

Математичка гимназија  
у Београду

**МАТУРСКИ РАД ИЗ БИОЛОГИЈЕ**  
**Епигенетика**

Ментор:  
Проф. Јелена Поповић

Ученица:  
Хана Андрић IV б

Београд, мај 2020.

## Садржај

1.0 Увод .....	3
2.0 Епигеном .....	4
3.0 Експресија гена .....	5
4.0 Епигенетски механизми.....	7
4.1 ДНК метилација .....	7
4.2 Модификација хистона .....	10
4.3 Микро РНК .....	11
5.0 Геномски импринтинг (утискивање) .....	12
6.0 Инактивација Х хромозома .....	14
7.0 Фактори који утичу на епигеном.....	16
8.0 Епигенетско наслеђивање .....	17
9.0 Епигенетика и болести.....	18
9.1 Рак.....	18
9.2 Аутоимуне болести .....	19
10.0 Епигенетика и Ламарк .....	19
11.0 Закључак .....	21
Литература .....	22

## 1.0 Увод

Често се у животу сусрећемо са појмом генетике. Родитеље кривимо што смо наследили ген за браон очи уместо оног за плаве. Или се питамо зашто смо ниски на маму, а не високи на тату. Појам ДНК је такође ушао у свакодневну употребу. Често говоримо о том чувеном молекулу у коме су сачуване информације које чине нас баш оваквим какви јесмо. Често, причајући о томе, подразумевамо да исти гени кодирају исте особине. Међутим, имамо много доказа да ово није тачно.

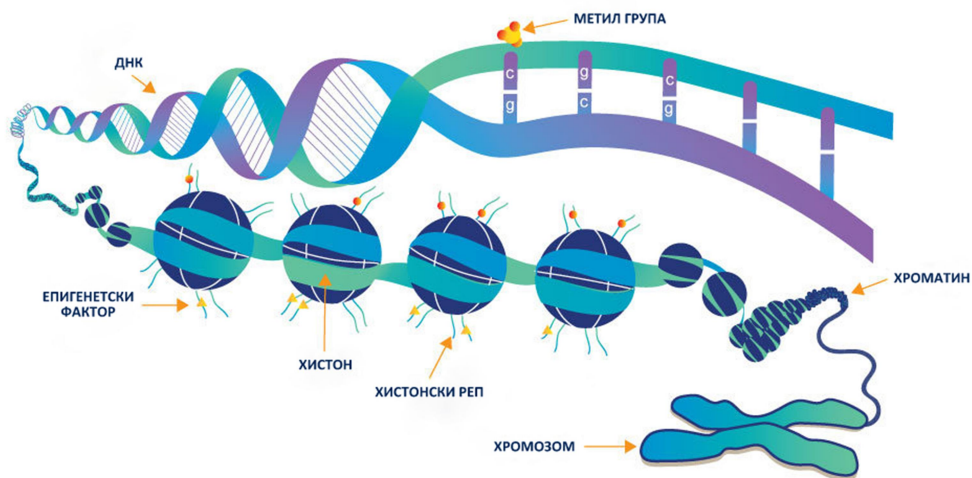
Једнојајчани близанци настају поделом ембриона у раном развићу и као такви имају потпуно исту ДНК. Они јесу веома слични, али никада нису исти. Немају исти отисак прста, понашају се другачије... Ларва инсекта и одрасла јединка имају потпуно исти генетички материјал, па ипак изгледају потпуно другачије. Јасно нам је да није једино ДНК та, која одређује особине живих бића. Постоји још нешто што ради заједно са генетским материјалом. Тим "нечим" се бави област науке која се зове епигенетика.

Оно што је невероватно јесте да је свако од нас пример утицаја епигенетике. Све ћелије у нашем организму садрже исти генетички код. И поред тога јасно разликујемо нервне ћелије од мишићних, епителне од коштаних. Како то да се наш организам састоји од толико међусобно различитих ћелија, које садрже потпуно исту ДНК? Управо овај пример је подстакао Конрада Вадингтона да 1939. године први пут искористи реч епигенетика. Њоме је покушао да опише повезаност између кода записаног у генетском материјалу (генотипа) и скупа особина које испољава организам (фенотипа).

Главно питање које сваки научник, независно од тога којом науком се бави, поставља јесте "Како?". Како један геном, један низ инструкција може довести до толико различитих исхода? Решење лежи у томе како посматрамо сам генетички код. ДНК је позоришни комад. Један комад можемо тумачити на толико различитих начина. Колико је само представа изведено на основу Шекспировог "Хамлета" па је свака од њих јединствена и непоновљива. Тако и свако од нас тумачи генетички материјал, који је наследио од својих предака, на себи својствен начин. Епигенетика је оно што нас чини заиста јединственим и непоновљивим.

