ژنتیک نوین
دوره ششم، شماره ٤، زمستان ۱۳۹۰
صفحه ۱۸-۷

متیلاسیون DNA: سرطان، پیری و رژیم غذائی

سید جلال زرگر*[۱]، محسن علی‌پور[۲]، شاهرخ صفریان[۳]، شمیله فولاددل[٤]، ابراهیم عزیزی[٥]

۱، ۲ و ۳- به‌ترتیب استادیار، کارشناس ارشد و دانشیار دانشکده زیست شناسی، پردیس علوم، دانشگاه تهران

٤ و ٥- به‌ترتیب استادیار و استاد گروه سم‌شناسی و داروشناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: Zargar@khayam.ut.ac.ir

(تاریخ دریافت: ۸۸/۵/۱۳ - تاریخ پذیرش: ۹۰/۸/۲۱)

چکیده

با تکمیل پروژه ژنوم انسان، فهرست تقریباً کاملی از ژن‌های مورد نیاز در ایجاد یک انسان کامل بدست آمد. اهمیت این پروژه با سیستم ثانویه مورد استفاده سلول، برای تعیین زمان و مکان بیان ژن‌ها طی تکوین تقریباً یکسان است. با این حال، وضعیت بسیار پیچیده‌تر از طبقه‌بندی ساده ژن‌ها است. ژنتیک کلاسیک به تنهائی قادر به تشریح تنوع فنوتیپی موجود نیست و تلاش مفهوم اپی-ژنتیک، در راستای توضیح و بیان این پدیده است. شناخته شده‌ترین شاخص اپی‌ژنتیک، متیلاسیون DNA است. در انسان متیلاسیون DNA بر روی کربن ′٥ موجود در دی‌نوکلئوتید CpG (′۳-CG-′٥) رخ می‌دهد. متیلاسیون DNA، در کنترل فعالیت ژن‌ها و معماری هسته، نقش حیاتی ایفاء می-نماید. متیلاسیون DNA نابجا (هیپومتیلاسیون وسیع ژنومی و هیپرمتیلاسیون اختصاصی ناحیه) غالباً در پیری و به‌ویژه در فرآیند تومورزائی مشاهده می‌شود. امروزه تحقیقات اپی‌ژنتیک بر روی مطالعه و افزایش درک اسرار و ابهامات موجود در محدوده فرآیندهای پیچیده بیولوژیکی نظیر سرطان و پیری متمرکز شده است. نتایج حاصل از مطالعات نشان داده که فاکتورهای غذائی می‌توانند متیلاسیون DNA را تنظیم نموده و از این طریق در فرآیند پیری و سرطان‌زائی دخالت نمایند و از این‌رو، متیلاسیون DNA یک ارتباط مشترک و مهمی را بین سرطان، پیری و رژیم غذائی ایجاد می‌کند.

واژه‌های کلیدی

اپی‌ژنتیک،
پیری،
دی نوکلئوتید CpG،
رژیم غذائی،
سرطان،
هیپرمتیلاسیون،
هیپومتیلاسیون.

مقدمه

از سال ۱۹۹۵ تا سال ۲۰۰۱ میلادی (انتشار نخستین پیش‌نویس از توالی ژنوم انسان)، توالی ژنوم ۱۸۰ موجود زنده مختلف تعیین شد (۱). در سال ۲۰۰۳ میلادی با تکمیل‌شدن پروژه ژنوم انسانی، یک گام بسیار بزرگ از دوره Genetic به سمت دوره Post-genetic برداشته شده است. در دوره ژنتیک، تمرکز اصلی بر روی آشکارسازی آرایش خطی بازهای تشکیل دهنده توالی DNA بود، لکن در دوره Post-genetic درک چگونگی تحت تأثیر قرار دادن توالی DNA بر روی عملکرد ژن‌ها و پیچیدگی‌های بیولوژی موجودات زنده مورد توجه قرار گرفته است (۲).

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.4.1.5]

اپی‌ژنتیک یکی از زمینه‌های بسیار مهم عصر Post-genetic محسوب می‌شود. متیلاسیون DNA یک نشانگر قابل وراثت اپی-ژنتیک می‌باشد که در محدوده وسیعی از موجودات اعم از یوکاریوت‌ها و پروکاریوت‌ها قابل مشاهده است (۳). در پستانداران موقعیت ′۵ واحد سیتوزین در توالی‌های دی-نوکلئوتیدی CpG، متیله می‌شود (٤). گروهی از آنزیم‌های انتقال دهنده گروه‌متیل یا DNA متیل‌ترانسفرازها ($DNMT_S$)، با استفاده از S–آدنوزیل‌متیونین به‌عنوان کوآنزیم، مسئول متیله‌کردن بازهای سیتوزین هستند (۵). دو نوع تغییر اساسی در الگوی متیلاسیون DNA وجود دارد: یکی هیپومتیلاسیون وسیع ژنومی، که معمولاً نواحی غیرکدشونده را هدف قرار داده و می‌تواند سبب ناپایداری کروموزومی و بیان نابجای ژن‌ها شود و دیگری هیپرمتیلاسیون جزایر CpG موجود در نواحی پروموتر ژن‌های مهارکننده تومور و ژن‌های دخیل در فرآیندهای پیچیده بیولوژیکی نظیر پیری، که موجب غیرفعال‌شدن این ژن‌ها می‌گردد (٦). تحقیقات کنونی بر روی متیلاسیون DNA در پستانداران، به شفاف نمودن فرآیندهای بیولوژیکی نظیر تکوین، سازمان ساختاری کروماتین، پیری و سرطان‌زائی معطوف شده است (۷). در این مطالعه، تمرکز اصلی بر روی مهم‌ترین مکانیسم اپی‌ژنتیک یعنی متیلاسیون DNA و نقش اساسی آن در سلول‌های طبیعی و تغییرات الگو و تأثیرات آن بر فرآیندهای مهمی نظیر سرطان، پیری و موادغذائی مؤثر بر متیلاسیون DNA می باشد.

