

تغییرات اپی ژنتیک و سبک زندگی

علی محمد بنائی مقدم^{۱*}

چکیده

تغییرات ژنتیکی می‌توانند در اثر جهش در ماده وراثتی و تغییر توالی DNA (دی‌ان‌ای) به وجود آیند و غالباً سبب بروز صفات نامطلوب جدید نظیر بیماری‌ها می‌شوند. تغییرات ژنتیکی پایدار بوده و از سلولی به سلول دیگر و یا از نسلی به نسل بعد به ارث خواهند رسید. در عین حال مواردی وجود دارد که توالی دی‌ان‌ای یک ژن دچار تغییر نمی‌شود ولیکن الگوی بیان و در نتیجه عملکرد محصول آن دچار تغییر می‌گردد و در عمل حالتی شبیه به آنچه که جهش در ماده ژنتیکی باعث می‌شود، مشاهده می‌گردد. این تغییرات اپی ژنتیکی (وراژنتیکی یا Epigenetic modifications) که در نتیجه اضافه شدن گروه‌های شیمیایی مختلف به مولکول دی‌ان‌ای و یا پروتئین‌هایی که در بسته‌بندی دی‌ان‌ای درون هسته سلول نقش دارند به وجود می‌آیند، نیز توارث پذیر بوده و در عین حال برگشت پذیر هستند که پویایی آن تحت تأثیر اثرات محیطی است. بنابراین این تغییرات می‌توانند تحت تأثیر انتخاب طبیعی قرار گرفته و در گذر زمان سبب اثرگذاری بر نرخ سازگاری شوند. در این نوشتار ابتدا با چیستی، چگونگی ایجاد و عملکرد تغییرات اپی ژنتیکی آشنا شده و پس از آن به اثرات سبک زندگی بر الگوی این تغییرات، برگشت پذیری آنها، تأثیر سبک زندگی نسل‌های قبل بر الگوی تغییرات اپی ژنتیکی نسل‌های بعد و در نهایت امکان تبدیل تغییرات اپی ژنتیکی به تغییرات ژنتیکی پرداخته می‌شود.

واژگان کلیدی: اپی ژنتیک، سرطان، توارث، سبک زندگی، تغذیه، فرهنگ، وراثت اپی ژنتیک فرانسلی

*عهده‌دار مکاتبات، استادیار دانشگاه تهران، تلفن: ۶۶۹۶۹۱۹۲، دورنگار: ۶۶۴۰۴۶۸۰، پست الکترونیکی: am_banaei@ut.ac.ir

^۱ آزمایشگاه ژنومیکس و اپی ژنومیکس، مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران

مقدمه

است. با وجود اینکه این تغییرات برگشت پذیر هستند و ممکن است توسط یک سری از آنزیم‌ها^۱ حذف شوند، در عین حال این امکان وجود دارد که طی تقسیم سلولی پایداری آنها حفظ شده و حتی از نسلی به نسل بعد منتقل گردند. به مجموعه این نوع تغییرات توارث پذیر که قادر به تغییر بیان و عملکرد ژن‌ها بدون تغییر در توالی دی‌ان‌ای هستند، تغییرات اپی ژنتیکی گفته می‌شود. این تغییرات می‌توانند تحت تأثیر انتخاب طبیعی^۲ قرار گرفته و به مرور سبب شوند که افرادی با صفات جدید و نرخ سازگاری متفاوت در یک جمعیت بروز نمایند[۲]. هر چند دانشمندان علم زیست شناسی به اهمیت تغییرات ژنتیکی افراد در درون جمعیت یک گونه برای پایداری و تطابق آنها با شرایط متغیر بیرونی واقف هستند ولی نقش تغییرات اپی ژنتیکی در این زمینه کمتر شناخته شده و دانش ما از اینکه چه مکانیسم‌هایی سبب می‌شود که صفات پیچیده و متفاوتی از یک ژنوم واحد به وجود بیاید و نقش عوامل محیطی در این امر هنوز اندک می‌باشد. به همین دلایل ما در ابتدای شناخت و استفاده از این دانش در زمینه‌های گوناگون پزشکی و کشاورزی هستیم[۱].

تاریخچه

واژه اپی ژنتیک از ترکیب پیشوند یونانی اپی^۱ به معنای «روی»^{۱۱} و «برفراز»^{۱۲} چیزی و کلمه ژنتیک به وجود آمده است[۳]. این کلمه در زبان فارسی به «وراژنی» ترجمه شده است. واژه اپی ژنتیک برای توسط کنراد وادینگتون^{۱۳} در سال ۱۹۴۲ مطرح شد[۴]. با کشف الگوهای وراثت توسط مطالعات مندل و به دنبال آن تلاش برای شناخت ماهیت فیزیکی ژن‌ها و مولکول‌های دخیل در انتقال صفات وراثتی، وادینگتون بر آن شد با ایجاد چارچوبی نظری، ژنتیک را با فرایند‌های پیچیده‌ای^{۱۴} که منجر به ایجاد موجود کامل از سلول تخم تمایز نیافته طی فرایند نمو می‌شوند، ترکیب کند. با توجه به اینکه

بر خلاف موجودات پروکاریوتی^۱ در یوکاریوت‌ها^۲ (موجودات دارای هسته مشخص)، ژنوم^۳ (مجموعه کامل ژن‌ها یا ماده ژنتیکی موجود در یک سلول یا موجود زنده) دارای سازماندهی کاملاً متفاوتی در درون هسته سلول می‌باشد. این سازماندهی خاص به دلیل افزایش اندازه ژنوم و محدودیت اندازه هسته سلول در یوکاریوت‌ها بوده و به همین دلیل نیاز به فشرده شدن و بسته‌بندی منظم ماده ژنتیکی و هم‌زمان دسترس پذیر بودن آن هست. بسته‌بندی ژنوم یوکاریوت‌ها، در ساختار زیستی مشخص و تکرار شونده‌ای که شامل دی‌ان‌ای و پروتئین‌ها می‌باشد، صورت گرفته است به نحوی که ۱۴۶ جفت نوکلئوتید مولکول دورشته‌ای دی‌ان‌ای در فواصل نسبتاً منظم به دور یک مجموعه ۸ تایی از پروتئین‌های کروی شکل هستون‌ها پیچیده‌اند و سایر پروتئین‌ها و RNAهای (آران‌ای) تنظیمی با آن در ارتباطند. این ساختار تکرار شونده نوکلئوزوم نام دارد که واحد سازنده کروماتین^۴ است [۱].

