

EPIGENETİK

Hafta 1: Epigenetik tarihçesi

Waddington'dan günümüze epigenetik panorama,
karşılaşılan sorular, zorluklar

Dr Öğr Üyesi Arzu ATALAY

DNA genetik materyaldir

Hücre bölünmesi Nesillerarası kalıtım
(Transgenerational inheritance)

DNA dizisi tek genetik materyal değildir

HÜCRE BÖLÜNMESİ SIRASINDA:

- Bazlar replike olur
- Histon modifikasyonları replike olur
- DNA metilasyon paterni replike olur
- RNA ve proteinler bölünür

Genom sabit, hücreler dinamik!!!

- Genom statiktir –her hücremizde aynı genom kopyası vardır
- Hücre dinamiktir – dış koşullara, uyarılara cevap verir, çoğu hücre bölünme siklusu geçirir
- Hücreler gelişim süresince farklılaşırlar
- Gen ifadesi hücre tipine, hücre siklusuna, dış koşullara ve lokasyona göre değişir

Gen ifadesinin düzenlenmesi sırasında

- Kromatin açılır
- Transkripsiyon
- Translasyon
- Protein stabilitesi
- Protein modifikasyonları

Gen regülasyonu hangi basamaklarda kontrol edilir?

Genler neden ve nasıl regüle edilir?

- Farklı hücreler aynı genomu taşımaktadır, neden farklıdırlar??

Hücrel farklılaşma sırasında bazı genler açılır veya kapanır ve hücreler yapısal olarak farklılaşmaya başlarlar

Epigenetik mekanizmalar hücrel hafızayı idame ettirir

Epigenetik

Epigenetik=> Gen ifadesi veya hücrel fenotipte DNA dizisinden bağımsız olan mekanizmaların yol açtığı kalıtlanabilen değişikliklerdir.

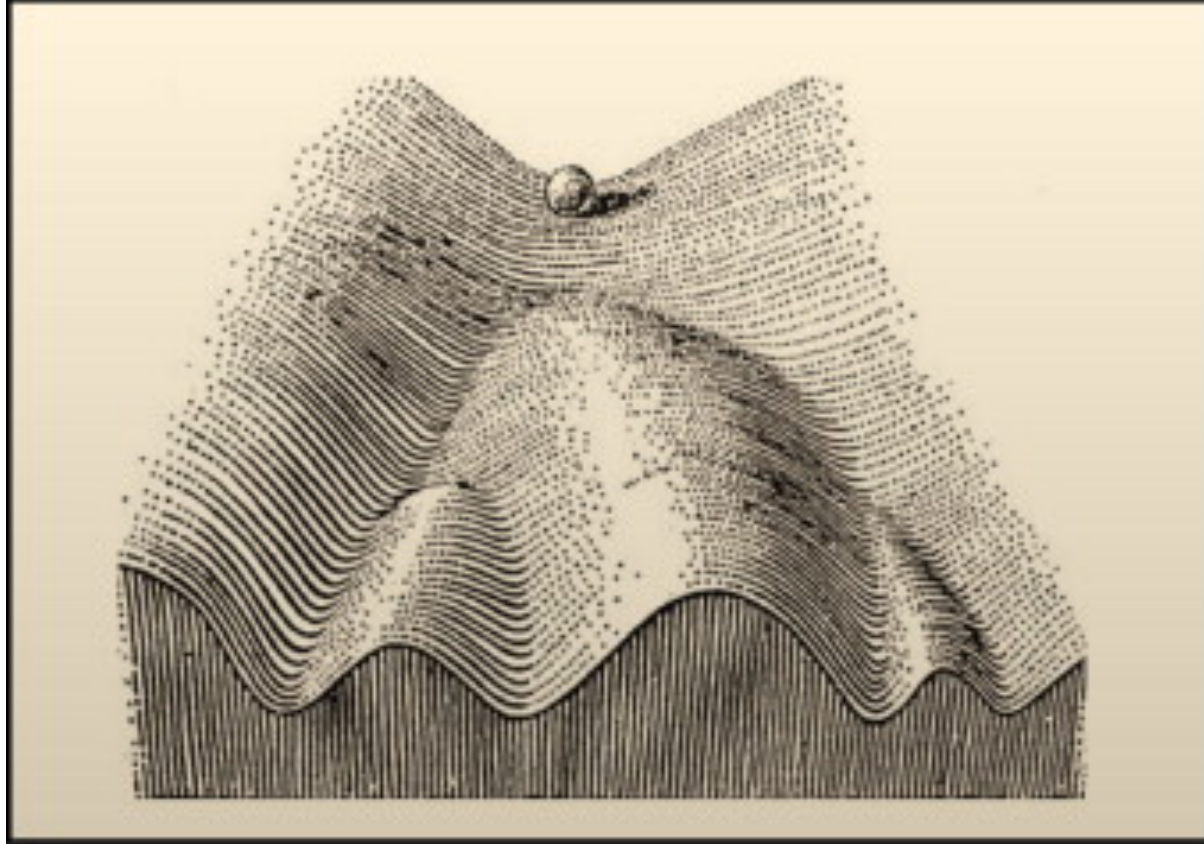
Epigenetik mekanizmaların başlıca bileşenleri:

- DNA metilasyonu
- Histon modifikasyonu / histon farklılaşması
- Düzenleyici kodlamayan küçük RNA'lar (siRNA, miRNA, snRNAs vb..)