مفهوم اپی‌ژنتیک (Epigenetic Concept)

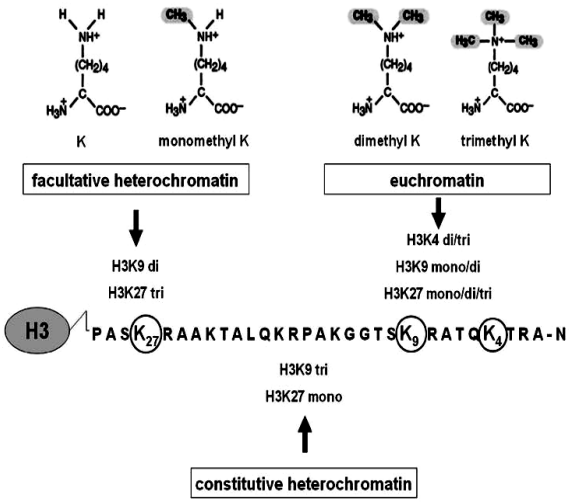
حوزه علم ژنتیک ۵۰ سال پس از توصیف ساختار DNA توسط واتسون–کریک، بخشی تفکیک ناپذیر از علم پزشکی نوین شد. در دنیای امروز، پیشرفت‌های مهمی در زمینه شناسائی جهش‌های ویژه منجر به برخی از بیماری‌های انسانی نظیر هانتینگتون و سیستیک‌فیبروزیس ایجاد شده است. پیشرفت‌های بیشتر، مانند انتشار توالی ژنوم انسان، فرصت‌های جدیدی را برای رشد ابزارهای تشخیصی بهتر و ژن درمانی هدف‌دار فراهم نموده است. اپی‌ژنتیک (Epi در لغت به معنای فراتر و خارج)، حوزه جدیدی است که تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر علم پزشکی دارد (۸). برای نخستین بار در سال ۱۹٤۲ میلادی وادینگتون اصطلاح اپی-ژنتیک را بدین‌صورت تعریف نمود:"مطالعه فرآیندهائی که به واسطه آن‌ها ژنوتیپ یک موجود سبب ایجاد فنوتیپ آن می-گردد" ولیکن این تعریف به مرور تغییر نمود. تعریف کنونی اپی‌ژنتیک که توسط موریس و همکارش ارائه شده عبارت است از:"مطالعه تغییرات برگشت‌پذیر در بیان ژن‌ها، که از طریق تقسیمات میتوز، میوز و یا هر دو، قابل وراثت بوده و این شامل تغییر در توالی DNA نمی‌شود"(۹). تغییرات اپی‌ژنتیک را می-توان در سه پدیده عمده طبقه‌بندی نمود: ۱– تغییرات کووالان هیستون‌ها، ۲– RNAهای غیرکدشونده و ۳– متیلاسیون DNA (۱۰ ، ۱۱ و ۱۲).

تغییرات کووالان هیستون‌ها (Covalent modification of histones)

اگر چه توالی اسیدآمینه‌ای پروتئین‌های هیستونی هسته اکتامری موجود در ساختار کروماتین، در مسیر تکامل به شدت حفظ شده اند، با این‌حال به شیوه‌های گوناگون دچار تغییراتی می‌شوند. هر یک از پروتئین‌های هیستونی موجود در ساختار هسته نوکلئوزومی، دارای یک انتهای آمین حاوی ۱۹ تا ۳۹ اسیدآمینه است که از ساختار کروی نوکلئوزوم به بیرون امتداد دارد که می-تواند از طریق فرآیندهای اپی‌ژنتیک و به‌واسطه فعالیت آنزیم‌های هیستون‌استیل‌ترانسفرازها(HATs)، هیستون‌داستیلازها (HDACs) و هیستون‌متیل‌ترانسفرازها (HMTs) دستخوش تغییر شود. این آنزیم‌ها قادرند گروه‌های آمین ε و گوانیدین مربوط به واحدهای لیزین (K) و آرژینین (R) را استیله، داستیله و متیله کنند (۱۳). تغییرات چندگانه بر روی هیستون‌های همسان، سبب ایجاد الگوی اپی‌ژنتیک اختصاصی می‌شود که ژن‌ها را بین مراحل فعال و غیرفعال از نظر رونویسی سوئیچ نموده و با وقایع بیولوژیکی متفاوتی مرتبط می‌نماید (١٤). آنزیم‌های HATs، HDACs و HMTs، نقش مهمی را در تنظیم اپی‌ژنتیک بیان ژن‌های درگیر در سرطان زائی ایفاء می‌نمایند. تبدیل کروماتین‌فعال (یوکروماتین) به کروماتین‌غیرفعال (هتروکروماتین)، نیازمند آنزیم‌های تغییر دهنده هیستون‌ها نظیر HATs، HDACs، HMTs و آنزیم‌های تغییردهنده کروماتین وابسته به ATP از قبیل SW1/SNF است. برای مثال سطح متیلاسیون واحدهای اسیدآمینه‌ای K9، K4 و K27 موجود بر روی هیستون H_3 به‌ترتیب با ساختارهای