علاوه بر جهش‌هایی که در مولکول دی‌ان‌ای رخ می‌دهد و باعث تغییر محصول و عملکرد نهایی ژن‌های قرار گرفته در آن ناحیه می‌شود، یک سری تغییرات شیمیایی نیز بر روی مولکول دی‌ان‌ای و یا پروتئین‌هایی که در بسته‌بندی دی‌ان‌ای در درون هسته نقش دارند یعنی هستون‌ها به وجود می‌آیند که بدون تغییر در توالی مولکول دی‌ان‌ای قادرند بیان ژن‌های قرار گرفته در آن ناحیه را تغییر دهند. این تغییرات می‌توانند تمایل اتصال دی‌ان‌ای به هستون‌ها و در نتیجه سطح دسترسی آنها به سایر عوامل تنظیمی را دستخوش تغییر کنند. از طرف دیگر به دلیل تمایل اتصال یک سری از پروتئین‌ها^۵ به گروه‌های شیمیایی متصل شده به دی‌ان‌ای و یا هستون‌ها، به صورت آبشاری، مجموعه‌ای از سایر پروتئین‌ها با عملکردهای متفاوت به محل آورده شده^۶ و تشکیل کمپلکس‌های عملکردی را می‌دهند که حاصل آن در نهایت تغییر بیان ژن قرار گرفته در آن ناحیه

¹ Prokaryotes

² Eukaryotes

³ Genome

⁴ Nucleosome

⁵ Chromatin

⁶ Readers

⁷ Protein recruitment

⁸ erasers

⁹ Natural selection

¹⁰ epi

¹¹ over

¹² upon

¹³ Conrad Waddington

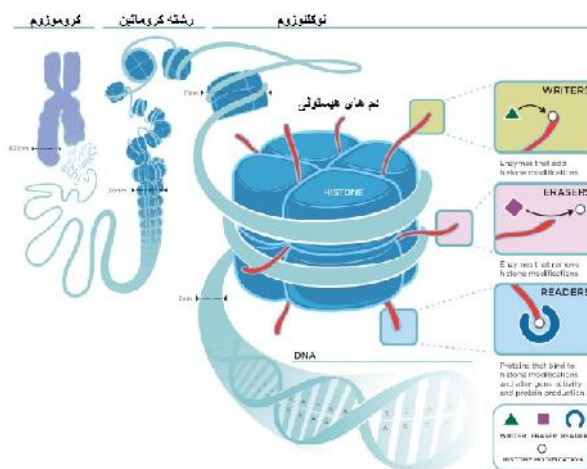
¹⁴ Epigenesis

تخم لقاح یافته) از بالا به پایین از طریق هر کدام از دره‌ها طی خواهد کرد نمایشگر مسیر نموی تخم به یک بافت یا اندام مشخص است. مسیر، شیب و تقاطع دره‌ها توسط ژن‌ها و برهمکنش آنها کنترل می‌گردند. وادینگتون از طریق این اشکال تلاش کرد تا نشان دهد رابطه ساده‌ای میان یک ژن و فنوتیپ وجود ندارد و هر گونه جهش در یکی از ژن‌ها در نهایت نه به آن ژن خاص بلکه با برهمکنش‌های آن ژن با سایر ژن‌ها مرتبط خواهد بود. به تدریج و با کشف مکانیسم‌های مولکولی بیان و تنظیم بیان ژن‌ها و نحوه توارث فنوتیپ‌ها در سطح سلولی، مشخص شد که نوع دیگری از توارث وجود دارد که به آسانی از طریق قوانین مندل قابل توضیح نیستند. تا حدود سه دهه (بین سال‌های ۱۹۴۲ تا ۱۹۷۰) بعد از ابداع مفهوم اپی ژنتیک اشاره اندکی به آن در منابع آمده است و این واژه برای توضیح علت پدیده‌هایی به کار می‌رفت که ژنتیک قادر به توضیح آن نبود [۶].

تعریف نوین

تعریف تغییرات اپی ژنتیک به تدریج دچار تحولاتی شد به نحوی که امروزه تغییرات اپی ژنتیک به مجموعه تغییراتی اطلاق می‌گردد که باعث تغییر بیان و عملکرد ژن‌ها شده بدون آنکه توالی دی‌ان‌ای آنها دچار تغییر شده باشد. این تغییرات خواه از طریق تقسیم سلول طی تقسیم میتوز (رشتمان)^۴ و خواه از نسلی به نسل دیگر طی تقسیم میوز (کاستمان)^۵ توارث پذیرند. در سال ۲۰۰۱ در یک شمارگان مجله «علم»^۶ که ویژه مباحث اپی ژنتیک بود، این تعریف از اپی ژنتیکس^۷ ارائه شد: «مطالعه تغییرات عملکرد ژن که از طریق تقسیم میتوز و میوز به ارث می‌رسند و شامل تغییرات در توالی دی‌ان‌ای ژن مورد نظر نیستند» [۷].

با وجود این بر سر تعریف تغییرات اپی ژنتیکی هنوز مناقشه وجود دارد. دلیل اصلی این اختلاف نظر به مسأله توارث‌پذیری



شکل ۱: سازماندهی مولکول DNA در ژنوم یوکاریوت‌ها
(<https://www.zenithepigenetics.com/programs/what-is-epigenetics>)

تمامی تحولات رخ داده طی فرایند نمو جهت ایجاد یک موجود کامل از یک ماده ژنتیکی واحد موجود در یک سلول تخم تمایز نیافته شروع می‌شود، هدف او این بود که نقش برهمکنش‌های محیط با ژن‌ها را طی فرایند نمو روشن سازد. به عبارت دیگر تلاش او برای توضیح چگونگی ایجاد فنوتیپ (رخ نمود)^۱ توسط ژنوتیپ (ژن نمود)^۲ بود [۵]. سؤال وادینگتون و همفکران او با استفاده از مفهوم اپی ژنتیک این بود که چرا در اغلب موارد تغییرات ژنتیک و فنوتیپ وابسته به همدیگر نیستند؟ برای مثال چرا با وجود یک سری از جهش‌ها که سبب تغییرات ژنتیکی می‌شوند، هنوز جانداران به وجود آمده شبیه والدین خود هستند. یا چگونه از یک سلول تخم سلول، سلول‌های متفاوتی به وجود می‌آیند، با وجود آنکه همگی دارای ماده ژنتیکی یکسانی هستند؟ به عبارت دیگر آنها علاقه‌مند به مواردی بودند که تغییرات ژنتیکی منجر به تغییرات فنوتیپی نشده و تفاوت‌های فنوتیپی در نتیجه تغییرات ژنتیکی نبود [۳]. او تفکراتش را در قالب تصویر معروفی که به چشم‌انداز وادینگتون^۳ معروف است تجسم بخشید. در این تصویرسازی فرایندهای نموی به سان پستی بلندی‌ها و دره‌هایی در یک دامنه تصور شده‌اند. مسیری که یک توپ (استعاره‌ای از