## 2.0 Епигеном

Човеков геном је укупни наследни материјал који се налази у једној његовој ћелији. То је ДНК молекул на коме се чувају све информације и инструкције потребне за стварање протеина који врше различите улоге у организму. ДНК молекул се састоји од два ланца нуклеотида (полинуклеотидна ланца). Сваки нуклеотид се састоји од фосфатне групе, шећера дезоксирибозе и једне од четири азотне базе: аденина, тимина, цитозина или гуанина. Како би стао у једну нашу ћелију, ДНК ланац је чврсто спакован помоћу протеина које називамо хистони. Хистони и сама ДНК могу бити означени различитим хемијским једињењима која контролишу начин на који ћелија чита своју ДНК. Ови хемијски маркери омогућавају да неки гени буду укључени, а неки искључени. Тако ће мишићна ћелија имати укључене оне гене који су њој потребни, а нервна ће исте те гене имати искључене. Све ове маркере заједно називамо **епигеном**. Епи на грчком значи изнад, дакле сам назив означава нешто изнад генома. Представља информацију додату на ДНК. Дакле епигенетске модификације мењају експресију гена, немењајући сам низ нуклеотида. Епигеном је то што омогућава да се исти генетски материјал протумачи на различите начине.



Слика 1. Епигеном

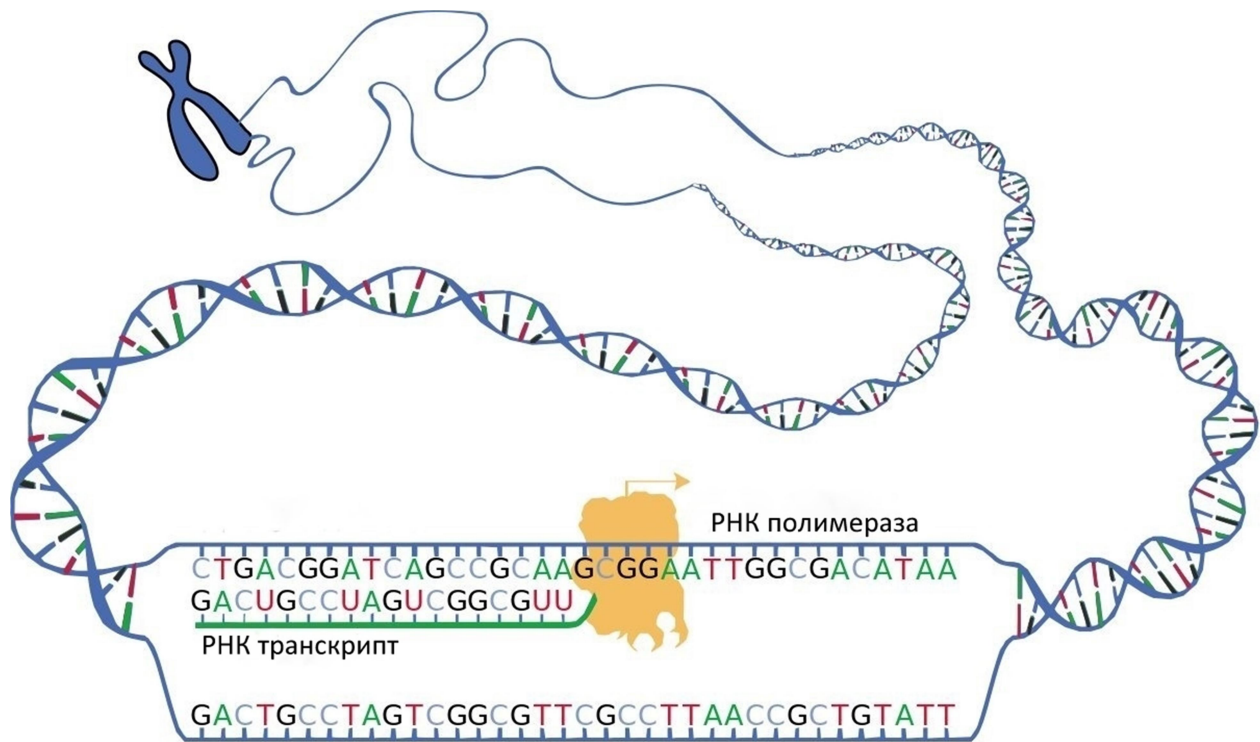
### 3.0 Експресија гена

Како бисмо разумели утицај епигенетских механизма на то како наше ћелије читају и тумаче генетски материјал, морамо прво разумети сам процес експресије гена. Људске ћелије су еукариотске ћелије (имају организовано једро), тако да се овај рад односи на еукариотске ћелије. Наш ДНК ланац је подељен на одређене јединице које називамо гени. Сваки ген садржи инструкције потребне за изградњу молекула који има одређену функцију у ћелији. У великом броју случајева ген садржи информацију за изградњу низа аминокиселина који називамо полипептидни ланац. Протеини се могу састојати од једног или од више полипептидних ланаца. Не садрже сви гени информације за синтезу протеина. Неки садрже информације за синтезу РНК молекула који сами врше одређене улоге у ћелији. Процес у коме се информације у виду низа нуклеотида преводе у функционални протеин називамо експресија гена.

Како тачно ДНК управља производњом протеина? Овај процес се састоји из два главна корака: транскрипције и транслације.

Транскрипција је процес у коме се информације са ДНК ланца преписују на РНК молекул. Испред сваког гена се налази регион који називамо промотор. То је место за које се везују РНК полимераза и други протеини који учествују у процесу транскрипције. После везивања за промотор ови протеини раздвајају два ланца ДНК, формирајући транскрипциони мехур (слика 2). Један од ланаца ДНК представља матрицу за синтезу РНК ланца. РНК полимераза се креће дуж матрице и додаје комплементарни рибонуклеотид на растући РНК ланац.

