

Epigenetik modifikasyon teknikleri (Histon asetilasyonu, miRNA' lar, DNA metilasyonu, OMICS teknikleri)

Doç. Dr. Çağatay Karaaslan

Epigenetik modifikasyonlar genomun nükleotid diziliminde değişikliğe yol açmadan; kromatin, DNA ya da histon yapısında meydana gelen biyokimyasal değişikliklerdir. Epigenetik modifikasyonlar transkripsiyon enzimlerinin hedef genomik lokusa ulaşılabilirliğini kontrol ederek gen ifadesi üzerinde etkili olurlar.

Bu modifikasyonları üç ana grup altında toplamak mümkündür.

1- DNA modifikasyonu

- DNA metilasyonu

2- Kromotin Modifikasyonları

- Asetilasyon

- Metilasyon

- Fosforilasyon

- Übikitinasyon

3- Kodlanmayan RNA'lar

- Kısa Kodlanmayan RNA'lar

- miRNA

- siRNA

- piRNA

- Uzun Kodlanmayan RNA'lar

DNA metilasyonu genomda CpG dinükleotidlerinin bulunduğu bölgelerde C nükleotidine metil grubunun eklenmesiyle meydana gelen bir epigenetik modifikasyondur. Promotor ya da enhansır bölgelerinde CpG bölgeleri yüksek sıklıkta tekrarlanarak CpG adalarını oluşturur. Promotor bölgesinde düşük metilasyon düzeyi yüksek transkripsiyon aktivitesiyle ilişkilendirilirken, promotorda yer alan CpG adalarının yüksek metilasyon düzeyi ise düşük gen ekspresyonu ile ilişkilendirilir (Şekil 1).

Asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon ve übikitinasyon günümüzde en iyi tanımlanmış post-translasyonel histon modifikasyonları olup asetilasyon ve metilasyon bunların içerisinde en

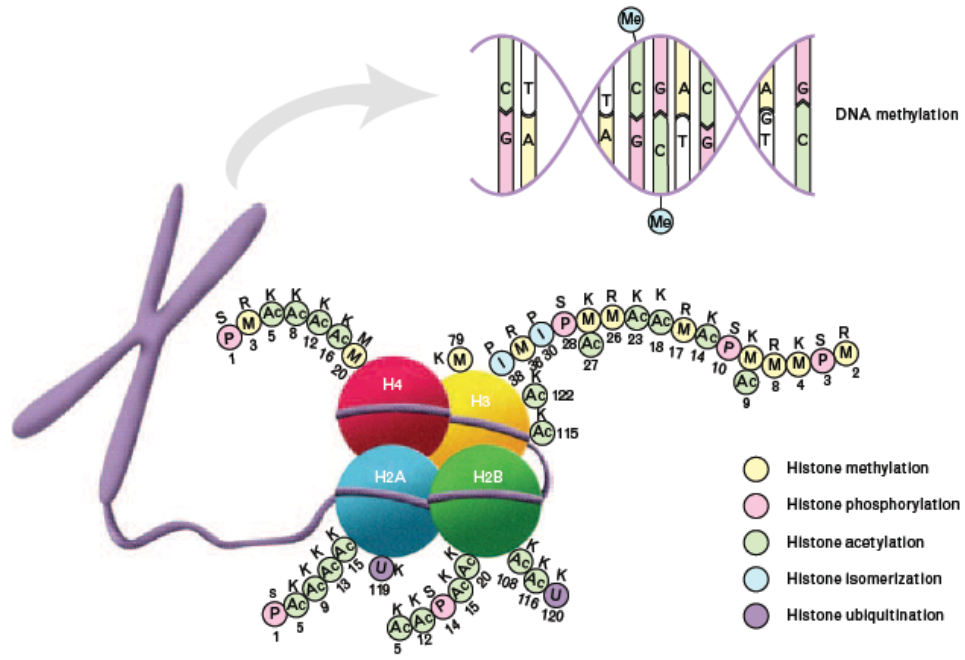
yaygın alışılanlarıdır (şekil 1) Histon asetilasyonu lizin rezidülerinde meydana gelir ve histon asetiltransferaz enzimi tarafından katalizlenir. Asetil gruplarının kaldırılmasından ise histon asetil transferaz enzimi sorumludur. Yüksek histon asetilasyonu DNA etrafındaki protein paketlenmesinin daha gevşek olmasına yol açarak transkripsiyon bileşenlerinin DNA ile etkileşimini kolaylaştırırken; azalan histon asetilasyonu bunun tam aksi yönde etkiye yol açar. Diğeri bir histon modifikasyonu da histonların lizin ve arjinin rezidülerinden metillenmesidir. Bu reaksiyonu histon metiltransferaz enzimleri katalizler ve metillenen amino asidin lokasyonuna bağlı olarak gen ekspresyonu artan ya da azalan yönde değişir.