¹ Phenotype

² Genotype

³ Waddington landscape

⁴ Mitosis

⁵ Meiosis

⁶ science

⁷ Epigenetics

از لحاظ ماهیت، یک دسته از تغییرات اپی ژنتیک، تغییرات شیمیایی هستند که بر روی دی‌ان‌ای و یا پروتئین‌هایی که در بسته‌بندی دی‌ان‌ای نظیر هستیون‌ها نقش دارند، روی می‌دهد. رایج‌ترین مکانیسم مطالعه‌شده از این دسته، متیله شدن دی‌ان‌ای می‌باشد. متیله شدن با اضافه شدن یک گروه متیل به کربن شماره ۵ باز نیتروژن‌دار پیریمیدینی سیتوزین طی یک مکانیسم آنزیمی ایجاد می‌گردد. متیله شدن دی‌ان‌ای به عنوان یک تغییر اپی ژنتیکی به منظور تنظیم بیان ژن‌ها از طریق خاموش ساختن آنها و به ویژه غیرفعال ساختن سازه‌های جابه‌جا شونده^۱ در درون ژنوم در نظر گرفته می‌شود. همچنین متیله شدن دی‌ان‌ای در بسیاری از فرایندهای زیستی از جمله نمو، نقش‌پذیری ژنی^۲، سازماندهی توالی‌های تکرار شونده، فرایندهای مرتبط با پلوئیدی شدن^۳ و دو رگه شدن ژنوم^۴ و علاوه غیرفعال شدن کروموزوم X^۵ در جانوران نقش دارد. پایداری این متیله شدن متفاوت بوده و در بعضی موارد می‌تواند در طول زندگی موجود حفظ شده و از نسلی به نسل بعد منتقل شود. مطالعات متعددی متیله شدن دی‌ان‌ای را به عنوان حافظه سلولی در مواجهه با تغییرات محیطی در نظر گرفته‌اند [۸]. مکانیسم‌های آنزیمی وجود دارد که متیله شدن دی‌ان‌ای را حذف و یا آنرا پس از فرایند همانندسازی حفظ می‌کند.

انتهای N-ترمینال هیستون‌ها دارای ساختار خاصی نبوده و از سطح کروی پروتئین بیرون آمده است. زنجیره جانبی اسیدهای آمینه تشکیل‌دهنده این بخش از پروتئین هیستون‌ها می‌تواند از طریق فعالیت آنزیم‌های اختصاصی دچار تغییرات شیمیایی متنوعی از قبیل متیله شدن^۶، استیله شدن^۷، فسفریله شدن^۸، یوبیکوتیله شدن^۹، گلیکوزیله شدن، ADP-ریبوزیله شدن^{۱۰}، کربونیل شدن و یا سیموئیل شدن^{۱۱} گردند. این پیرایش‌های هیستونی^{۱۱} در اسید آمینه‌های خاصی صورت می‌گیرد. برای مثال متیله شدن تنها در اسید آمینه‌های لایزین و آرژنین صورت می‌گیرد. از طرف دیگر میزان تغییرات در یک آمینو اسید نیز می‌تواند در سطوح مختلف صورت پذیرد.

این تغییرات برمی‌گردد. چنانچه بسته به زمینه مطالعه (زیست‌شناسی مولکولی، زیست‌شناسی تکوینی، بوم‌شناسی و تکامل (فرگشت)) بعضی پژوهشگران عقیده دارند تغییرات اپی ژنتیکی شامل تمامی فرایندهایی به جز تغییر توالی دی‌ان‌ای می‌باشد که باعث ایجاد و بروز فنوتیپ در یک موجود صرف نظر از توارث‌پذیری آن می‌شود. در حالیکه بقیه پژوهشگران توارث را جزء تفکیک‌ناپذیر تغییرات اپی ژنتیکی می‌دانند. به این ترتیب چنانچه بروز یک صفت را شبیه ایجاد یک تصویر بدانیم که از تعداد بی‌شمار نقطه تشکیل شده است، آنگاه ژن‌ها به منزله این نقاط هستند. همانطور که بسته به تعداد، ترکیب و شدت رنگ این نقاط تصاویر متفاوتی ایجاد می‌شود، بسته به تعداد و میزان فعالیت ژن‌ها صفات مختلفی بروز خواهد کرد. تغییرات اپی ژنتیکی چنانچه در بخش بعدی خواهد آمد، انواع متفاوتی داشته و از برهمکنش و ترکیب هر کدام از آنها تغییر جدیدتری حاصل می‌شود که نتیجه و عملکرد آن با تغییرات منفرد قبلی متفاوت خواهد بود. لذا تغییرات اپی ژنتیکی لایه جدیدی از اطلاعات و پیچیدگی را به اطلاعات موجود در ژنوم اضافه می‌کنند. بر خلاف تغییرات ژنتیکی که برگشت‌ناپذیرند (مگر در موارد بسیار نادری که جهش برگشتی رخ دهد) تغییرات اپی ژنتیکی غالباً برگشت‌پذیرند. از طرف دیگر بر خلاف تغییرات ژنتیکی به ارث رسیده که در تمامی سلول‌ها یک‌سانند، تغییرات اپی ژنتیکی بسیار وابسته به زمینه سلولی و بافتی بوده و در سلول‌های مختلف متفاوت هستند [۱].

مکانیسم‌های مولکولی تغییرات اپی ژنتیکی

مکانیسم‌های مولکولی متعددی برای ایجاد، حفظ، خوانش و پاک کردن تغییرات اپی ژنتیکی شناسایی و مطالعه شده‌اند که قادر به ایجاد تغییرات توارث‌پذیر در بیان ژن‌ها می‌باشند. در ادامه مهم‌ترین این تغییرات و نحوه ایجاد آنها به اختصار ذکر می‌گردد.