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.4.1.5]

یوکروماتین(Euchromatin)،هتروکروماتین‌اختیاری(Facultative heterochromatin) و هتروکروماتین تشکیلاتی (Constitutive heterochromatin) مطابقت دارد (۱۵). آنزیم‌های HMTs، گروه متیل را به واحد اسیدآمینه‌ای K9 متعلق به هیستون H_3 اضافه نموده و در نتیجه جذب بیشتر پروتئین هتروکروماتین۱ (HP1) را سبب می‌شوند (شکل۱). بعلاوه، برهمکنش HP1 با واحد اسیدآمینه‌ای K9 متعلق به هیستون H_3 و اجزاء تشکیل‌دهنده کمپلکس رونویسی، برای تشکیل و پایداری ساختار هتروکروماتین الزامی است (۱۶).



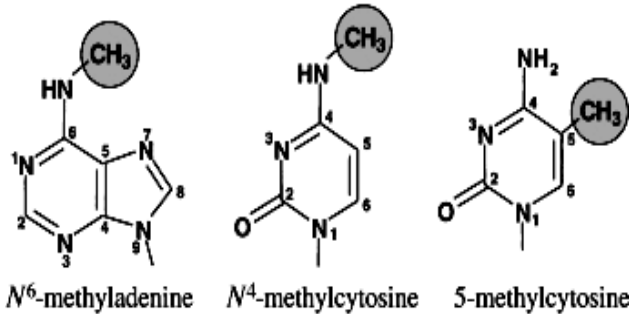
شکل۱- نمایش سطح متیلاسیون واحدهای اسیدآمینه‌ای K9، K4 و K27 هیستون H3 ،که به‌ترتیب با ساختارهای یوکروماتین، هتروکروماتین اختیاری و هتروکروماتین تشکیلاتی مطابقت دارد.

RNAهای غیرکدشونده (Non-coding RNAs)

یکی از زمینه‌های اپی‌ژنتیک، نقش RNAهای غیرکدشونده در خاموش شدن بیان ژن‌هاست (۱۷). به وضوح مشخص شده است که RNAهای غیرکدشونده، در غیرفعال‌شدن کروموزوم X(XisRNA) و آنتی‌سنس آن (TsixRNA) و حک‌گذاری ژنومیک برای مثال بیان فاکتور IGF2R، نقش کلیدی ایفاء می‌نمایند (۱۸). میکروRNAها (miRNAs) کلاسی جدید از RNA-های غیرکدشونده هستند که از طریق سرکوب فرآیند ترجمه در بیان ژن‌ها اختلال ایجاد می‌کنند. قابل ذکر است که متیلاسیون DNA و تغییرات شیمیائی هیستون‌ها خود قادرند بیان این دسته از مولکول‌های RNA را تنظیم نمایند (۱۹). مولکول‌های miRNA تک‌رشته‌ای بوده و در تنظیم فرآیندهای بیولوژیکی متنوعی نقش دارند. داده‌های بیوانفورماتیکی نشان داده که miRNAها قادر به کنترل صدها ژن هدف هستند و این موضوع از اهمیت نقش بالقوه این مولکول‌ها در مسیرهای ژنتیکی حکایت دارد (۲۰). شواهد جدید نشان می‌دهد که موتاسیون یا بیان اشتباه miRNAها، با سرطان‌های انسانی متنوعی مرتبط است و این نشان می‌دهد که miRNAها قادرند به عنوان مهارکننده‌های عوامل تومورزا و انکوژن عمل نمایند. مطالعات نشان داده که miRNAها، بیان ژن‌های مهم مرتبط با سرطان را سرکوب نموده و احتمالاً توانائی آن‌ها را در تشخیص و درمان انواع سرطان‌ها روشن می‌سازد (۲۱).

متیلاسیون DNA (DNA Methylation)

از چندین دهه قبل مشخص شده که DNA متعلق به موجودات گوناگون، علاوه‌بر ٤ باز استاندارد، حاوی بازهای متیله N^6- متیل آدنین، C^5- متیل سیتوزین و N^4- متیل سیتوزین است (شکل۲). باید به این نکته اشاره نمود که این بازهای متیله شده، اجزاء تشکیل‌دهنده طبیعی DNA بوده و با تغییرات شیمیائی بازها نظیر آلکیلاسیون و آسیب‌های اکسیداتیو DNA متفاوت هستند. متیلاسیون DNA در ویژگی‌های واتسون- کریک بازهای آدنین و سیتوزین اختلالی ایجاد نمی‌کند، بطوری‌که گروه متیل در شیار بزرگ DNA قرار گرفته و به‌راحتی به‌وسیله پروتئین‌های برهمکنش‌کننده با DNA قابل شناسائی است.