У процесу транскрипције могу настати сви типови РНК. Она РНК која носи инструкције за синтезу протеина се назива информациона РНК (иРНК). Код еукариота примарни производ транскрипције улази у даљу обраду после које настаје зрела иРНК. Она потом улази у процес транслације.



Слика 2. Транскрипција

Током транслације се информација садржана у информационој РНК преводи у низ аминокиселина. Инструкције се са информационе РНК читају у групама од по три нуклеотида које називамо кодони. Један кодон одређује једну аминокиселину. Процес транслације се одиграва у структурама које се називају рибозоми. Улогу преводиоца у овом процесу врше молекули РНК које називамо транспортна РНК (тРНК). Свака тРНК има три нуклеотида који штрче са једне стране. Њих називамо антикодон јер могу да се спаре са само једним кодоном на информационој РНК. Са друге стране молекула тРНК се налази она аминокиселина која одговара том кодону. Молекули тРНК се налазе слободни у цитоплазми. Током транслације рибозом се помера дуж информационе РНК за по један кодон. Само она тРНК која је комплементарна кодону који се чита може да се веже и донесе своју аминокиселину. Та аминокиселина се потом дода растућем полипептидном ланцу. Овај процес се понавља док рибозом не дође до стоп кодона. Стоп кодони не кодирају ни једну аминокиселину већ се за њих везује ослобађајући протеин. Тада се раскида веза између тРНК и полипептидног ланца и он се ослобађа у цитоплазму.

Епигенетски механизми на различите начине могу онемогућити ове процесе и тиме спречити производњу одређених протеина.

#### **4.0 Епигенетски механизми**

Постоји више начина на које се ДНК и хистони око које је она обмотана хемијски маркирају. Механизме којима се геном маркира називамо епигенетски механизми. Ни један од ових механизма не мења сам низ нуклеотида унутар ДНК. Они само представљају додатне инструкције које говоре ћелији како да чита податке које већ има записане у генетском материјалу.

Главни епигенетски механизми су:

1. ДНК метилација
2. Модификација хистона
3. Микро РНК

#### **4.1 ДНК метилација**

ДНК метилација је процес додавања метил групе ( $\text{CH}_3$ ) на ДНК молекул. Она је најистраженији облик епигенетске модификације. ДНК метилацији, поред цитозина, може да подлегне и аденин, међутим ово је знатно ређе. Зато ћемо се задржати на CpG метилацији.

CpG места су подручија унутар ДНК ланца где се нуклеотид цитозина јавља поред нуклеотида гуанина у 5'-3' смеру (слика 3). С означава цитозин, G гуанин, а p фосфатну групу која повезује ове две базе. Ово не смемо помешати са CG базним паром повезаним водоничним везама. CpG места се налазе у једном ланцу ДНК док се CG пар односи на дволанчану ДНК. Подручија у геному богата CpG местима називамо CpG острвима. Она су најчешће дефинисана као подручија дужа од 200 базних парова са уделом гуанина и цитозина већим од 50%. Оваква места се код сисара у већини налазе при почетку гена, у промоторској секвенци. Промотори су региони за које се везују транскрипциони фактори и РНК полимеразе и где започиње транскрипција. Као такви у великој мери утичу на

процес читања гена. Иако је већина CpG места у геному метилисана, CpG острва су најчешће неметилисана. Међутим, током развића се неки CpG промотори метилишу што доводи до трајног искључивања гена.



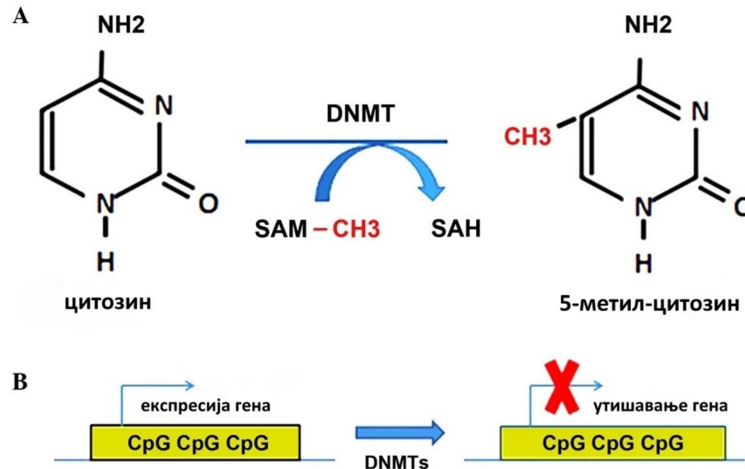
Слика 3. CpG место

Ензиме који учествују у ДНК метилацији делимо на: писце, читаче и брисаче. Писци учествују у самом додавању метил групе на цитозин. Брисачи модификују и скидају метил групе. Читачи препознају метил групе и везују се за њих чиме директно утичу на транскрипцију.