Gen ifadesinin önemli bir epigenetik düzenleyicisi de mikroRNA lardır (miRNAs). Yaklaşık 22 nt uzunluğunda kodlanmayan RNA molekülleri olan miRNAların günümüzde 2500'den fazlası insanda tanımlanmıştır. miRNA kompleksi hedef mRNA'ya bağlanma sonunda ya onu keserek veya değrede ederek etkisini gösterir ya da ribozomun (translasyon kompleksi) hızını düşürerek translasyonu baskılar (şekil 2).

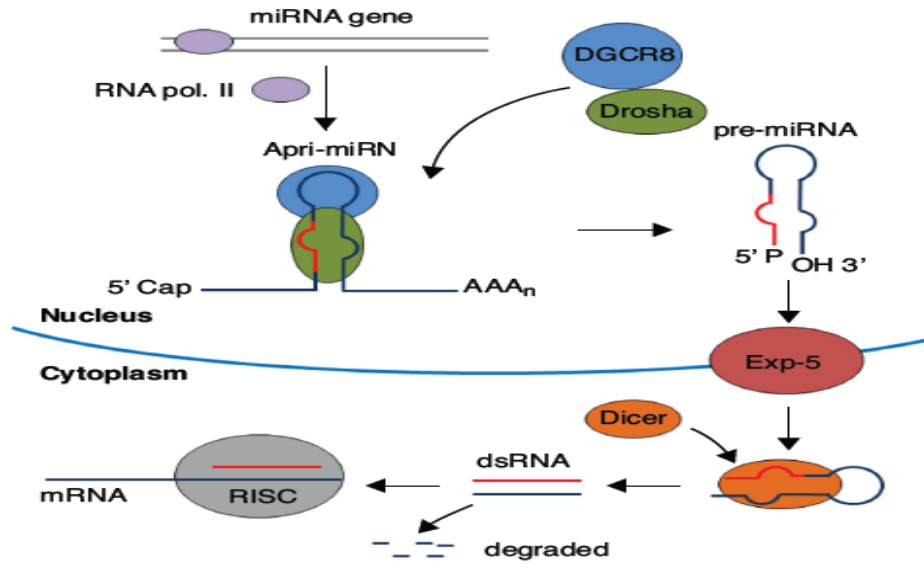
Günümüzde epigenetik modifikasyonların tespitine ve bunların hastalıklarla ilişkisini araştırmaya yönelik çalışmalarda genomiks, transkriptomiks ve proteomiks gibi Omiks teknikleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Astım ve alerji patolojisinin moleküler temelinde epigenetik modifikasyonların etkisini açıklamaya yönelik pek çok çalışma günümüzde yayınlanmış ve yayınlanmaktadır. Bu alışmalar hastalık patolojisini daha iyi anlamaya fayda sağlayacağı gibi koruyucu tedavi yaklaşımları içinde yeni yaklaşımlara yol açacaktır.

Referanslar:

- 1- Forno E, Celedn JC., Epigenomics and Transcriptomics in the Prediction and Diagnosis of Childhood Asthma: Are We There Yet? Front Pediatr. 2019 Apr 2;7:115
- 2- Davidson EJ., Yang IV., Role of epigenetics in the development of childhood asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2018 Apr;18(2):132-138
- 3- Potaczek DP., Harb H., Michel S., Alhamwe BA., Renz H., Tost J. Epigenetics and allergy: from basic mechanisms to clinical applications. Epigenomics. 2017 Apr;9(4):539-571.
- 4- Harb H, Alashkar Alhamwe B, Garn H, Renz H, Potaczek DP. Recent developments in epigenetics of pediatric asthma. Curr Opin Pediatr. 2016 Dec;28(6):754-763.
- 5- Yao Q, Chen Y, Zhou X. The roles of microRNAs in epigenetic regulation. Curr Opin Chem Biol. 2019 Aug;51:11-17.



Şekil 1: Epigenetik modifikasyon çeşitlerinden DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu (Harb H. et al., 2016)



Şekil 2: miRNA biyogenezi (Yao Q et. al., 2019)