شکل ۲- نمایش ساختار شیمیایی بازهای متیله‌شونده در DNA

بدین‌وسیله متیلاسیون، اطلاعات اضافی به DNA القاء می‌نماید، به گونه‌ای که کدگذاری نشده و می‌توان بازهای متیله را به‌عنوان حروف پنجم، ششم و هفتم الفبای ژنتیک در نظر گرفت. فرآیند متیلاسیون DNA ارتباط نزدیکی با همانندسازی DNA دارد و به

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.4.1.5]

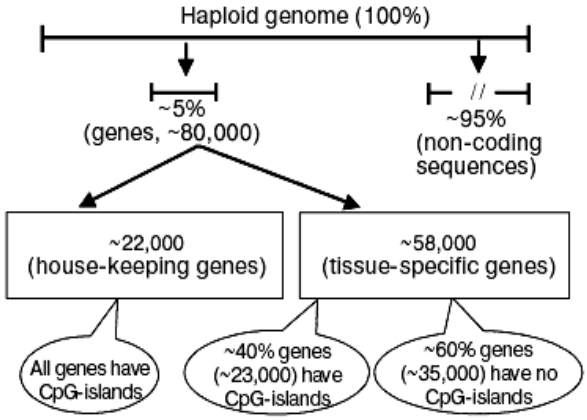
استثنای رشته جدید، این دو فرآیند به‌صورت همزمان انجام می‌پذیرند (۲۲). در پروکاریوت‌ها، متیلاسیون DNA در هر دو واحد سیتوزین و آدنین رخ می‌دهد، همچنین در فرآیندهائی نظیر تنظیم بیان ژن، ترمیم DNA، کنترل تکثیر سلول و دفاع بر علیه DNA خارجی نقش دارد و این درحالی است که در یوکاریوت‌ها، متیلاسیون به‌صورت هماهنگ با سایر تغییرات اپی‌ژنتیک، در تنظیم بیان ژن و ساختار کروماتین نقش ایفاء می‌نماید (۲۳). در پستانداران، متیلاسیون DNA بر روی کربن ′۵ سیتوزین قرارگرفته در دی‌نوکلئوتید CpG و بندرت در توالی‌های نامتقارن (CC(a/t)GG، CpA، CpT و CpNpG) انجام می‌شود، اما در گیاهان و قارچ‌های رشته‌ای مانند *Neurospora crassa*، در توالی‌های متقارن و نامتقارن (Pu-m^{5}C-C-Pu Pu-،Pu-m^{5}C-Pu Pu-m^{5}C-Pu ،m^{5}C-m^{5}C-Pu و CpNpG) رخ می‌دهد. با این حال متیلاسیون سیتوزین در همه یوکاریوت‌ها انجام نمی‌شود، به‌گونه‌ای که در ساکارومیسس‌سروزیه (*Saccharomyces cerevisiae*) و بسیاری از بی‌مهرگان نظیر نماتدها (مانند *Caenorhabditis elegans*)، متیلاسیون DNA مشاهده نمی‌گردد. در حشرات مانند مگس سرکه (*Drosophila melanogaste*) و زنبور عسل، سطح پائینی از متیلاسیون DNA وجود دارد (۲۴ و ۲۵). در ژنوم هاپلوئید انسان تقریباً ۲۸۲۳۳۹۴ دی‌نوکلئوتید CpG وجود دارد که ۷۰ درصد (بسته به گزارش‌های مختلف، بین ۶۰ تا ۹۰ درصد) آن‌ها در سلول‌های نرمال متیله می‌شوند. فقط ۷ درصد از کل CpGها، در جزایر CpG قرار گرفته‌اند که اغلب آن‌ها در سلول‌های نرمال غیرمتیله هستند. از استثنائات در این مورد می‌توان به متیلاسیون نرمال دی‌نوکلئوتیدهای متعلق به تعداد کمی از جزایر CpG موجود در کروموزوم X غیرفعال (خاموش شدن تصادفی یکی از کروموزوم‌های X در هر یک از سلول‌های سوماتیک نرمال در پستانداران ماده)، ژن‌های حک‌گذاری شده (بیان یا عدم بیان ژن‌های معین منطبق با منشأ والدینی) و اختصاصی بافت و علاوه براین، DNA پری‌سانتریک توالی‌های ماهواره‌ای سانترومر کروموزوم‌های ۱ و ۱۶، نواحی بین ژنی و توالی‌های تکراری (Lines، Sines Alu و رتروویروس‌های داخل ژنومی) اشاره نمود. در واقع ۴۵ درصد از CpGهای موجود در ژنوم، در نواحی تکراری DNA قرار دارند و این نسبت بزرگی از کل ۵- متیل‌سیتوزین ژنوم را به خود اختصاص می‌دهد (۲۶). باز تغییریافته ۵- متیل‌سیتوزین، به دلیل ناپایداری گروه آمین موقعیت ′۶، فوق‌العاده جهش‌پذیر بوده و می‌تواند متحمل دآمیناسیون خودبه‌خودی و جایگزینی با تیمین شود. از آنجا که این موتاسیون توسط سیستم ترمیم DNA قابل شناسائی نیست، به تجمع موتاسیون از نوع C-T منجر می‌گردد. این مشاهده که می‌تواند علت کاهش ۵ برابری دی‌نوکلئوتید CpG (۱ به ۸۰) را در مقایسه با نسبت مورد انتظار (۱ به ۱۶) توجیه نماید، سرکوب CpG (CpG-Suppression) نامیده می‌شود (۲۷ و ۲۸).