Ензиме који додају метил групе на ДНК молекула називамо ДНК метилтрансферазе (DNMT). За одржавање метилације нуклеотида задужен је DNMT1. Наиме, током репликације настаје полуметилисана ДНК, један од ланаца завојнице је метилисан, а други није. DNMT1 се везује за новосинтетисану ДНК и копира метилацију са једног ланца на други. За разлику од DNMT1 ензима, DNMT3a и DNMT3b могу додати метил групу на оригинални ДНК ланац независно од репликације. Овај тип метилације називамо *de novo* метилацијом управо зато што уводи потпуно нови образац метилације.

Увођење потпуно новог обрасца метилације је веома важно код диференцијације ћелија. Наиме, током развића се ћелије деле од ембрионалних ка специјализованим, диференцираним ћелијама. Током ових деоба метил групе се накупљају на промоторима гена. Метилација је у већини случајева трајна, тако да доводи до трајног искључивања гена и промене у начину функционисања ћелије. Као резултат настају ћелије специјализоване да врше одређену улогу у организму.





Слика 4. ДНК метилација

ДНК деметилација подразумева уклањање метил група са ДНК ланца. Она може бити пасивна и активна. Пасивна деметилација подразумева инхибицију DNMT1 ензима. Како он одржава ДНК метилацију током ДНК репликације његова инхибиција остављала би новосинтетисан цитозин неметилисаним, што би смањивало проценат метилисаности нуклеотида после сваке деобе. Активна деметилација се дешава независно од ДНК репликације. Како је ковалентна веза између 5'С атома цитозиновог прстена и метил групе веома јака, не постоји реакција која би могла само да уклони метил групу. Активна деметилација се зато дешава кроз низ различитих хемијских реакција које додатно модификују метилисани цитозин тако да га ћелија препознаје као страни и замењује неметилисаним цитозином.

ДНК метилација може утицати на експресију гена на два начина. Метилисани цитозин може сам онемогућити везивање транскрипционих протеина који су неопходни за читање гена. Други начин јесте уз помоћ МБД протеина. Ови протеини препознају метилисану ДНК и везују се за њу. Они потом привлаче остале протеине који модификују хроматин и стварају згуснуту, неактивну форму хроматина - хетерохроматин. У овој форми ДНК је чврсто намотана на хистонске протеине тако да је мање приступачна и теже се чита.

## 4.2 Модификација хистона

Занимљиво је да свака људска ћелија садржи око 2 метра ДНК. Претпоставља се да имамо око 30 билиона ћелија у организму, што би значило да сваки човек има око 60 билиона метара ДНК материјала. У поређењу са тим, земљин екватор је дугачак око 40 милиона метара, што значи да имамо довољно ДНК да обмотамо земљу 1,5 милиона пута!

Ово је могуће јер се ДНК добро савија и пакује унутар ћелије. У овом процесу паковања учествују хистонски протеини. Скуп протеина и ДНК који при томе настаје називамо хроматин. Хистони су група малих позитивно наелектрисаних протеина (Н1, Н2А, Н2В, Н3, Н4). ДНК је због својих фосфатних група негативно наелектрисана тако да се чврсто везује за ове протеине.



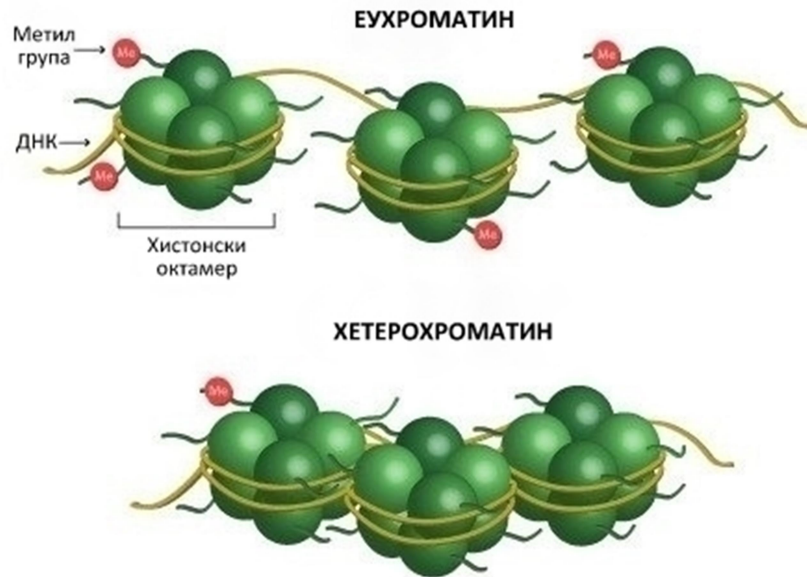
Слика 5. Нуклеозом

Главна градивна јединица хроматина је нуклеозом (слика 5). По један пар сваког од хистонских протеина Н2А, Н2В, Н3 и Н4 се спаја и формирају хистонски октамер око ког се обмота око 150 базних парова. Када се овој структури дода и Н1 протеин, који обмотава око 20 базних парова, настаје хроматозом.

Сваки од 4 хистонска протеина који чине октамер има реп, део који штрчи за који се могу закачити хемијски маркери. Ови маркери потом утичу на то колико чврсто је ДНК ланац обмотан око хистона, што даље утиче на саму транскрипцију. Читање гена са ДНК је теже уколико је ланац чвршће замотан око хистона. Најчешће модификације хистона су метилација и ацетилација хистона.