Epigenome NoE araştırmacılarının epigenetik terimi tarifleri

- Epigenetik, genetikle açıklanamayan tuhaf ve muhteşem şeylerdir (D.Barlow, Avusturya)
- DNA sadece bilgiyi taşıyan bir kasettir, kasetçalar olmadan işe yaramaz, epigenetik kasetçalardır (B. Turner, UK)
- DNA bilgisayar hard diski gibidir, programlar da epigenoma benzer. Programları kullanarak hard diskteki bazı bilgilere ulaşabilirsiniz. Şifre ile korunmuş ve şifresiz ulaşılabilen bölgeler vardır. Biz neden bazı bölgeler için şifrelerin olduğu ve diğer bölgelerin sürekli açık olduğunu anlamaya çalışıyoruz (J.Walter,Almanya)
- Genetik ve epigenetik arasındaki farklılık bir kitabın yazılması ve okunması ile kıyaslanabilir. Kitap yazıldıktan sonra tekst (genler,DNA:depolanmış bilgi) tüm kopyalarda aynıdır. Ancak okuyanlar aynı kitabı farklı şekilde yorumlar, farklı duygular alırlar. Benzer şekilde epigenetik sabit bir kalıbın (kitap veya genetik kod) farklı şartlarda farklı çıktılarla yorumlanmasını sağlar (T.Jenuwin, Avusturya).

Bir hücrenin global epigenetik düzeni, gelişim evre ve potansiyelinin güçlü bir göstergesidir



Waddington's Classical Epigenetic Landscape

1957de Conrad Waddington “epigenetik manzara” kavramını gelişim sırasında hücrenel karar verme işlemlerini tanımlamak için önermiştir.

Epigenetik mekanizmalar tarafından düzenlenen biyolojik süreçler

 gelişim/morfogenez

 heterokromatin oluşumu

 hücresel farklılaşma

 paramutasyon

 oosit-embriyo geçişi

 bookmarking

 reprogramming

 imprinting

 maternal etkiler

 X kromozom inaktivasyonu

 karsinogenez

 pozisyon etkisi

Epigenetik alanındaki sorular ve sorunlar

- ✚ Epigenetik faktörler nasıl kalıtlanmaktadır? (DNA, kromatin, küçük RNA...)
- ✚ Hangi faktörler farklılaşmış bir hücrede epigenetik stabiliteyi sağlarken, hücre farklılaşması sırasında epigenetik esnekliği sağlarlar?
- ✚ Histon modifikasyonları replikasyon sırasında nasıl kalıtlanır, yeni inkorpore olan histonlar atasal kromatinden bilgiyi hangi mekanizma ile edinir?
- ✚ Gelişim sırasında multipotent kök hücre pek çok hücre tipine farklılaşırken, farklılaşmış hücreler nasıl stabil olarak aynı şekilde kalıtlanır?
- ✚ Gametogenez ve erken embriyogenez sırasında DNAmetilasyonunun silinmesinden hangi faktörler sorumludur? Demetilazlar nasıl regüle edilmektedir?
- ✚ Epigenetik dili, işaret (mark), yazıcı (writer), silici (eraser), sunucu (presenter), okuyucuların (reader) karmaşık iletişimi ile oluşmaktadır.

Epigenetik alanındaki sorular ve sorunlar

- ✚ İnsan gelişimi ve hastalıklarında epigenetik mekanizmalar daha iyi anlaşılmalıdır
- ✚ Germ hücre farklılaşması ve erken embryogenez sırasındaki genomik programlama epigenetik mekanizmalarla sağlanır
- ✚ Benzer şekilde somatik hücre çekirdek transferi ve terapötik klonlama sırasında rol alan epigenetik faktörler tanımlanmalıdır
- ✚ Epigenetik yollardaki değişimler hastalıkların (kanser vb) sebebi mi, sonucu mudur? Bu belirsizliklere karşın histon deasetilasyonunun ve DNA metilasyonunun terapötik inhibisyonu kanser terapisinde başarılı olmaktadır.
- ✚ Epigenetik ve gelişim biyolojisini anlamak amacı ile daha güçlü araçlar ve deney sistemleri geliştirilmektedir.