرح کرد. او برای بیان چگونگی وقوع

تکامل دو نظریه استعمال و عدم استعمال اندام‌ها و ارثی بودن صفات اکتسابی را عنوان کرد. وی مشاهده کرد که در بدن جانداران اگر از اندامی بیشتر استفاده شود بزرگ تر و کارآمدتر می‌شود و اگر از عضوی استفاده نشود کوچک می‌شود و تحلیل می‌رود؛ بنابراین ممکن است بدن جانداران در نتیجه ناهماهنگی در میزان استفاده از اندام‌های مختلف بدن، در طول عمر، کمی تغییر و بعضی از صفات را کسب کند. لامارک این‌گونه صفات اکتسابی را ارثی و قابل انتقال به نتایج دانست. این تئوری بسیار موفق بود و به گسترش اندیشه تکامل کمک کرد (شکل ۱).



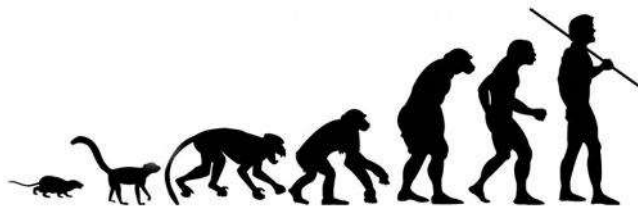
شکل ۲: جدولی از فسیل‌های کشور انگلستان به روش Stratigraphically در سال ۱۸۵۳ در کتاب خواستگاه گونه‌ها

در آن زمان، هنوز، نظریه لامارک رد یا تأیید نشده بود که داروین فرضیه خود را این‌گونه مطرح کرد:

«عوامل محیطی از بیرون بر جاندار تأثیرگذار است.»

او معتقد بود به‌طور طبیعی نسل بعد اندکی با نسل قبل متفاوت است بدین‌صورت که عوامل بیرونی به روش انتخاب طبیعی، موجب بقای جانداران سازگار با محیط می‌گردد. به این ترتیب موجودات تکامل پیدا می‌کنند. ایده داروین نسبت به لامارک تغییرات در موجودات را بسیار آهسته‌تر نشان می‌داد. نام‌گذاری نظریه تکامل به نام داروین به علت دلایل و مستندات بسیار زیادی بود که او برای تکامل ارائه کرد. تحقیقات بعدی هم نظریه او را تأیید کردند. این‌گونه بود که نظریه لامارک رد شد.

علم ژنتیک هم درستی نظریه تکامل داروین را تأیید کرد. آنچه به نسل بعد انتقال می‌یابد توالی رشته کدها (شکل ۳) است. علت تفاوت بین نسل‌ها جهش‌های ژنتیکی و جابه‌جایی



شکل ۱: تکامل تدریجی انسانی

یکی از تلاش‌هایی که لامارک‌یسم را باطل ساخت، آزمایش مشهوری بود که او گوشت و ایسمان^۲، زیست‌شناس قرن ۱۹، انجام داد. او نشان داد که از تولیدمثل موش‌هایی که دمشان را بریده‌اند، موش‌هایی با دم طبیعی متولد می‌شوند؛ او دم موش‌ها را به محض تولد قطع می‌کرد، با این استنباط که دم نداشتن و استفاده نکردن از آن باعث شود که این صفت در موش‌های نسل بعدی از بین برود. او این آزمایش را تا نسل بیستم از موش‌ها ادامه داد؛ برخلاف تصور، دم موش‌ها نه تنها از بین نرفت حتی کوچکتر هم نشد.

1. h.kiani@ut.ac.ir

2. August Weismann

اپی ژنتیک چیست؟

اپی ژنتیک نظریه‌ای در زمینه توارث است که می‌گوید ژن دارای «حافظه‌ای» برای یک واقعه است. ممکن است دو نسل در معرض واقعه یا رخدادی قرار بگیرند و این رخداد در ژن‌های آن نسل نشان‌گذاری شود و این تأثیرات برای چهار یا پنج نسل بعد یا بیشتر ادامه یابد. اپی ژنتیک شاخه کاملی از ژنتیک با مفاهیم گسترده‌ای است که کمتر درباره آن‌ها شنیده‌ایم. اپی ژنتیک مطالعه چگونگی انتقال اطلاعات از یک سلول به اخلافش بدون رمزگذاری دقیق اطلاعات در توالی DNA است. در عوض ژن‌ها ممکن است به شیوه‌های دیگر تغییر یابند یا اصلاح شوند. اپی ژنتیک که به معنی «روی» ژن‌ها است شامل تغییراتی است که می‌تواند به صورت حذف یا اضافه شدن مولکول‌های خاص از DNA باشد.