¹ reverse mutation

² Transposable elements

³ Imprinting

⁴ Ploidy

⁵ Hybridization

⁶ Methylation

⁷ Acetylation

⁸ Ubiquitylation

⁹ ADP-ribosylation

¹⁰ Sumoylation

¹¹ Histone modifications

کروماتین در ناحیه مورد نظر گردند. پیشرفت‌های زیادی در زمینه تکنولوژی شناسایی تغییرات اپی ژنتیکی صورت گرفته به طوری که امروزه می‌توان متیله شدن دی‌ان‌ای را با وضوح یک نوکلئوتید و پیرایش‌های هیستونی را در سطح یک نوکلئوزوم تشخیص داد. روش‌های تشخیص بسته به نوع تغییرات اپی ژنتیکی مورد مطالعه می‌تواند عمومی و یا اختصاصی باشد [۱].

نحوه حذف تغییرات اپی ژنتیکی

در هنگام تشکیل سلول‌های گامت و متعاقب آن تشکیل سلول تخم تمامی این تغییرات اپی ژنتیکی بایستی حذف و ژنوم اصطلاحاً از نو برنامه‌ریزی شود. لذا تغییرات شیمیایی دی‌ان‌ای و پروتئین‌های هیستونی که طی فرایندهای آنزیمی صورت می‌گیرد، می‌توانند توسط فرایندهای آنزیمی دیگری حذف شوند [۱۳]. زمان فعال شدن مکانیسم‌های این پاکسازی ژنومی از تغییرات اپی ژنتیکی طی فرایند نمو در گونه‌های مختلف، متفاوت است [۱]. این مسئله اثبات گردیده است که علی‌رغم این حذف سرتاسری، تعداد کمی از این تغییرات اپی ژنتیکی باقی مانده و به ارث می‌رسند و بنابراین قادرند بدون اینکه توالی ژن تغییری یافته باشد طی نسل‌های مختلف بیان آن ژن را در افراد مختلف تنظیم نماید. این مسئله به این معناست که چنانچه والدین شرایط محیطی خاصی را تجربه کرده و الگوی بیان ژن‌های آنها در تطبیق با آن شرایط محیطی تغییراتی حاصل کند، این الگوی بیان می‌تواند در فرزندان آنها که این شرایط را تجربه نکرده‌اند نیز بروز یابد [۱]. به همین علت دوران جنینی یکی از مهم‌ترین مراحل در دوران حیات یک موجود است که طی آن عوامل محیطی می‌توانند نقش مهم و پایداری در بروز صفات از جمله بیماری‌ها در مراحل بعدی زندگی فرد ایفا کنند [۱۴].

سبک زندگی

یکی از مشخصه‌های بروز بیماری‌های مهلک و مزمن نظیر سرطان به هم خوردن الگوی تغییرات اپی ژنتیکی است. از آنجا که این تغییرات اپی ژنتیکی اساساً برگشت‌پذیر هستند، مطالعات

برای مثال متیله شدن آرژنین می‌تواند به دو حالت مونو و دی بوده و در لایزین به سه حالت مونو، دی و تری باشد. تغییرات پس از ترجمه‌ای که بر روی هیستون‌ها اتفاق می‌افتد، می‌تواند به تنهایی و یا در ترکیب با سایر تغییرات هیستونی باعث بیان متفاوت ژن‌ها و در نتیجه هدایت فرایندهای متفاوتی شود که با الگوبرداری از مولکول دی‌ان‌ای نظیر همانندسازی، رونویسی، نوترکیبی و تعمیر مولکول دی‌ان‌ای انجام می‌شوند [۹]. برخلاف متیله شدن دی‌ان‌ای که باقی ماندن آن پس از همانندسازی دی‌ان‌ای قابل توضیح هست، چالش اساسی در ارتباط با پیرایش‌های هیستونی توضیح مکانیسم‌های حفظ این تغییرات پس از همانندسازی دی‌ان‌ای است [۱۰]. دسته دیگر از تغییرات اپی ژنتیکی به دلیل جایگزینی هیستون‌های یک نوکلئوزوم با گونه‌های مختلف هیستونی می‌باشد. جایگزینی هیستون‌ها با انواع دیگر آن باعث تغییر پیرایش‌های هیستونی و نیز ساختار کروماتین و سازماندهی ژنوم [۱۱] متفاوتی در آن ناحیه شده و در مواردی باعث تغییر عملکرد ژن‌ها و در نتیجه بروز بیماری [۱۲] می‌گردد.

آران‌ای‌های غیر کدکننده دسته دیگری از تغییرات اپی ژنتیکی هستند. بنیان اساسی زیست‌شناسی مولکولی^۲ بر این مبنا استوار است که اطلاعات ژنتیکی درون مولکول دی‌ان‌ای ذخیره شده و پس از آن این اطلاعات از طریق مولکول‌های واسطه‌ای آران‌ای منجر به ساخته شدن پروتئین‌ها که مولکول‌های عملکردی بوده و سبب بروز صفات می‌گردند، می‌شود. این نگرش که تنها نقش واسطه‌ای برای مولکول آران‌ای قائل می‌شد و نیز ابزارهای مطالعاتی به کار رفته باعث گردید که تا همین اواخر نقش بسیار پر اهمیت آران‌ای به خصوص آران‌ای‌های غیر کدکننده پروتئین^۳ ناشناخته بماند. به تدریج مشخص گردید دسته‌ای از این آران‌ای‌های غیر کدکننده کوچک^۴ توانایی تداخل در بسیاری از جنبه‌های عملکردی ژن‌ها و ساختار ژنوم را داشته و توانایی کنترل مراحل چرخه سلولی و نمو موجودات یوکاریوتی را دارا می‌باشند. این آران‌ای‌های کوچک می‌توانند سبب هدایت مجموعه‌های پروتئینی به توالی مکمل مورد نظر گشته و سبب تجزیه آران‌ای‌های پیام‌بر یا متیله شدن دی‌ان‌ای و تغییر ساختار

¹ histone variants

² central dogma of molecular biology

³ Non-coding RNA

⁴ Small interfering RNA (siRNA)