جزایر CpG (CpG Islands)

علیرغم تنوع موجود در توالی پروموترها، ژن‌های رونویسی شونده توسط RNA پلی‌مراز II را مطابق با توزیع دی‌نوکلئوتید CpG (′5-CG-3′)، می‌توان به دو گروه تقسیم‌بندی نمود. فراوانی CpG در کلاس اول همسان با میانگین ژنوم است (۱ از هر ۱۰۰ دی‌نوکلئوتید). این کلاس غالباً شامل ژن‌هائی است که بیان آن‌ها به تعداد معینی از انواع سلول‌ها محدود می‌شود. در مقابل، انتهای ′۵ ژن‌های متعلق به کلاس دوم توسط ناحیه‌ای تقریباً یک کیلو بازی (۵۰۰ تا ۵۰۰۰ جفت باز) احاطه شده که فراوانی CpG در آن‌ها بیش از ۱۰ برابر میانگین ژنوم است (۱ از هر ۱۰ دی‌نوکلئوتید) و علاوه بر این، محتوی C+G آن‌ها ۶۰ تا ۷۰ درصد و نسبت CpG/GpC در آن‌ها حداقل ۰/۶ است. این نواحی شدیداً اختصاصی، جزایر CpG نامیده می‌شوند. درصد C+G در جزایر CpG ژنوم انسان و موش، به‌ترتیب تقریباً ۶۷ و ۶۴ درصد می‌باشد و این در حالی است که میانگین درصد C+G در ژنوم انسان و موش به‌ترتیب ۴۱ و ۴۲ درصد است. با این حال قابل ذکر است که دی‌نوکلئوتید CpG در جزایر CpG مذکور، علیرغم فراوانی‌شان غیرمتیله باقی می‌مانند. ۷۰ درصد جزایر CpG با ژن‌ها همراه هستند و بیش از نیمی از آن‌ها در انتهای ′۵ ژن‌ها قرار دارند و این دخالت احتمالی آن‌ها در تنظیم رونویسی و پتانسیل کاربرد آن‌ها را در مکان‌یابی ژن‌ها در ژنوم پیشنهاد می‌نماید. بندرت جزایر CpG غیرمعمول نیز در بدنه و حتی در نواحی ′۳

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.4.1.5]

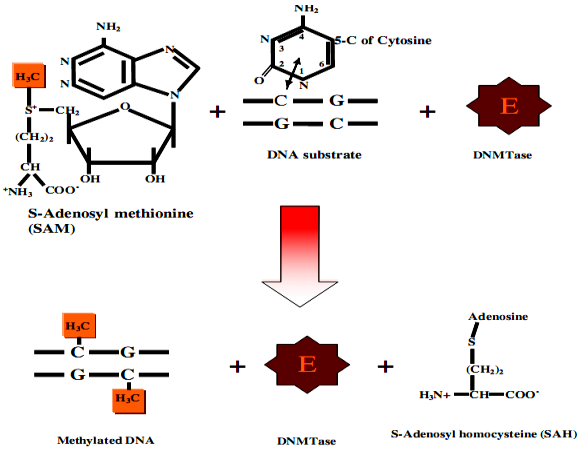
ژن‌ها مشاهده می‌شوند، که مستعد به متیلاسیون هستند. هم اکنون پس از ۲۰ سال از شناسائی، هنوز این نواحی اختصاصی، قابل اعتمادترین شاخص برای ردیابی و شناسائی نواحی پروموتر در ژنوم پستانداران محسوب می‌شوند. تجزیه کروماتین در مقیاس کل ژنوم نشان می‌دهد که این نواحی، ویژگی‌های معمول کروماتین فعال را دارند. این خصوصیات شامل متیلاسیون هیستون‌های H_3 و H_4، فقدان هیستون H_1 و ناحیه خالی از نوکلئوزوم است. نتایج بدست آمده از برخی مطالعات، از برآورد تقریبی تعداد ۴۵۰۰۰ و ۳۷۰۰۰ جزیره CpG به‌ترتیب در ژنوم انسان و موش حکایت دارد اگر چه تجزیه‌های رایانه‌ای، این مقادیر را به ۲۹۰۰۰ و ۱۵۰۰۰ کاهش داده است (۲۹ و ۳۰). درحدود ۵۰ تا ۶۰ درصد ژن‌های انسان، در نواحی تنظیمی خود واجد جزایر CpG هستند که این میزان، ژن‌های خانه‌پا (House-keeping genes) و در حدود نیمی از ژن‌های اختصاصی بافت (Tissue-specific genes) را شامل می‌گردد (شکل ۳) (۳۱).