Ацетилација хистона подразумева додавање ацетил групе на репове хистонских протеина. Ацетил групу додају ензими ацетилтрансферазе на аминокиселину лизин и тиме доводе до опуштања хроматина (стварања еухроматина) који активно учествује у транскрипцији. Супротно томе уклањање ацетил група, деацетилација, доводи до згушњавања хроматина, стварања хетерохроматина који је његова неактивна форма.

Метилација хистона подразумева додавање метил групе на репове хистонских протеина. Метилтрансферазе додају метил групу на аминокиселине лизин и аргинин. Међутим, за разлику од ацетилације, метилација може довести и до разређивања и до згушњавања хроматина. Да ли ће метилација отежати или олакшати транскрипцију зависи од тога које аминокиселине и у коликој мери су метилисане.



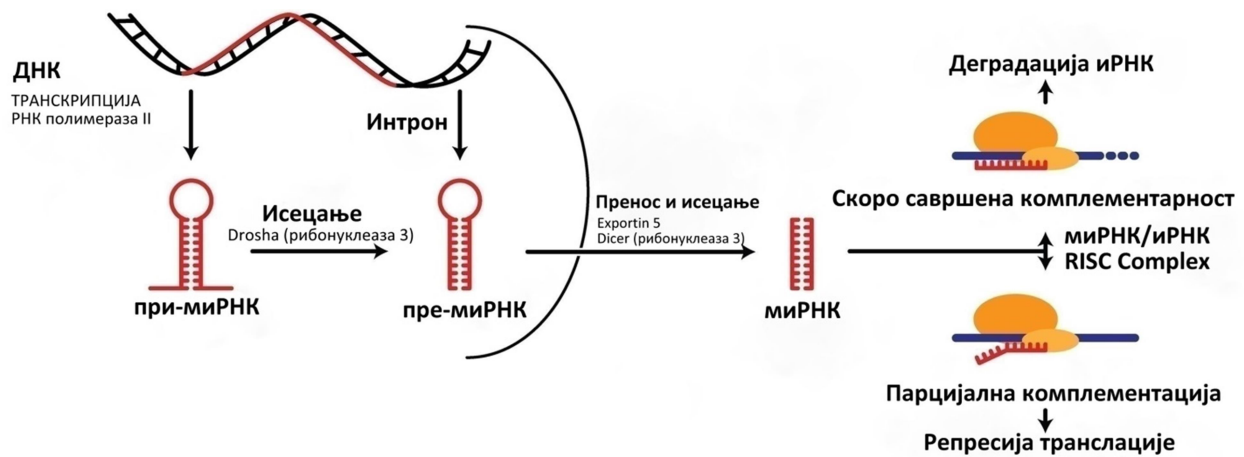
Слика 6. Транскрипционо активна форма хроматина (еухроматин) и транскрипционо неактивна форма хроматина (хетерохроматин)

### 4.3 Микро РНК

Микро РНК (миРНК) је класа малих, некодирајућих, молекула РНК који имају велику улогу у регуацији експресије гена. Под некодирајућом РНК, подразумевамо ону РНК која не кодира ни један протеин, већ сама врши неку функцију у ћелији.

За разлику од претходна два епигенетска механизма, миРНК не утиче на процес транскрипције већ на процес транслације. Информација потребна за синтезу микро РНК се налази у самом геному. Ова информација се у процесу транскрипције преводи у РНК молекул који називамо примарна микро РНК (при-миРНК). Ензим по имену DROSHA, затим исеца крајеве при-миРНК чиме настаје прекурсорска миРНК (пре-миРНК). Ензим

Exportin 5 затим преноси пре-миРНК из једра у цитоплазму. У цитоплазми ензим Dicer препознаје миРНК и одсеца петљу која се налази на крају пре-миРНК чиме настаје дволанчана миРНК. Потом се ова два ланца раздвајају и један од тих ланаца се спаја са неколико различитих протеина у цитоплазми чиме се формира RISC комплекс. Микро РНК се по принципу комплементарности везује за иРНК. Постоје два начина на које RISC комплекс може да деактивира иРНК. Протеини у комплексу могу да исеку иРНК која ће се касније деградирати у цитоплазми. Други начин је инхибиција транслације. RISC комплекс онемогућава рибозому да се веже за иРНК. У оба случаја иРНК се неће превести у протеин чиме је ген утишан.



Слика 7. Механизам микро РНК

## 5.0 Геномски импринтинг (утискивање)

Свако од нас има две варијанте истог гена, једну је наследио од мајке другу од оца. Код већине гена ове две варијанте су обе укључене. Међутим, постоје гени код којих се један алел искључује и то у зависности од тога да ли долази од мајке или од оца. Дакле постоје гени у нашем организму који су активни само уколико смо их наследили од оца и они који су активни ако смо их наследили од мајке. Ову појаву називамо геномско утискивање.

Гени који пролазе кроз овај процес су епигенетски маркирани још у фази јајне ћелије или сперматозоида. Неки гени се увек епигенетски искључују у јајној ћелији док се неки други увек искључују у сперматозоиду.

После оплодње јајне ћелије долази до фазе репрограмирања у којој се већина епигенетских маркера уклања са ДНК. Међутим, импринтовани гени задржавају своје епигенетске маркере кроз цео овај процес.