نظیر دیابت و چاقی قابل ذکر هست. برای مثال مطالعاتی روی افراد هلندی که تولد آنها در دوران قحطی سال ۱۹۴۴-۱۹۴۵ مصادف با جنگ جهانی دوم به دنیا آمدند، نسبت به افرادی که والدین آنها در معرض قحطی نبودند، انجام شده است. نتایج نشان دهنده نرخ بالاتری از بیماری‌های قلبی عروقی و چاقی در فرزندان بود^۱. سال ۱۹۷۹ برای اولین بار هالیدی^۲ پیشنهاد کرد که تغییرات توارث‌پذیر اپی ژنتیکی بیان ژن‌ها، مسئول ایجاد سرطان هستند. مطالعات بعدی بر روی سلول‌های توموری و سالم نشان داد که الگوی متیله شدن دی‌ان‌ای در سلول‌های سرطانی تغییر کرده است. امروزه ما می‌دانیم که این تغییرات در پاره‌ای موارد همراه با خاموش شدن ژن‌های سرکوب‌کننده تومور^۳ هستند. مطالعات متعدد نشان دهنده بروز بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان، بیماری‌های قلبی عروقی و تنفسی، عقب ماندگی ذهنی و بیماری‌های تحلیل‌برنده اعصاب در اثر دگرگونی در الگوی تغییرات اپی ژنتیکی فرد هستند^۴. یکی از عوامل مهم تأثیرگذار بر تغییرات اپی ژنتیک تغذیه است^۵. چنانچه نشان داده شده که مصرف اسیدهای چرب غیر اشباع چندگانه^۶ از طریق ایجاد رادیکال‌های آزاد جهش‌زا و استرس اکسایشی^۷ مستقیماً با اثر بر آنزیم‌های ایجاد کننده پیرایش‌های هیستونی قادر به ایجاد بیماری‌های مزمن نظیر انواع سرطان‌ها هستند. اثر ترکیبات مؤثر در سبزیجات به عنوان آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی و نیز حضور برخی ترکیبات پلی‌فنلی در سویا بر روی ایجاد و حذف تغییرات اپی ژنتیک و نیز تعدیل اثرات بیماری‌ها به خوبی نشان داده شده است. همچنین گزارشات متعددی وجود دارد که تغییرات اپی ژنتیکی اسپرم تولید شده در پدرانی که در معرض محیط‌های خاصی با آلاینده‌های مختلف بوده‌اند، منجر به بروز بیماری‌های مزمن در فرزندان آنها شده است. افزایش وزن، چاقی و بی‌حرکی ناشی از پشت میز نشینی همگی از عوامل اثبات شده بروز بیماری‌هایی نظیر دیابت، سرطان و بیماری‌های قلبی عروقی هستند. شواهد متعدد نشان‌دهنده تغییر الگوی متیلاسیون

گسترده‌ای در جریان است تا نقش عوامل مؤثر بر الگوی تغییرات اپی ژنتیکی از جمله سبک زندگی افراد مشخص گردد^۸. اصطلاح سبک زندگی به‌طور وسیعی جهت توصیف منش و یا شیوه‌های بارز زندگی یک فرد یا گروه به‌کار می‌رود. مفهوم سبک زندگی شامل عوامل متفاوتی از جمله تغذیه، رفتار، استرس، فعالیت‌های فیزیکی، عادات کاری، مصرف دخانیات و الکل می‌شود. زمینه ژنتیکی و عوامل محیطی به‌صورت درهم‌تنیده‌ای مشخص‌کننده وضعیت سلامت فرد هستند. شواهد روزافزونی وجود دارد که سبک زندگی افراد، تأثیرات قابل‌توجهی بر روی الگوی تغییرات اپی ژنتیکی، چه در جهت ایجاد و در نتیجه به ارث رسیدن آنها به نسل بعد و چه در جهت حذف تغییرات اپی ژنتیکی به ارث رسیده از نسل قبل دارند^۹.

سبک زندگی و جلوگیری از بروز بیماری‌ها از طریق تغییرات اپی ژنتیک

با وجود اینکه بررسی جمعیت‌های انسانی به‌منظور فهم بهتر اثرات محیط و سبک زندگی بر روی الگوی تغییرات اپی ژنتیک آنها در مراحل مختلف نموی هنوز با چالش‌های اخلاقی و تکنیکی روبروست و در مراحل ابتدایی خود قرار دارد، ولی اهمیت این موضوع با تعریف مفهوم "exposome" در سال ۲۰۰۵ با هدف مطالعه و در نظر گرفتن جامع اثر محیط، شامل عوامل محیطی بیرونی نظیر سبک زندگی و نیز درونی نظیر فرایندهای شیمیایی بدن نمایش داده شد^{۱۰}. فرضیه DOHaD به این مسئله می‌پردازد که قرار گرفتن جنین درون رحم آدر معرض شرایط استرس باعث بروز بیماری‌ها در دوران بزرگسالی می‌گردد^{۱۱}. شواهد بسیاری با مطالعات اپیدمیولوژی و پژوهش‌های انجام گرفته بر روی موش وجود دارد که عوامل محیطی و سبک زندگی مادر در دوران بارداری و اوایل تولد می‌توانند از طریق ایجاد این تغییرات اپی ژنتیکی^{۱۲}، به خصوص تغییرات در الگوی متیلاسیون دی‌ان‌ای، اثرات جدی و مهمی بر سلامت نوزاد داشته باشند. در همین راستا اثرات بلند مدت و پیچیده بیماری‌های مزمن