شکل ۳- نمایش انتشار جزایر CpG در ژنوم انسان: ژنوم هاپلوئید انسان متشکل از $۳/۲\times۱۰^۹$ باز و تقریباً حاوی ۸۰۰۰۰ ژن است. قسمتی از آن‌ها (تقریباً ۲۲۰۰۰ ژن)، ژن‌های خانه‌پا را تشکیل می‌دهند و مابقی (تقریباً ۵۸۰۰۰ ژن) عملکرد اختصاصی دارند. اکثر ژن‌های متعلق به دسته اول و ۴۰ درصد ژن‌های دسته دوم، دارای جزایر CpG در نزدیکی توالی تنظیمی‌شان هستند. از این‌رو، ۲۹۰۰۰ جزیره CpG به‌صورت متعادل در بین ژن‌های پایه‌ای و اختصاصی پخش شده‌اند.

آنزیم‌های DNA متیل‌ترانسفراز (DNA methyltransferas (Enzymes

متیلاسیون DNA توسط خانواده‌ای از آنزیم‌ها به نام DNA متیل-ترانسفرازها ($DNMT_S$) و با استفاده از S– آدنوزیل‌متیونین (SAM) و DNA به عنوان کوسوبسترا انجام می‌پذیرد. در این فرآیند، SAM عموماً به عنوان‌دهنده گروه متیل نقش ایفاء می-نماید، چرا که این ترکیب از نظر شیمیایی دارای گروه‌های متیل مناسب برای متیلاسیون DNA، RNA، هیستون‌ها، ناقلین عصبی، فسفولیپیدهای غشائی، پروتئین‌ها و مولکول‌های کوچک متعدد می‌باشد (شکل ٤) (۳۲).

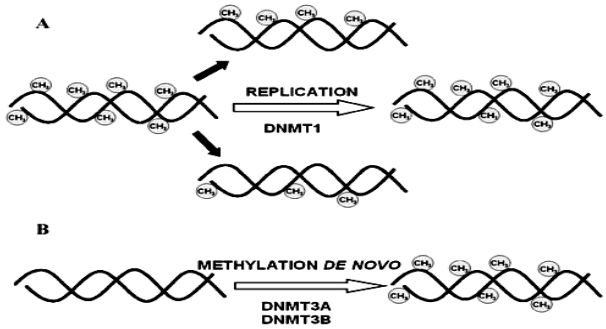


شکل ٤- نمایش واکنش آنزیمی متیلاسیون DNA.

مطالعات انجام شده، از شناسایی تعداد سه متیل‌ترانسفراز فعال (Dnmt3b ،Dnmt3a ،Dnmt1) و یک پروتئین کاندید (Dnmt2) در پستانداران حکایت دارند. آنزیم‌های متیل‌ترانسفراز (E.C.۳۷،۱،۱،۲) به دو دسته: از نوپدید (De novo) و حفاظت کننده (Maintenance) طبقه‌بندی می‌شوند.DNMT1 متیل-ترانسفرازی است که DNA نیمه‌متیله (Hemimethylated DNA) را ترجیح داده و با برهمکنش با فاکتور آنتی‌ژن هسته‌ای (PCNA) در فاز S اینترفاز به هنگام همانندسازی، گروه‌های متیل را به DNA اضافه می‌نماید. از آنجائی‌که DNMT1 از نظر کاتالیتیکی کند است، فعالیت آن به‌ویژه به منظور متیلاسیون کامل نواحی هتروکروماتینی، تا فازهای G2 و M ادامه می‌یابد. متیل-ترانسفرازهای حفظ‌کننده DMNT2 و DNMT3، گروه‌های متیل را طی تکوین جنین، به مولکول DNA می‌افزایند (شکل۵) (۳۲). پروتئین‌های اتصالی به CpGs متیله (Methyl-CpG binding proteins) گروهی دیگر از فاکتورهای دخیل در متیلاسیون

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.4.1.5]

DNA، خانواده پروتئین‌های اتصالی به CpGs متیله می‌باشند که به دلیل داشتن دمین اتصال به CpG متیله‌شده (MBD)، قادر به شناسائی و اتصال به m^5-CpG هستند.

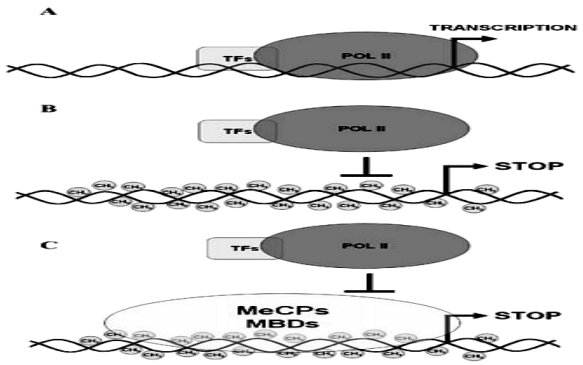


شکل ۵- نمایش فعالیت متیل‌ترانسفرازهای حفظ‌کننده(A) و از نو پدید(B): DNMT1 در حین همانندسازی، به گروه‌های متیل در DNA نیمه‌متیله متصل می‌شود.DNMT3a و DNMT3b نیز می‌توانند گروه‌های متیل را به DNA غیرمتیله اضافه نمایند.