وقوع بسیاری از بیماری‌ها از قبیل سرطان، دیابت ملیتوس (شیرین) و اسکرودرما (بیماری خودایمن اسکرودرما) با بی‌نظمی در بیان ژن که خود نتیجه ناهنجاری‌های ژنتیکی و اپی ژنتیکی است، ارتباط دارد.

ناهنجاری‌های ژنتیکی از سه عامل ناشی می‌شوند: ۱- جهش‌های نقطه‌ای یا هرگونه افزوده شدن، ۲- حذف یک یا چند ژن، ۳- بسط ژن یا تغییر در پروموتور (معمولاً ناشی از بازآرایی کروموزومی)؛ درحالی که تغییرات اپی ژنتیکی شامل متیلاسیون، داستیلاسیون ژن‌ها و متیلاسیون پروتئین‌های هیستونی است و بدون تغییر در توالی DNA باعث تنظیم بیان ژن در پاسخ به تغییرات محیط و رسیدن به ضروریات تکاملی می‌شود. برخلاف جهش‌های ژنتیکی، اکثر تغییرات اپی ژنتیکی ممکن است قابل برگشت یا پیشگیری باشند؛ بنابراین بازگرداندن وقایع اپی ژنتیکی نابجا در سلول‌های نئوپلاستیک یک روش درمانی روبه گسترش در درمان یا پیشگیری سرطان است.

اپی ژنتیک پدیده‌ای انعطاف‌پذیر و موروثی است که بیان تعدادی از ژن‌ها را تنظیم می‌کند.

درواقع، تغییرات اپی ژنتیکی به اندازه تغییرات ژنتیکی در بیان ژن و کنترل بروز زودرس بیماری‌ها حائز اهمیت است. باینکه متیلاسیون DNA برای نخستین بار در ۱۹۸۳ شناسایی شد، اکنون دانش ما از متیلاسیون رشد فراوان یافته است. در سال ۱۹۹۰، جونز و همکارانش به درک نویسی از اپی ژنتیک رسیدند. آنان اپی ژنتیک را «تنظیم بیان ژن بدون تغییر در توالی آن» تعریف کردند.

بین توالی‌ها است. این دلیل نظریه داروین یکی از کارآمدترین و معتبرترین نظریه‌های علم زیست‌شناسی شد.

در سال ۲۰۰۳ ژنوم انسان توالی‌یابی گردید (شکل ۴) و حدود سه میلیارد توالی تعیین شدند.

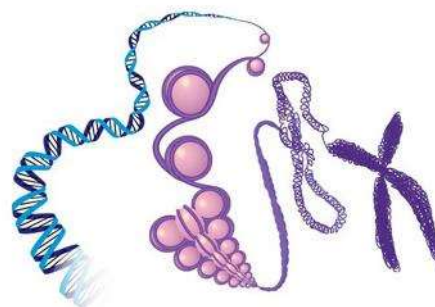
در انسان حدود ۲۰ تا ۲۵ هزار ژن شناسایی گردید؛ اما بعد از آن علم دیگری به عرصه ظهور پا نهاد: اپی ژنتیک. علم اپی ژنتیک در کنار نظریه داروین به مسائلی می‌پردازد که بیشتر به فرضیه لامارک شباهت دارد.



اگرچه عوامل محیطی از بیرون به روش انتخاب طبیعی عمل می‌کنند، با تأثیر بر درون سلول هم می‌توانند بر جاندار اثر بگذارند. حتی تأثیر آن‌ها می‌تواند به نسل بعد نیز منتقل شود. فرضیه لامارک درست نبود، اما با علم اپی ژنتیک نشانه‌هایی از درستی این نظریه مشاهده گردید.

