

Blogi erilaisten ympäristötekijöiden vaikutuksista sikiönkehitykseen ja lapsen terveyteen

maanantai 20. huhtikuuta 2015

Tietoja minusta:

Olen Nina Kaminen-Ahola, geenitutkija ja neljän lapsen äiti. Tutkin työkseni miten ympäristö vaikuttaa sikiönkehitykseen. Kohdussa kaikki hyvin-blogissani haluan kaivella esiin mitä tutkimusten avulla on saatu selville erilaisten ympäristötekijöiden vaikutuksista. Tervetuloa!

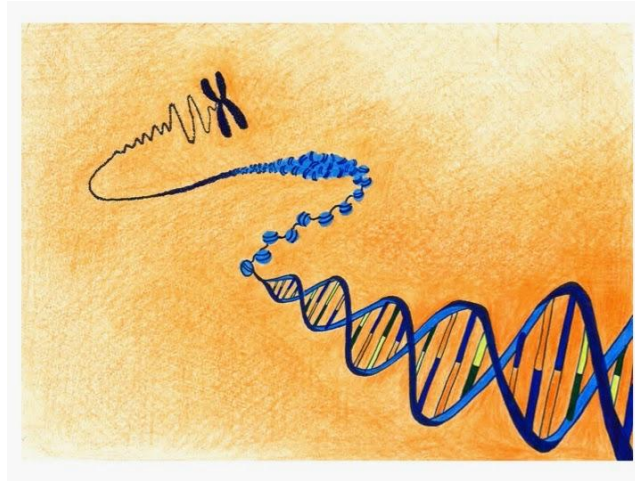
Ympäristön ja geenien välissä on epigenomi

Jotta jatkossa olisi helpompi ymmärtää miten ympäristö voi vaikuttaa sikiönkehitykseen, meidän on hyvä tietää jotain epigenetiikasta. Epigenetiikka on yhä tutumpi termi muuallakin kuin genetiikan laboratorioissa. Siitä on lukuisia määritelmiä, joista ehkä tunnetuimpia ovat englantilaisen molekyylibiologin Robin Hollidayn ja amerikkalaisen geenitutkijan Arthur Riggsin. Hollidayn melko suurpiirteisen määritelmän mukaan epigenetiikassa tutkitaan ajallista ja paikallista geenien toiminnan säätelyä yksilönkehityksen aikana. Eli esimerkiksi sitä, miten kantasolusta kehittyy erilaistumisen seurauksena maksasolu maksaan. Riggsin tiukemman määritelmän mukaan epigenetiikassa tutkitaan mitoottisesti eli emosolulta tytärsoluille tai meioottisesti eli sukusoluissa sukupolvelta toiselle periytyvää geenin toiminnan muutosta, joka ei johdu muutoksesta itse DNA-juosteessa.

Hollidayn määritelmä on kehitysbiologiaa ja epigenetiikka mielletään osana solujen normaalia erilaistumista kehityksen aikana. Riggs puolestaan painottaa muutoksen perinnöllisyyttä ja määritelmä tuo mieleen lääketieteellisemmän näkemyksen: epigeneettinen muutos muuttaa geenin toimintaa ja perinnöllisenä se voi vaikuttaa yksilön tai useamman terveyteen. Yhteistä näille määritelmille on se, että geenien toiminta muuttuu ilman muutosta DNA-juosteessa. Epigenetiikassa tutkitaan siis geenien säätelyä. Mutta mikä sitten on se geenien toimintaa säätelevä kerros DNA-juosteen päällä?

Epigenomi säätelee geenien toimintaa

DNA-juosteen päällä on epigenomi, ja sen tarkastelu kannattaa aloittaa histoniproteiineista. Histonit ovat pakanneet DNA-juosteen soluihimme. Ottaen huomioon juosteen pituuden ja solujen koon, ovat nämä "ahtaajat" tehtävässään erittäin tehokkaita ja järjestelmällisiä. DNA-juoste ja histoniproteiinit muodostavat yhdessä kromatiinin, joka tiiviimmillään nähdään solujen jakautuessa X:n mallisina kromosomeina. Kromatiinin ollessa tiukkaa, ei geenien toimintaan tarvittavat molekyylit pääse kiinnittymään DNA-juosteeseen ja geenit ovat hiljentyneet. Aktiivisesti toimivien geenien kohdalla kromatiini on löysää.



Se kuinka löysää tai tiukkaa kromatiini on, riippuu histoneihin kiinnittyvistä molekyyleistä. Nämä molekyylit ovat keskeinen osa epigeneettistä säätelyä. Tähän mennessä on löydetty lukuisia erilaisia histonien häntiin kiinnittyviä molekyylejä ja lukumäärä kasvaa.

Epigeneettisistä merkeistä eniten on kuitenkin tutkittu DNA-metylaatiota. Yksinkertaisimmillaan metyyliryhmä istahtaa geenin säätelyalueelle, estää geenin toimintaan tarvittavan säätelytekijän sitoutumisen ja hiljentää geenin. Tämän suoran vaikutuksen lisäksi metyloituneeseen DNA-juosteeseen voi kiinnittyä proteiineja, jotka muokkaavat histonien häntiä ja näin muuttavat kohdan kromatiinin rakennetta.

DNA-metylaation ja histoneita muokkaavien molekyyliden lisäksi geenien toimintaa säätelee pienet RNA:n pätkät, mikroRNAt. Ne voivat vaikuttaa suoraan geenien tuottaman proteiinin määrään hajottamalla geenien tuotetta. Lisäksi muu epigeneettinen säätely voi vaikuttaa niiden luentaan DNA-juosteesta ja sitä kautta määrään solussa.

Nämä kolme parhaiten tunnettua epigeneettistä säätelytekijää kuuluvat epigenomiin. Epigenomilla on tärkeä rooli sikiönkehityksessä: se säätelee solujen erilaistumista. Yhdestä hedelmöittyneestä munasolusta kehittyy yli 200 erilaista solutyyppeä, joilla jokaisella on samanlainen DNA-juoste, mutta omanlaisensa epigeneettinen profiili. Maksasolussa toimivat aktiivisesti solun elämää ylläpitävien geenien lisäksi juuri maksasolujen toiminnalle tarpeelliset geenit. Näiden geenien kohdalla kromatiini on siis löysää. Toisaalta nämä samaiset kohdat kromatiinia ovat tiukasti pakattuina hermosoluissa, joissa juuri näiden geenien tuottamaa proteiinia ei tarvita.

Tutkimusten mukaan ympäristö voi muuttaa näitä epigeneettisiä merkkejä ja vaikuttaa näin geenien toimintaan. Tätä tutkitaan ympäristöepigenetiikassa. Epigeneettisiä merkkejä tulee lisää ja niitä häviää meiltä jokaiselta elämämme aikana. Muutos niissä voi olla esimerkiksi syövän kehityksessä se ratkaiseva askel, joka johtaa solujen villiintyneeseen jakautumiseen ja kasvaimen. Solu- ja eläinkokeet ovat osoittaneet, että epigenomi olisi haavoittuvimmillaan ympäristön vaikutuksille juuri alkuraskauden aikana. Solujen epigeneettiset profiilit muodostuvat ja kopioituvat tytärsoluille. Maksasoluista tulee jakautuessa maksasoluja ja hermosoluista hermosoluja. Väärään paikkaan istahtava metyyliryhmä epigenomin muodostuessa voi siis lähteä jakautumisien myötä siirtymään tytärsoluihin ja edelleen tytärsoluihin, ja jäädä näin soluihin loppuelämäksi. Ja pahimmillaan estää jonkin geenin normaalin toiminnan.