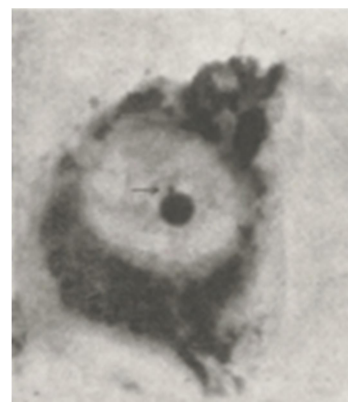
Разлози због којих долази до ове појаве још увек нису у потпуности јасни. Једна од теорија јесте такозвана теорија генетског конфликта. Постоје врсте код којих је могуће да женка затрудни са више мужијака одједном. У тим случајевима је у интересу мужијака да његови потомци искористе што више мајчиних ресурса и тиме буду већи и јачи. Са друге стране у мајчином интересу је да се ресурси подједнако поделе међу свим бебама. И стварно испада да импринтовани гени од стране оца раде у корист веће бебе а они од стране мајке у корист мање бебе.

Утискивање је природна појава неопходна за нормалан развој. Међутим могуће су грешке у овом процесу. Како је код импринтованих гена само један алел укључен, уколико дође до грешке на том алелу, не постоји други оперативни алел који би га заменио. Код човека постоји група гена која се налази на хромозому 15 код којих је, у здравом организму искључена мајчина верзија. Уколико дође до грешке и очева верзија се искључи долази до Прадер-Вили синдрома. Деца оболела од овог синдрома по рођењу имају низак тонус мишића, а касније се примећује и успорен раст, гојазност и блага ментална ретардација. На хромозому 15 се у близини Прадер-Вили гена налази још једна група гена која је повезана са другим синдромом по имену Ангелманов синдром. Код ових гена је, међутим, у здравом организму искључена очева верзија. Када дође до грешке и утишавања мајчиног алела долази до Ангелмановог синдрома. Овај синдром се карактерише тешком менталном ретардацијом и неуромишићним абнормалностима. Деца оболела од овог синдрома се лако могу препознати по карактеристичном лепом расположењу и нападима смеха. Боље разумевање генетског импринтинга нам може помоћи да лечимо овакве и сличне болести.

## 6.0 Инактивација X хромозома

Свака, здрава, телесна ћелија у нашем организму садржи 23 пара хромозома. Један од хромозома у сваком пару смо добили од мајке, други од оца. Последњи, 23. пар хромозома чине полни хромозоми. Мушке телесне ћелије садрже један Y и један X хромозом, док женске садрже два X хромозома. X хромозом је веома важан, и носи информације неопходне за правилно функционисање сваког организма, независно од пола. Како женске ћелије садрже два пута више ових информација од мушких потребно је некако изједначити експресију ових гена. То се дешава кроз инактивацију X хромозома.

Године 1949. канадски научници Бар и Бертрам су приметили у једрима женских ћелија малу структуру која се налази одмах поред једарцета (слика 8). Са друге стране, ту структуру нису могли да уоче у мушким ћелијама. Даљим истраживањима се дошло до закључка да је та структура заправо неактивни X хромозом у женским ћелијама. Ова структура је добила назив барово тело управо по научнику који ју је први приметио.



Слика 8. Барово тело

Један од најпознатијих примера инактивације X хромозома можемо уочити код мачака. Гени који одређују боју крзна се код мачака налазе на X хромозому. Рецимо да постоје две различите верзије овог гена: једна за сиву боју крзна и једна за наранџасту. Док мужијаци могу бити или сиви или наранџасти, женке могу имати прошарано крзно (слика 9).



Слика 9. Калико мачка

Мачке са оваквим крзном имају обе варијанте гена за крзно, и сиву и наранџасту. У ћелијама крзна које су сиве боје искључен је онај X хромозом који садржи наранџасти алел, а тамо где је крзно наранџасто искључен је онај на коме се налази сиви алел. Хромозом који се искључује је потпуно насумично изабран тако да ове мачке могу имати огроман број различитих шара.

На почетку сперматогенезе X и Y хромозоми се спарују и подлежу инактивацији. Ова инактивација се задржава све до краја сперматогенезе. Као резултат овога, у почетку ембрионалног развића полни хромозоми су импринтовани, увек је искључен очев хромозом. Овако остаје све до фазе бластоциста. Бластоцист се састоји од трофобласта, ембриобласта и шупљине која се назива бластоцел. Од ћелија трофобласта касније настаје плацента, а од ћелија ембриобласта сам ембрион. Ћелије трофобласта задржавају импринтоване полне хромозоме, док се у ћелијама ембриобласта поново активира очев хромозом. Одмах након овога у свакој ћелији ембриобласта долази до насумичне инактивације једног од полних хромозома.

X хромозом је велик хромозом који садржи не само гене везане за полне карактеристике већ и оне одговорне за развој мозга, когницију и понашање. X хромозом садржи више од 200 пронађених гена везаних за одређене болести. Сам процес искључивања X хромозома је комплексан и још увек веома мало знамо о њему. Боље разумевање механизма који учествују у овом процесу нам могу дати одговоре на многобројна питања везана за болести које се наслеђују преко овог хромозома.