این خانواده پروتئینی پنج عضو دارد: (MBD4، MBD3، MBD2، MBD1 و MeCP2). این فاکتورها علاوه‌بر عملکرد اختصاصی‌شان، قادرند سبب جذب کمپلکس‌های تغییرشکل کروماتین و هیستون‌ها به سمت DNA متیله‌شده شوند. MeCP1 (m^5-CpG binding protein 1) کمپلکسی بزرگ با حداقل ۱۲ زیر واحد است که به پروموترهای متعلق به ژن‌های ویژه با متیلاسیون متراکم و حداقل ده m^5-CpG، متصل شده و بیان این ژن‌ها را مهار می‌نماید. MeCP2 قادر است به m^5-CpGs منفرد با متیلاسیون متقارن در هر یک از دو رشته DNA، متصل شود. MBD1، همانند MeCP2 عمل نموده و از اتصال فاکتورهای رونویسی به پروموتر ژن‌ها ممانعت می‌کند. اعتقاد بر این است که MBD2 علاوه‌بر اتصال به DNA متیله شده، قادر است دمتیلاسیون DNA را نیز در شرایط *In vivo* و*In vitro* انجام دهد. MBD3 نیز همراه با MBD2 در متیلاسیون DNA عمل می‌کند و بعلاوه، یکی از فاکتورهای کمپلکس تغییر شکل کروماتین است. MBD4، در فعالیت آنزیم DNA گلیکوزیلاز (DNA Glycosylase) در ماشین ترمیم DNA مشارکت دارد. این پروتئین توالی‌های CpG متیله‌شده را شناسائی می‌کند ولیکن تمایل بیش‌تری برای توالی‌های 5mCpG-TpG و 5mCpG-UpG (به‌ترتیب محصول دآمیناسیون خود به خودی دی‌نوکلئوتیدهای 5mCpG و CpG) دارد. فاکتور MBD4 در نواحی مذکور، از طریق برهمکنش با فاکتور ترمیمی MLH1 (MutL Homologue 1)، ترمیم DNA آغاز می‌نماید (۳۳).

متیلاسیون DNA و سرکوب بیان ژن (DNA Methylation and Repression of Gene Expression)

در ارتباط با دخالت متیلاسیون DNA در سرکوب رونویسی ژن-ها، دو مکانیسم پیشنهاد شده است: نخست اینکه، متیلاسیون DNA به‌طور مستقیم از اتصال فاکتورهای رونویسی (Transcription Factors) حساس به متیلاسیون (AP2، c-Myc/Myn، ETS NFkB، ATF/CREB، SP1، cMyb و E2F) به نواحی اتصالی‌شان در پروموتر ژن‌ها ممانعت به عمل می‌آورد. در این مکانیسم باید دی‌نوکلئوتیدهای CpG، درون جایگاه‌های اتصال این فاکتورهای رونویسی حساس به متیلاسیون قرار داشته باشند. مکانیسم دیگر این است که اتصال فاکتورهای دارای دمین MBD به DNA متیله‌شده، سبب مهار رونویسی ژن‌ها می‌شود (شکل٦)(۳٤).



شکل٦- سرکوب رونویسی به‌واسطه متیلاسیون دی‌نوکلئوتیدهای CpG: (A) RNA پلیمرازII و فاکتورهای رونویسی به منظور آغاز رونویسی، به توالی پروموتر متصل می‌شوند. (B) متیلاسیون CpGs درون جایگاه‌های اتصال قرارگرفته در پروموتر، سبب مهار مستقیم جذب فاکتورهای رونویسی می-شوند. (C)اتصال فاکتورهای واجد دمین اتصال به m5-CpG (MBD و MeCPs)، از اتصال فاکتورهای رونویسی به توالی پروموتر ژن‌ها ممانعت بعمل می‌آورند.

متیلاسیون DNA و فرآیند سرطان‌زائی (DNA Methylation and Tumorigenesis)

سرطان یک بیماری چند مسیری با ضایعات ژنتیکی است و تمام این ضایعات برای ایجاد یک تومور کاملاً تثبیت‌شده مورد نیاز

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.4.1.5]