¹ Developmental Origins of Health and Diseases

² in utero exposures

³ Holliday

⁴ tumor-suppressor genes

⁵ polyunsaturated fatty acids

⁶ oxidative stress

هر چند مواردی وجود دارد که این جهش‌های اپیژنتیکی همراه با افزایش سازگاری بوده‌اند. در حال حاضر برای توارث بین‌نسلی تغییرات اپیژنتیکی در انسان به‌ویژه آنهایی که باعث بروز صفات مطلوب می‌شوند، شواهد بسیار اندکی وجود دارد که یک دلیل عمده آن به دلیل بازبرنامه‌ریزی شدن^۱ الگوی اپیژنوم والدین پس از تشکیل سلول تخم لقاح یافته از طریق حذف تغییرات اپیژنتیکی پیشین است [۲۴]. بنابراین برای مثال اگر فردی چهل سال در آلودگی‌های محیطی تهران زندگی کند و تغییرات اپیژنتیک نامطلوبی که در ژنوم او ایجاد شود، انتظار می‌رود بعضی از این تغییرات در الگوی اپیژنوم او باقی مانده و به فرزندانش منتقل شود. اگر نبیره (فرزند نوه) این فرد در یک محیط پاک فاقد آلاینده‌های ایجاد کننده این تغییرات اپیژنتیکی مضر مانند اسلو زندگی کند، غالب تغییرات اپیژنتیکی مضر پدر بزرگ را نخواهد داشت؛ به‌ویژه اگر دوران جنینی را در محیط سالم گذرانده باشد. با این وجود کاملاً تصوری پذیر است که الگوی تغییرات اپیژنتیکی معیوب ایجاد شده در پدر بزرگ به طور کامل از ژنوم نبیره او حذف نشود که شدت اثر آن بسته به این خواهد بود که این تغییرات اپیژنتیکی مضر در کدام بخش از ژنوم پدر بزرگ و چه مرحله‌ای از عمر او (پیش از تولد فرزندش) رخ داده است. از جنبه دیگر همان‌گونه که شرایط محیطی ناسالم با تغییر الگوی تغییرات اپیژنتیکی موجب مستعد شدن فرد به بیماری می‌شوند، قرارگیری در شرایط مناسب محیطی و تغییر سبک زندگی به یک حالت مطلوب به‌ویژه در دوران جنینی و یا بارداری می‌تواند بسیاری از تغییرات اپیژنتیکی نامطلوب را حذف و یا اثرات آن را کاهش دهد [۱۴]. سبک زندگی سالم به معنی داشتن خواب کافی و راحت، نداشتن استرس، پرهیز از غذاهای دارای نگاهارنده‌های صنعتی، شوینده‌های صنعتی، فعالیت و تحرک همه موجب کاهش رادیکال‌های آزاد و ترکیبات حدواسط سمی تولید شده در بدن می‌گردد. این امر به نوبه خود فعالیت آنزیم‌های ایجاد و یا حذف‌کننده تغییرات اپیژنتیکی را دچار اختلال نکرده و مانع از بروز الگوهای نابه‌جای اپیژنتیکی می‌گردد. رعایت این نکات به‌ویژه برای

دی‌ان‌ای و نیز بیان ریزآرنا‌های پس از انجام تمرینات ورزشی است. دود سیگار که شامل ترکیب پیچیده‌ای از ترکیبات سمی و سرطان‌زاست، نیز قادر به تغییر پیرایش‌های هیستونی و متعاقب آن متیلاسیون دی‌ان‌ای در سلول‌های ریه، شبیه آنچه در بافت‌های سرطانی ریه دیده می‌شود، بوده است. مطالعه الگوی متیله شدن توالی‌های تکراری ژنوم کودکانی که مادران آنها در هنگام بارداریشان در معرض دود سیگار بودند، نشان داد که الگوی متیلاسیون آنها شبیه افراد سیگاری است. از طرف دیگر کاهش بیان ریزآرنا‌های در موش‌های تحت تأثیر دود سیگار یک هفته پس از قطع دود سیگار به حالت طبیعی برگشتند. بر خلاف دود سیگار، الکل به‌خودی‌خود جهش‌زا محسوب نمی‌شود بلکه عمدتاً به‌عنوان یک عامل کمکی سرطان‌زا^۲ در نظر گرفته می‌شود. مطالعات متعدد نشان از تغییرات الگوی متیلاسیون دی‌ان‌ای و متعاقباً تغییر بیان ژن‌ها به‌ویژه در سلول‌های عصبی در مواجهه با الکل داشته‌اند [۲۲]. قرارگیری در معرض آلودگی هوا و به‌ویژه ذرات مواد^۳ موجب افزایش مرگ‌ومیر و بیماری‌ها به‌ویژه بیماری‌های تنفسی و قلبی و افزایش ریسک ابتلا به سرطان ریه گردیده است. مطالعات مشابه تغییرات الگوی متیلاسیون نواحی تکراری ژنوم در کارگرانی که در معرض آلاینده‌ها قرار داشتند را تأیید می‌کند [۱۶]. از بُعد رفتاری، کودکانی که در معرض تجارب ناخوشایندی نظیر تنبیه بدنی قرار داشته‌اند، نسبت به همسالان خود که مورد محبت واقع شده‌اند، در بزرگسالی به‌طور معنی‌داری آسیب‌های روانی بیشتری را نشان داده‌اند. برای مثال آسیب‌های روحی در دوران کودکی با تغییر الگوی متیلاسیون ناحیه پرموتوری یک ژن می‌تواند واکنش به استرس را در دوران بزرگسالی تحت تأثیر قرار دهد [۲۳]. این بدان معنی هست که اثرات محیطی خاص در یک بازه زمانی مشخص می‌تواند اثرات مادام‌العمری حتی با حذف آن شرایط محیطی داشته باشد. در گیاهان شواهد فراوانی در جهت تأیید وراثت اپیژنتیک فرانسلی^۴ برای تغییرات اپیژنتیکی ایجاد شده بر اثر عوامل محیطی وجود دارد. شبیه به حالت جهش‌های ژنتیکی در غالب موارد این «جهش‌های اپیژنتیکی» نیز مضر هستند،

¹ microRNA

² Cocarcinogen

³ Particulate matter (PM)

⁴ transgenerational epigenetic inheritance

⁵ reprogramming

تغییرات اپی ژنتیکی نامطلوب از بین خواهد رفت و چنانچه محیط جدید جنین فاقد محرک‌های مضر محیطی باشد، شخص دوباره دارای آن تغییرات نخواهد بود. از طرف دیگر، چنانچه بپذیریم بعضی از این تغییرات اپی ژنتیکی می‌توانند حالت خود تقویت‌کنندگی داشته و در طی ایجاد گامت‌ها و تولید سلول تخم لقاح یافته از بعضی جایگاه‌های ژنی حذف نشوند یا به ایجاد تغییرات ژنتیکی منجر شوند، تغییر شرایط محیطی کمک چندانی به حذف آثار شرایط محیطی قبلی نخواهد کرد.