## 7.0 Фактори који утичу на епигеном

Средина у којој се организам налази може имати велики утицај на епигеном тог организма. Одређени фактори као што су стрес, глад и психоактивне супстанце могу потпуно променити начин на који користимо наш геном. Истраживања су показала да фолна киселина, један од витамина Б, утиче на метилацију ДНК. Мањак овог витамина доводи до хипометилације која може довести до настанка тумора. Стрес је такође важан фактор. Особе које су доживеле насиље, особе које пате од посттрауматског синдрома имају различит епигеном од оних који нису доживели трауме. Токсини такође негативно утичу на епигеном човека и тиме потпомажу настанак многих болести као што су рак, дијабетес и многе друге. За разлику од ових фактора вежбање и здрава исхрана позитивно утичу на епигеном онемогућавајући настанак различитих болести. Дакле наш начин живота утиче у огромној мери на то како се наши гени читају и на развој болести које су проузроковане погрешним читањем гена.

Најчешћа истраживања на ову тему вођена су на животињама. Научници су на пример пратили како услови у којима одрастају младунци мишева утичу на њихов епигеном. Све мајке су различите, па тако и мајке мишева. Неке више пажње обраћају на своје младунце, неке мање. Показало се да су младунци који су били запуштенији, склонији ка стресу и развоју неких болести. Оваква и слична истраживања показала су да је рани период развића и одрастања веома важан у формирању епигенома неке јединке. Мајке мишева које су гладовале док су биле трудне, родиле су младунце који су касније били склони гојазности. Епигеном ових мишева прилагодио се средини у којој хране нема. Када су се ови мишеви нашли у средини у којој хране има у изобиљу њихов организам просто није био прилагођен тим условима, па су се гојили. Ово није карактеристично само за мишеве. Иста ствар се дешавала са децом рођеном непосредно после великих опсада или природних непогода. Била су склонија различитим болестима само зато што су њихове мајке биле изложене негативним утицајима средине док су биле трудне.

Поврх свега овога, наш епигеном је у некој мери наследан. Наш начин живота, средина у којој одрастамо нема утицај само на наш живот већ и на животе генерација које долазе.



## 8.0 Епигенетско наслеђивање

Епигенетске модификације нису карактеристичне само за телесне ћелије. Може се догодити да оне заврше и на полним ћелијама, а тиме постоји могућност да се пренесу и на потомке.

Убрзо после оплодње јајне ћелије, ДНК улази у фазу репрограмирања односно губитка ДНК метилације. Касније почиње поновно накупљање епигенетских модификација. Међутим, познато нам је да се неке епигенетске модификација ипак задрже и после процеса ресетовања.



Слика 10. Дечак Холанђанин из 1944.

Један од најпознатијих експеримената везаних за епигенетско наслеђивање јесте Холандски експеримент. Године 1944. нацисти су окупирали неке области Холандије и становништво које је ту живело било је изложено великој глади. Ово је био један од ретких случајева такве глади у ближој прошлости. Велика количина писаних извора које имамо из тог времена, помогли су научницима да истраже утицај глади на здравље становништва. Показало се да су труднице које су гладовале рађале децу са малом тежином која су често имала болести као што су дијабетес, гојазност или срчани проблеми.

Оно што је још занимљивије јесте да су њихови унуци такође често патили од таквих болести. Ствар је у томе што су период фетуса и период детињства епигенетски најосетљивији на спољашње факторе. То су периоди у којима долази до стварања и устаљивања епигенетских маркера. Негативно окружење у којем се фетус развија, као што је на пример гладовање мајке, доводи до склоности ка превеликом уносу нутријената након рођења. Овакве бебе, када буду изложене изобиљу хране, имају повећану склоност ка болестима као што су гојазност или неки други метаболички поремећаји.

## 9.0 Епигенетика и болести

Епигенетске модификације су неопходне за нормалано функционисање организма. Грешке унутар генома могу бити проузроковане разним спољашњим факторима. Овакве грешке могу довести до настанка многобројних болести.

### 9.1 Рак

Рак је група болести коју карактерише абнормални раст и деоба ћелија која може напасти остала ткива. Он је један од највећих изазивача смрти код људи широм планете, и као такав је тема многобројних истраживања. Уочена је велика повезаност појаве рака и епигенетских модификација на геному ћелија.

Унутар сваке ћелије постоје одређени механизми који стимулишу и контролишу раст ћелије. Две најважније групе гена које су укључене у ову контролу су: протоонкогени и туморсупресор гени. Туморсупресор гени заустављају неконтролисане деобе ћелија, тиме спречавајући настанак тумора. Протоонкогени могу имати различите функције у ћелији. Неки регулишу деобу ћелије, неки доводе до програмиране ћелијске смрти. Мутације оба ова типа гена доводе до тога да они не функционишу како треба, а самим тим и до настанка тумора. Међутим, то није једини узрок карциногенезе. Пронађене су велике промене у изгледу епигенома код ћелија рака. Различити епигенетски механизми могу довести до искључивања туморсупресор гена, а самим тим и до настанка рака. Хиперметилација промотора, мањак ацетилације хистона или грешке у синтези микро РНК молекула су само неки од узрочника рака. Епигенетске промене удружено утичу на искључивање гена који регулишу ћелијски раст и ћелијску деобу што директно може проузроковати рак. Међутим, овакви маркери су реверзибилни за разлику од мутација које су трајне. Другим речима, могуће је поправити овакве хемијске модификације. Истраживања у области епигенетике су довела до могућности епигенетског третмана. Нађени су лекови који нормализују епигеном. Инхибитори ДНК метилације су једни од првих пронађених таквих лекова. Они спречавају метилацију промотора тумор супресорских гена и тиме спречавају њихово утишавање. Међутим проблем са оваквим

лековима лежи у томе што они утичу на све ћелије у организму, не само на оне које су болесне. Научници и даље трагају за начинима на које ови лекови могу да се усмере да утичу само на болесне ћелије и тиме постану ефективна терапија у борби против рака.

