

# *Trans- ja epigeneetika: võimalused arengumaastikul*

---

*Sulev Kuuse\**

Elusloodus on arenenud miljardeid aastaid ja nii kaua kui on eksisteerinud DNA, RNA ning pärilikkusainelt informatsiooni lugemine ja valgusüntees, on toimunud nendest protsessidest tulenev info rakendamine organismi(de) eluspüsimiseks, paljunemiseks ning samuti evolutsioneerumiseks.

Iga elusolendi genoomis on kindel arv aluspaare, teada on liigispetsiifiline geenide arv ja kindel on, palju vajab organism arenguks ning eluspüsimiseks erinevaid valke. Selle kohta, kuidas, millal ning millistel tingimustel toimub aga teatud geenide aktivatsioon arengus, pole piisavalt teadmisi. Et mõista nimetatud protsesse, on oluline teada arengu seaduspärasusi ja faktoreid, mis mõjutavad nende seaduspärasuste realiseerumist. Organismi arengu käigus (ontogeneesis) toimuva geeniaktiivsuse ajaliste ja ruumiliste kontrollmehhanismide kompleksne uurimine aitab mõista epigeneetika seaduspärasusi. Epigeneetika kirjeldab enamat kui DNA järjestusi, mis mõjutavad organismide arengut. Geenid mõjutavad arengut ehk 2/3 ulatuses. Ülejäänud sõltub mehhanismidest, millega DNA, RNA või ka valgud on kas siis

---

\*TÜ, MRI, kontakt: skuuse@ebc.ee

keemiliselt või struktuurselt nii muudetud, et säilib siiski nende primaarne järjestus. Muutunud võib olla vaid rakkude poolt mingil ajahetkel toodetavate valkude nimestik, kogus, struktuur ja funktsioon. See ongi epigeneetiline regulatsioon. Epigeneetiline muutlikkus ilmneb varases arengus *in utero*, aga ka peale sünni ning hilisemates elujärgkudes. Antud muutlikkuse realiseerumise tulemusena tekibki fenotüübiline muutlikkus, mida mõjutavad kemikaalid, keskkonnatingimused, ravimid, dieet, ealised eripärad, mis kaasnevad vanusega ja paljud teised tegurid.

Termini epigeneetika („epigeneetiline maastik“ kui kontseptuaalne bioloogilise arengu metafoor) võttis 1942. esimesena kasutusele Briti arengubioloog Conrad Hal Waddington (1905-1975), süsteemibioloogia üks rajajatest, kes arutles võimalikust geeniregulatsiooni rollist arengus. Inglise molekulaarbioloog Robin Holliday (1932 - 2014) defineeris epigeneetikat kui võimalust aru saada arengu käigus geenide aktiivsuse ajalis-ruumilise kontrolli mehhanismidest. Tema tööd nõgiseente hulka kuuluva maisi-lendnõe (*Ustilago maydis*) DNA üheaheelalise katkemise kohta (1964) võimaldasid selgitada geneetilise info vahetamise võimalusi ja seega ka geneetilist muutlikkust eluslooduses (Holliday ühendus). Taoline mobiilne ühendus meioosi I profaasi konjugatsiooniprotsessis nelja õdekromatiidi vahel tähendab tegelikult rekombinatsiooni esinemist ja võimalust muutlikkuse tekkeks individuaalses arengus. Selline homoloogilise rekombinatsiooni mehhanism on kõrgelt konserveerunud prokarüootidest imetajateni. 2007.a. said Nobeli meditsiini- ja füsioloogiapremia homoloogilise rekombinatsiooni rakendamise võimaluse avastamise eest (*gene targeting*) transgeensete organismide saamisel Mario Capecchi, Martin Evans ja Oliver Smithies.

Epigeneetika on tänaseks omandanud hoopis uue tähenduse, võimaldades enam aru saada tingimustest, mis vajalikud, et toimuks individuaalne areng, et erinevates rakkudes saaks samal ajal toimuda erinevate geenide aktivatsioon. Võib öelda, et epigeneetika kirjeldab võimalusi, kuidas saab toimuda ühelt ja samalt genoomilt ajalis-ruumiliselt erinev geneetilise informatsiooni lugemine, mis võimaldab tegeleda sügavuti arengubioloogiliste uuringutega, aga ka transgeensete organismide abil mitmete meditsiiniliste küsimuste lahendamisega.

Epigeneetiline regulatsioon ehk epigeneetilised modifikatsioonid on olulised geeniekspressiooni, DNA replikatsiooni ja rekombinatsiooniprotsesside toimumises ning rakuilise elutegevuse regulatsioonis, edasi organi ning organismi arengus.

Epigeneetilise regeultatsiooni all mõeldakse mitmeid protsesse, mis on olulised rakkude diferentseerumise teel. Nendeks on: DNA metülatsioon, DNA hüdroksümetülatsioon, DNA atsetüleerimine, histoonide modifitseerimine, kromatiini remodelleerimine, RNA metülatsioon ja geenide vaigistamise meetod ehk RNAi (siRNA, miRNA, shRNA regulatsioon). Kõik need protsessid on äärmiselt olulised ka transgeensete organismide saamisel ja arengu modelleerimisel.

Epigeneetilised modifikatsioonid võivad olla väga stabiilsed ning püsida mitmeid generatsioone. Samas võivad toimunud protsessid muutuda dünaamiliselt sõltuvalt rakkude konditsioonist või ümbritsevatest keskkonnatingimustest. Kui epigeneetilised mehhanismid on valesti reguleeritud, põhjustavad nad elukvaliteedi langust, kusjuures võivad tekkida kasvaja, esineda neuroloogilised kõrvalekal-

ded arengus, ilmned autoimmuunhaigused, mitmed arenguhäired jt kõrvalekalded normaalsest arengust.

Elusorganism on niivõrd keeruline süsteem, et tema mõistmiseks peame me eelnevalt aru saama organismi üksikute kivide – rakkude – toimimisest. Alles seejärel võib asuda tegema üldistusi. Siin avabki võimalused transgeensete organismide uurimine.