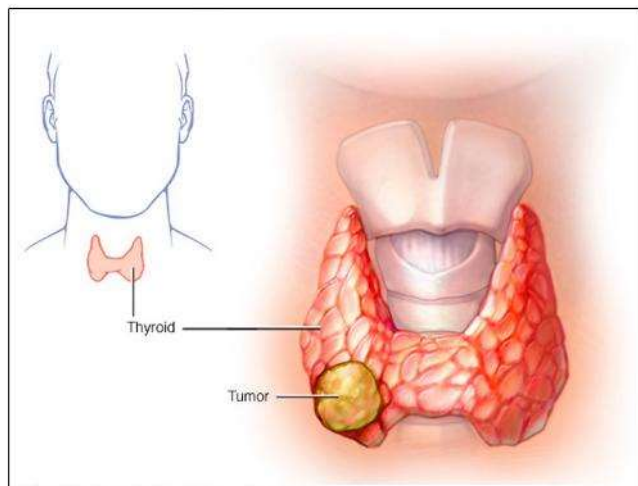
بدین ترتیب جنین انسان از یک سلول به وجود آمده که با تقسیم‌های متوالی تبدیل به یک توده سلولی می‌شود. ژنتیک تمامی این سلول‌ها شبیه به هم است، اما بعد از مدتی تعدادی از سلول‌ها تغییر می‌کنند و به بافت و اندام‌های مختلف تبدیل می‌شوند و هر سلول به سلول تخصصی تبدیل می‌شود.

اما عامل اصلی تمایز بین سلول‌های یکسان چیست؟ می‌دانیم که ژنتیک تمامی سلول‌ها یکسان است. علم ژنتیک مطالعه دستورالعمل‌های DNA و علم اپی ژنتیک یا فرا ژنتیک مطالعه دستورالعمل‌هایی است که بیرون از رشته DNA صادر می‌شود.



براین اساس، اپی ژنتیک پدیده‌ای انعطاف‌پذیر و موروثی است که بیان تعدادی از ژن‌ها را تنظیم می‌کند. متیلاسیون DNA عمومی‌ترین تغییر در اپی ژنتیک است، اما مودیفیکاسیون (تغییر) هیستون‌ها شامل استیلاسیون و داستیلاسیون هم در این کار دخالت دارند. از سال ۱۹۸۳، بخش اعظم تحقیقات به اپی ژنتیک به‌ویژه متیلاسیون معطوف شده است؛ بنابراین آشناترین روش شناسایی اپی ژنتیک افزایش گروه متیل به باز C سیتوزین است. همین تغییر ساده باعث فعال یا غیرفعال شدن یک ژن گردید. تغییرات محیطی که از بیرون اعمال می‌شود و منشأ ژنتیکی ندارد، باعث تغییر ژنتیک موجود نمی‌شود؛ ولی باعث تغییر عملکرد ژن می‌شود.

جالب است بدانید که متیل‌افزایی به نسل بعدی هم انتقال می‌یابد. برخلاف جهش‌های ژنتیکی که برگذشت ناپذیر هستند، این تغییرات اپی ژنتیکی برگشت‌پذیر هستند. مطالعات نشان می‌دهد که متیل‌افزایی برای رشد و نمو لازم است. عوامل بیرونی مثل سیگار کشیدن، مصرف الکل، نوع غذا و... ممکن است با تأثیر بر متیلاسیون باعث تأخیر در عملکرد ژن‌ها شوند. سطح تغییرات متیلاسیون طی رشد بدن انسان و پیشرفت بیماری‌ها و نیز متیلاسیون در بافت‌های گوناگون بسیار متفاوت است.



شکل ۵: سرطان تیروئید

موضوع پذیرفته‌شده است که سرطان نتیجه بسیاری از وقایع از جمله وقایع ژنتیکی، اپی ژنتیکی و غیره است. الگوهای غیرطبیعی در متیلاسیون DNA در بسیاری از بیماری‌ها دیده می‌شود.

این موضوع پذیرفته‌شده است که سرطان نتیجه بسیاری از وقایع از جمله وقایع ژنتیکی، اپی ژنتیکی و غیره است. الگوهای غیرطبیعی در متیلاسیون DNA در بسیاری از بیماری‌ها دیده می‌شود.



شکل ۴: متیلاسیون DNA، نوعی تغییر کووالان است که طی آن در ژنوم یک گروه متیل از طریق S-آدنوزیل متیونین ۴ به یک سیتوزین متصل می‌شود. این فرایند طی یک واکنش آنزیمی پس از همانندسازی DNA رخ می‌دهد.