## **9.2 Аутоимуне болести**

Имуни систем неког организма штити тај организам од страних микроорганизама или одређених токсина који би могли да изазову штету. Када правилно функционише он разликује патогене ћелије од здравих ћелија. Онда када он престане да их разликује и почне да напада своје ћелије настају аутоимуне болести. Ово није једна болест већ велика група болести којој припадају лупус, реуматоидни артритис, неки типови дијабетеса, витилиго и многе друге.

Многи гени који утичу на наш имуни систем регулисани су епигенетски. Када дође до поремећаја у тој регулацији долази до настанка аутоимуних болести. Пронађено је да код већине оваквих болести долази до хипометилације одређених гена. Превелика експресија ових гена потом утиче на прејаку реакцију имуног система и настанка аутоимуне болести.

## **10.0 Епигенетика и Ламарк**

Епигенетски маркери су у некој мери наследни. Да ли то значи да неке особине које стекнемо током живота можемо пренети на потомке? Да ли је Ламарк био у праву?

Жан-Баптист Ламарк је био француски биолог и први је дао теорију еволуције. Ламарк је сматрао да се јединке током живота мењају и да су особине које стекну током живота наследне. Ова теорија је појавом Дарвинове теорије скоро потпуно одбачена јер су пронађени многобројни докази у природи који иду у корист Дарвиновој теорији. Најпознатији експеримент којим је оповргнута Ламаркова теорија је онај у коме су мишевима одсечени репови. Хипотеза је била да би се, уколико је Ламарк у праву, следећа генерација родила без репова. Ово се, наравно, није догодило. Међутим, проблем са овим експериментом јесте то што је посматрана промена искључиво телесних ћелија. Наравно да се промена унутар телесне ћелије неће пренети на следећу

генерацију. Када би постојао неки фактор који би утицао на полне ћелије тек онда би та промена могла да буде наследна. Управо ово можемо запазити код епигенетских модификација. Промене на епигеному полних ћелија могу бити проузроковане факторима спољашње средине и могу бити пренесене на следећу генерацију.

Наравно, Ламарк није имао ово у виду кад је изнео своју теорију. Епигенетске модификације не могу довести до значајних еволуционих промена. Међутим, истраживања у области епигенетике нам могу помоћи да разумемо боље утицај окружења на појединца и његове потомке.

## 11.0 Закључак

Старе идеје, да једино гени утичу на наше особине, показале су се као нетачне. Информације записане у генима јесу веома важне, али је важно и како се те информације читају. Као у музици, на пример. Композиција, колико год она била добро написана, може оставити на нас добар утисак само уколико је изводи добар пијаниста. Тако је и са генима. Гени не би имали никакав значај када не би постојали механизми који одређују како ће се ти гени читати. Епигенетика помера тежиште са самог генетског материјала на сложене процесе којим од генотипа добијамо фенотип.

Научна истраживања из области епигенетике показују да средина и те како може утицати на то како се и у којој мери гени читају. Дуго се доводило у питање да ли наше особине зависе од генетике или и од околине у којој одрастамо. Сада је јасно да су обе ствари од великог значаја. Како је епигеном у некој мери наследан, наш начин живота и средина у којој живимо немају утицај само на нас већ и на генерације које долазе.

Ова област је, иако је нова и неистражена, нашла многобројне примене у науци, а највише у медицини. Епигенетска истраживања су довела до идеја о новим начинима лечења смртоносних болести. Ко зна која ће све врата у будућности ова истраживања отворити.

## Литература

1. C. David Allis, Marie-Laure Caparros, Thomas Jenuwein, Danny Reinberg, Epigenetics: Cold Spring Harbor Laboratory Press (2015)
2. Moore, L., Le, T. & Fan, G., DNA Methylation and Its Basic Function: *Neuropsychopharmacol* 38, 23–38 (2013)
3. Shikhar Sharma, Theresa K. Kelly, Peter A. Jones, Epigenetics in cancer: *Carcinogenesis*, Volume 31, Issue 1, January 2010, Pages 27–36
4. Bollati, V., Baccarelli, A. Environmental epigenetics: *Heredity* 105, 105–112 (2010)
5. Ralston, A. & Shaw K. Nature, Gene Expression Regulates Cell Differentiation (2008)
6. Zhao, Z, Shilatifard, A. Epigenetic modifications of histones in cancer: *Genome Biol* 20, 245 (2019)
7. Цветковић Д, Лакушић Д, Матић Г, Кораћ А, Јовановић С. Биологија за 4. разред гимназије природно-математичког смера. Београд : Завод за уџбенике (2014)