در چه شرایطی پدیده اپی ژنتیک به ژنتیک تبدیل می‌شود؟

چنانچه قرار با شد تغییرات محیطی از طریق ایجاد این تغییرات توارث‌پذیر اپی ژنتیکی که طی نسل‌های متناوب باقی می‌مانند باعث بروز صفاتی شوند که بتوانند حتی تحت اثر انتخاب طبیعی قرار گیرند، به‌طور قطع در یک مرحله این تغییرات اپی ژنتیکی بایستی امکان ایجاد تغییر در توالی دی‌ان‌ای در آن ناحیه را داشته باشند؛ به نحوی که این تغییر در توالی دی‌ان‌ای همان عملکرد و فنوتیپ حاصل از تغییر اپی ژنتیکی را بروز دهد. آیا مکانیسم‌هایی وجود دارد که طی آن تغییرات اپی ژنتیکی به تغییرات ژنتیکی مبدل شوند؟ یک مثال عمومی در این زمینه متیله شدن آنزیمی باز سیتوزین و اثر آن بر جهت‌دار بودن پراکنش دو نوکلئوتیدهای CG در ژنوم پستانداران هست، به‌نحوی که این جزایر CG تنها در اطراف پروموتور ژن‌ها یافت می‌شوند. دلیل این موضوع را وجود ساختار کروماتینی خاص در اطراف پروموتورها در طی تکامل می‌دانند؛ به این ترتیب که بر اثر پیرایش‌های هیستونی خاص نظیر متیلاسیون سه‌گانه هیستون H3 در اسید آمینه لایزین شماره ۴ آن که سبب ممانعت اتصال دی‌ان‌ای متیل ترانسفرازها به این ناحیه و در نتیجه عدم متیله شدن سیتوزین‌ها می‌شده است، سیتوزین‌های نواحی پروموتوری غیرمتیله باقی می‌مانده است. فرایند دامینه شدن سیتوزین‌ها که به‌طور تصادفی و خود به خودی رخ می‌دهد سبب می‌شده است که سیتوزین غیرمتیله به اوراسیل و سیتوزین متیله به تیمین تبدیل شود. از آنجایی که

افرادی که در سن باروری هستند، دارای اهمیت دوچندان است.

نقش محیط بر تسریع پدیده اپی ژنتیک و برگشت-پذیری تغییرات اپی ژنتیکی با تغییر شرایط محیطی

چنانچه ذکر شد تغییرات اپی ژنتیکی به واسطه فعالیت خانواده‌های مختلف آنزیمی با تغییر ساختار و پیکربندی^۲ کروماتین می‌توانند بیان ژن‌ها را تحت تأثیر قرار دهند. این آنزیم‌ها یا مستقیماً با صرف انرژی و از طریق جایگزینی و یا تغییر مکان نوکلئوزوم‌ها^۳ به عنوان واحدهای بنیادی ساختاری کروماتین و یا به صورت غیرمستقیم و از طریق اتصال و حذف لیگاند‌های شیمیایی به پروتئین‌های کروماتینی نظیر هیستون‌ها، این تغییرات را اعمال می‌کنند^[۱]. فعالیت بسیاری از این آنزیم‌ها به عوامل محیطی و متابولیکی حساس هستند و بنابراین عوامل محیطی درونی و بیرونی می‌توانند به عنوان بازدارنده‌ها و فعال‌کننده‌های این آنزیم‌ها عمل کرده و از این طریق بیان ژن‌ها را تغییر دهند. این تغییرات می‌تواند محدود به تعداد اندکی ژن باشد و یا به دلیل گسترش اثر اولیه از خلال شبکه‌های گسترده‌ای از برهمکنش پروتئین‌ها در سطح سلول اثر کند. در بعضی موارد این تغییرات بیان ژن می‌تواند حتی در غیاب عامل محیطی بعد از تقسیم سلولی به ارث برسد. چنانچه این تغییرات در سلول‌های جنسی یا پیش‌سازهای آنها اتفاق بیفتد، این تغییرات اپی ژنتیکی به نسل بعد منتقل خواهد شد. چنانچه در پی خواهد آمد، این تغییرات اپی ژنتیکی القا شده توسط محیط در طولانی مدت، چنانچه عامل محیطی باقی باشد (نظیر گرم شدن زمین یا سطح بالای آلاینده‌ها)، می‌تواند منجر به تغییرات ژنتیکی نیز شود.

اینکه آیا تغییر شرایط محیطی می‌تواند اثرات اپی ژنتیکی به ارث رسیده از نسل‌های قبل را تصحیح کند، بسته به این خواهد داشت که شرایط محیطی نسل‌های قبل، کدام یک از ژن‌ها را تحت تأثیر قرار داده است. در آغاز تشکیل سلول تخم، بسیاری از تغییرات اپی ژنتیکی والدین، برای شروع فرایند نمو حذف و از نو برنامه‌ریزی می‌شوند. لذا می‌توان تصور کرد بسیاری از

¹ Structure

² Configuration

³ chromatin remodeling

همچنین مطالعات بر این تأکید دارند که عادات تغذیه‌ای در زمان‌های کلیدی نموی می‌تواند تأثیرات بلند مدت و یا دائمی بر روی فرد ایجاد کند. با توجه به آنچه گفته شد به نظر می‌رسد غالب پدیده‌های اپی ژنتیکی روندهای برگشت‌پذیری هستند و می‌توان آنها را به صورت اولیه بازگرداند. چنانچه شرایط محیطی و پیام‌هایی که از بیرون به درون سلول می‌رسند و باعث ایجاد این تغییرات می‌شوند را تغییر دهیم و یا با طراحی دارو، آنزیم‌های ایجاد کننده این تغییرات را مهار کنیم می‌توان به تعدیل و کنترل این تغییرات امیدوار بود. لیکن میزانی از این تغییرات طی نسل‌های متمادی حتی در صورت حذف عامل ایجاد کننده به ارث خواهند رسید. بنابراین توجه به تغذیه سالم، زندگی در هوای عاری از آلودگی‌های شیمیایی، داشتن فعالیت‌های فیزیکی و پرهیز از استرس می‌تواند با کاهش رادیکال‌های آزاد و ترکیبات شیمیایی مضر، منجر به کاهش تغییرات ناخواسته اپی ژنتیکی و بروز بیماری‌های مرتبط با آنها گردند.

سپاسگزاری

از جناب آقای دکتر علی‌اکبر موسوی موحدی ریاست محترم مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک دانشگاه تهران جهت پیشنهاد ایده نگارش این مطلب و بحث پیرامون محتوای آن سپاسگزارم.