شکل ۴: متیلاسیون DNA، نوعی تغییر کووالان است که طی آن در ژنوم یک گروه متیل از طریق S-آدنوزیل متیونین ۴ به یک سیتوزین متصل می‌شود. این فرایند طی یک واکنش آنزیمی پس از همانندسازی DNA رخ می‌دهد.

نقش تغییرات اپی ژنتیک در پاسخ گیاه به تنش‌های محیطی غیرزنده
تنش‌های محیطی غیرزنده از عوامل محدودکننده رشد و

عملکرد محصولات زراعی هستند و نقش مهمی در توزیع و پراکنش اکولوژیکی گیاهان دارند. در سازگاری گیاه به تنش، مکانیسم‌های متعددی در سطوح مولکولی، بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی فعال می‌شود که به ثبات و پایداری عملکرد کمک می‌کند. این توانایی سازگاری، تحت شرایط معمولی و تنش، در ژنوتیپ‌ها و حتی بین گونه‌های گیاهی متفاوت است و نیاز به برنامه‌ریزی مجدد تظاهر ژن دارد که تنظیم بخشی از آن وابسته به تغییرات اپی‌ژنتیک شامل تغییر در هیستون و متیلاسیون DNA است که توالی‌های ژنی در آن‌ها به‌طور معمول تغییر نمی‌کند.



شکل ۶: تأثیر تنش‌های غیرزنده بر رشد زعفران؛ زعفران در طی دوره رشد رویشی و نیز دوران انگیزش اندام‌های گل و برگ در فصل تابستان با انواع متفاوتی از تنش‌های زیستی و غیر زیستی مواجه می‌باشد. مثل یخ‌زدگی زعفران، گرما، خشکی، شوری خاک.

این گیاه در صورت مواجهه با تنش خشکی با کاهش رشد و عملکرد مواجه می‌شود، در مورد تنش شوری نیز آستانه تحملی این گیاه حدود ۲ دسی‌زیمنس بر متر بوده همچنین مقاومت مناسبی به تنش سرما دارد و تنش گرمایی در شرایطی که ا طول دوره گرمایی طولانی شود موجب کاهش عملکرد می‌گردد.

تغییرات اپی‌ژنتیک سبب تغییر بیان، سنتز و تجمع عوامل تحمل در سطوح رونویسی و پس از رونویسی و سازمان دهی مجدد ژنوم می‌شود که ممکن است توارثی باشد. این تغییرات به‌تنهایی یا در همکاری با تغییرات ژنتیک در فرایندهای رشد، نمو و پاسخ به تنش‌های محیطی شرکت دارند. بنابراین این مسیرها، تحت تأثیر تغییرات محیطی، تلاش گیاه را در بقا نشان می‌دهد.

تنش‌های محیطی (خشکی، سرما، گرما و...) به‌عنوان

سیگنال اولیه



هورمون‌ها و متابولیت‌های (ROS) به‌عنوان سیگنال‌های

ثانویه تنش



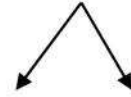
تغییر در تظاهر یا فعالیت عوامل تنظیم‌کننده تغییرات

اپی‌ژنتیکی



تغییرات الگوی اپی‌ژنتیکی مانند تغییر در سطح هیستون

و متیلاسیون DNA



تغییرات اپی‌ژنتیکی غیر توارثی تغییرات اپی‌ژنتیکی توارثی



تولرث از طریق

میتوزی و میوزی



تنظیم دائمی ژن‌های
القایی تحت تنش



انتقال حافظه تنش به
نسل‌های دیگر



توارث از طریق

میتوزی



تنظیم ژن‌های پاسخ-
دهنده به تنش



تحمل به تنش طولانی
مدت و انتقال حافظه
تنش در داخل نسل



تنظیم برگشت‌پذیر

ژن‌های پاسخ‌دهنده به

تنش



تحمل به تنش کوتاه
مدت و ایجاد سازگاری

8. Ooi SK, Qiu C, Bernstein E, Li K, Jia D, Yang Z, Erdjument-Bromage H, Tempst P, et al (2007). DNMT3L connects unmethylated lysine 4 of histone H3 to de novo methylation of DNA. *Nature*. 448(7154):714-7.
9. Zamudio NM, Scott HS, Wolski K, Lo CY, Law C, Leong D, Kinkel SA, Chong S, et al (2011). DNMT3L Is a Regulator of X Chromosome Compaction and Post-Meiotic Gene Transcription. *PLoS One*. doi: 10.1371/journal.pone.0018276.
10. Z Jin, Y Mori, J Yang, F Sato, T Ito, Y Cheng, B Paun, JP Hamilton, T Kan, et al (2007). Hypermethylation of the *nel-like 1* gene is a common and early event and is associated with poor prognosis in early-stage esophageal adenocarcinoma. *Nature*. 0950-9232/07.
11. Kuester D, El-Rifai W, Peng D, Ruemmele P, Kroeckel I, Peters B, Moskaluk CA, Stolte M, Mönkemüller K, et al (2009). Silencing of MGMT expression by promoter hypermethylation in the metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence of Barrett's esophagus. *Cancer Lett*. doi: 10.1016/j.canlet.2008.10.009.
12. Jin Z, Olaru A, Yang J, Sato F, Cheng Y, Kan T, Mori Y, Mantzur C, Paun B, Hamilton JP, et al (2007). Hypermethylation of tachykinin-1 is a potential biomarker in human esophageal cancer. *Clin Cancer Res. Research*. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0818.
13. James P. Hamilton, Fumiaki Sato, Zhe Jin, Bruce D. Greenwald, Tetsuo Ito, et al (2006). Reprimo Methylation Is a Potential Biomarker of Barrett's-Associated Esophageal Neoplastic Q2 Progression. *Clin Cancer Res*. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1781.
14. Chen Y, Luo J, Yang GY, et al (2012). Mutual regulation between microRNA-373 and methyl-CpG binding.
15. Noroozi Aghide A, Lashgari N. Epigenetic-Based Cancer Therapy. *Paramedical Sciences and Military Health*. 2015; 10 (2):56-68.
- گاهی محیط تغییراتی را فقط برای چند نسل برمی‌انگیزد؛ اما هنوز نمی‌دانیم که چه چیزی می‌تواند به‌طور بالقوه عکس‌العمل‌های اپی‌ژنتیکی را آغاز کند، طوری که میراث ما برای نسل‌های آینده بیش از آن چیزی باشد که تا به حال تصور می‌کردیم. به نظر می‌آید که هنوز بسیاری از جنبه‌های اپی‌ژنتیک ناشناخته است و مطالعات مختلف برای کشف دیگر مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک و ارتباط آن‌ها با یکدیگر و همچنین با بروز یا پیشرفت بیماری‌های مختلف خصوصاً سرطان ادامه دارد.

منابع:

- استراخان، ۱۳۹۱، ژنتیک مولکولی انسانی، دکتر محمد تقی اکبری، دکتر هادی شیرزاد، دکتر حامد اقدم، معصومه عسگری، سعیده مجیدی، انتشارات برای فردا
- Li XQ, Guo YY, De W (2012). DNA methylation and microRNAs in cancer. *World J Gastroenterol*. doi: 10.3748/wjg.v18.i9.882
- Naoyuki Hayashi, Masahiko Kobayashi, Awad Shamma, Yoko Morimura, et al (2013). Regulatory interaction between NBS1 and DNMT1 responding to DNA damage. *J Biochem*. doi: 10.1093/jb/mvt071.
- N. Shaun B. Thomas (2012). The STAT3-DNMT1 connection. *JAKSTAT*. doi: 10.4161/jkst.22436.
- Schneider K, Fuchs C, Dobay A, Rottach A, Qin W, Wolf P, Álvarez-Castro JM, et al (2013). Dissection of cell cycle-dependent dynamics of Dnmt1 by FRAP and diffusion-coupled modeling. *Nucleic Acids Res*. doi: 10.1093/nar/gkt191.
- Jurkowska RZ, Rajavelu A, Anspach N, Urbanke C, et al (2011). Oligomerization and binding of the Dnmt3a DNA methyltransferase to parallel DNA molecules: heterochromatic localization and role of Dnmt3L. *J Biol Chem*. doi: 10.1074/jbc.M111.254987.
- Rhee I, Bachman KE, Park BH, Jair KW, Yen RW, Schuebel KE, Cui H, Feinberg AP, et al (2002). DNMT1 and DNMT3b cooperate to silence genes in human cancer cells. *Nature*. 416(6880):552-6.