منابع و مؤاخذ

- [1]. Allis, C. D. (2015). Epigenetics. Cold Spring Harbor, N.Y., Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- [2]. Klironomos, F. D., J. Berg and S. Collins (2013). How epigenetic mutations can affect genetic evolution: model and mechanism. Bioessays, 35(6): 571-578.
- [3]. Jablonka, E. & Lamb, M. J. (2002). The changing concept of epigenetics. Annals of the New York Academy of Sciences, 981, 82-96.
- [4]. Holliday, R. (2006). Epigenetics: a historical overview. Epigenetics, 1, 76-80.
- [5]. Van Speybroeck, L. (2002). From epigenesis to epigenetics: the case of C. H. Waddington. Annals of the New York Academy of Sciences, 981, 61-81.
- [6]. Baedke, J. (2013). The epigenetic landscape in the course of time: Conrad Hal Waddington's

طی تکامل باز اوراسیل (اساساً به همین منظور) در دی‌ان‌ای استفاده نشده است، سیستم‌های تعمیری به سرعت آن را تشخیص و سیتوزین غیرمتیله دامینه شده را جایگزین سیتوزین سالم می‌کردند. در حالی که سیتوزین متیله دامینه شده قابل تشخیص از تیمیدین‌های طبیعی توسط سیستم‌های تعمیری بوده و به تدریج طی تکامل این سیتوزین‌ها با تیمیدین جایگزین گردیده‌اند. به نحوی که در انتها پراکنش دی‌نوکلئوتیدهای سیتوزین گوانین در طول ژنوم پستانداران کمتر از انتظار بوده و محدود به نواحی پروموتوری باقی مانده است. حتی اگر این نوع تغییر توالی‌ها در ناحیه کد کننده یا محل اتصال فاکتورهای رونویسی^۱ واقع نشده باشد، این جهش‌ها می‌توانند به دلیل وابستگی مکان قرارگیری نوکلئوزوم‌ها^۲ و نیز آنزیم‌های متیله‌کننده دی‌ان‌ای به توالی، در نهایت با تغییر الگوی بیان ژن‌ها سبب تغییرات فنوتیپی شوند. از طرف دیگر می‌توان تصور نمود که فعال یا غیرفعال شدن ژن‌ها توسط تغییرات اپی ژنتیکی فشار تکاملی را بر روی آنها افزایش و یا کاهش داده و سبب شود جهش‌ها بر روی این توالی‌ها در جمعیت با نرخ متفاوتی تثبیت شوند [۲۵].

بحث

یکی از دلایل رشد زیاد تحقیقات در حوضه اپی ژنتیکس، علاقه شرکت‌های تجاری و محافل علمی به این مطلب است که در ورای اطلاعات ذخیره‌شده در مولکول دی‌ان‌ای، چه اطلاعات قابل توارث و ذخیره شدن دیگری وجود دارد. همگی آنها به این مطلب آگاهی دارند که این موضوع مهمی در پزشکی و کشاورزی به وجود خواهد آورد. همچنین این دانش تأثیرات شگرفی بر بوم‌شناسی و فعالیت‌های حفظ محیط‌زیست بر جای خواهد گذاشت.

طراحی دارو برای هر یک از عوامل ایجاد، حفظ، خوانش و حذف تغییرات وراثتی یک دیگر از زمینه‌های تحقیقاتی در این ارتباط است. این مسئله به خصوص در حیوانات به خوبی شناخته شده است که بروز صفات را با تغییر در تغذیه می‌توان تحت تأثیر قرار داد. در بسیاری از بیماری‌ها الگوی پراکنش تغییرات اپی ژنتیکی نسبت به حالت سالم متفاوت است.

¹ Transcription factors

² nucleosome positioning

- [17]. Miller, G. W. and D. P. Jones (2014). The nature of nurture: refining the definition of the exposome. *Toxicol Sci*, 137(1): 1-2.
- [18]. Santos-Reboucas, C. B. & Pimentel, M. M. (2007). Implication of abnormal epigenetic patterns for human diseases. *European journal of human genetics: EJHG*, 15, 10-17.
- [19]. Barua, S. & Junaid, M. A. (2015). Lifestyle, pregnancy and epigenetic effects. *Epigenomics*, 7, 85-102.
- [20]. Mehdipour, P. (2016). *Epigenetics territory and cancer*. [S.l.], SPRINGER.
- [21]. Choi, S.-W. and S. Friso (2009). *Nutrients and epigenetics*. Boca Raton, CRC.
- [22]. G. R., Martin, D. I. & Homanics, G. E. (2015). Drinking beyond a lifetime: New and emerging insights into paternal alcohol exposure on subsequent generations. *Alcohol*, 49, 461-470.
- [23]. Gershon, N. B. & High, P. C. (2015). Epigenetics and child abuse: Modern-day Darwinism-The miraculous ability of the human genome to adapt, and then adapt again. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 169, 353-360.
- [24]. Heard, E. and R. A. Martienssen (2014). Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms. *Cell*, 157(1): 95-109.
- [25]. Turner, B. M. (2009). Epigenetic responses to environmental change and their evolutionary implications. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 364(1534), 3403-3418.
- methodological impact on the life sciences. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci*, 44, 756-773.
- [7]. Wu, C. & Morris, J. R. (2001). Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence. *Science*, 293(5532), 1103-1105.
- [8]. Vineis, P., A. Chatziioannou, V. T. Cunliffe, J. M. Flanagan, M. Hanson, M. Kirsch-Volders and S. Kyrtopoulos (2017). Epigenetic memory in response to environmental stressors. *FASEB J.*, 31(6): 2241-2251.
- [9]. Prakash, K. & Fournier, D. (2018). Evidence for the implication of the histone code in building the genome structure. *Biosystems*, 164, 49-59.
- [10]. Goldberg, A. D., C. D. Allis and E. Bernstein (2007). Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell*, 128(4): 635-638.
- [11]. Houghoughi, N., Barral, S., Vargas, A., Rousseaux, S. & Khochbin, S. (2018). Histone variants: essential actors in male genome programming. *J Biochem*, 163, 97-103.
- [12]. Quenet, D. (2018). Histone Variants and Disease. *Int Rev Cell Mol Biol*, 335, 1-39.
- [13]. Torres, I. O. & Fujimori, D. G. (2015). Functional coupling between writers, erasers and readers of histone and DNA methylation. *Curr Opin Struct Biol*, 35, 68-75.
- [14]. Marsit, C. J. (2015). Influence of environmental exposure on human epigenetic regulation. *J Exp Biol*, 218 (Pt 1): 71-79.
- [15]. Chen, J. & Xu, X. (2010). Diet, epigenetic, and cancer prevention. *Adv Genet*, 71, 237-255.
- [16]. Alegria-Torres, J. A., Baccarelli, A. & Bollati, V. (2011). Epigenetics and lifestyle. *Epigenomics*, 3, 267-277.