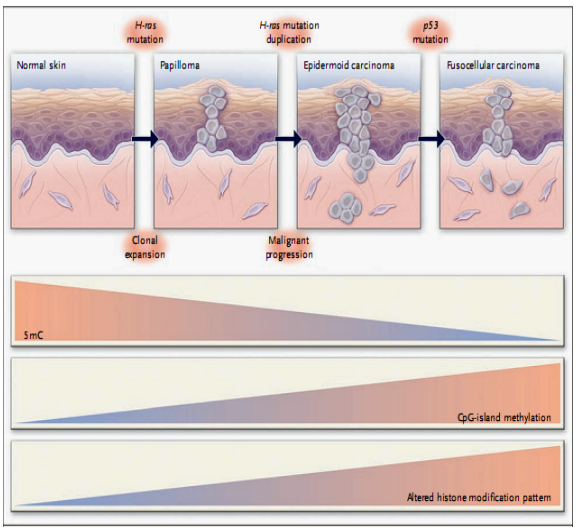
است. به‌علاوه وضعیت یکسانی نیز برای ضایعات اپی‌ژنتیک وجود دارد. با وجود گذشت ۲۵ سال از درک نقش متیلاسیون DNA در فرآیند خاموشی ژن، کماکان تحقیقات پیرامون این موضوع، مورد توجه بسیاری از محققین است. در مقایسه با سلول‌های طبیعی، سلول‌های توموری دو نوع اصلی از ضایعه را در الگوی متیلاسیون نشان می‌دهند: هیپومتیلاسیون DNA، معمولاً توالی‌های تکراری و هیپرمتیلاسیون DNA، جزایر CpG را هدف قرار می‌دهند (۳۵ و ۳۶).

هیپومتیلاسیون DNA (DNA Hypomethylation)

سطح پائین متیلاسیون DNA در تومورها در مقایسه با بافت‌های طبیعی، یکی از نخستین تغییرات اپی‌ژنتیک شناخته شده در سرطان‌های انسانی است. فقدان متیلاسیون DNA عمدتاً به علت هیپومتیلاسیون توالی‌های تکراری و دمتیلاسیون نواحی کدگذار و اینترون DNA است که رونویسی نابجا از ژن‌ها را سبب می‌شود. مطالعات متیلاسیون DNA با استفاده از روش Genomic Microarray در مقیاس کل ژنوم، در سلول‌های توموری هیپومتیلاسیون وسیعی را در نواحی ضعیف از نظر وجود ژن‌ها نشان می‌دهد. در حین ایجاد سرطان، میزان هیپومتیلاسیون به صورت یک ضایعه پیش رونده، از تکثیر خوش‌خیم تا شکل تهاجمی و بدخیم سلول‌ها، افزایش نشان می‌دهد. سه مکانیسم برای تشریح دخالت هیپومتیلاسیون DNA در ایجاد سلول‌های سرطانی پیشنهاد شده است: ایجاد ناپایداری کروموزومی، فعالیت مجدد عناصر متحرک‌ژنومی و فقدان پدیده حک-گذاری ژنومی (شکل۷) (۳۷).

هیپرمتیلاسیون DNA (DNA Hypermethylation)

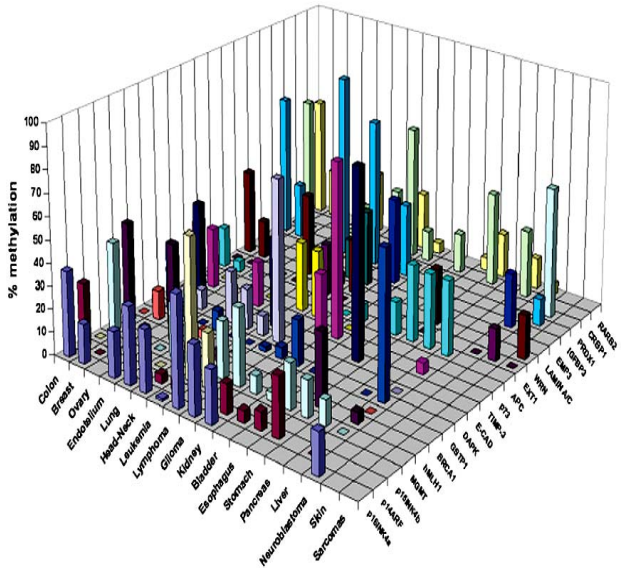
قطعاً هیپومتیلاسیون DNA تنها مسیر مداخله متیلاسیون در ایجاد سرطان نمی‌باشد و هیپرمتیلاسیون جزایر CpGs در نواحی پروموتر ژن‌های مهارکننده تومور (Tumor-suppressor genes)، یک واقعه اصلی در پیدایش بسیاری از سرطان‌ها محسوب می‌شود. برای نخستین بار، درک ما از نقش هیپرمتیلاسیون جزایر CpG در ایجاد سرطان به گزارش هیپرمتیلاسیون ژن مهارکننده تومور RB در سال ۱۹۸۹ میلادی برمی‌گردد و این درست یک سال پس از کشف نخستین موتاسیون آنکوژنیک در فاکتور H-ras در تومورهای اولیه انسانی بود.



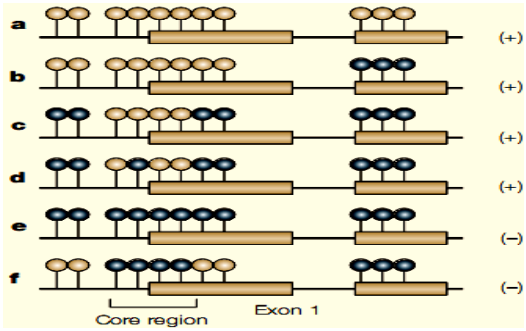
شکل ۷- نمایش تغییرات اپی‌ژنتیک در فرآیند پیشرفت سرطان.

تا سال ۱۹۹٤ میلادی، هنوز ایده نقش هیپرمتیلاسیون جزایر CpG در خاموشی بیان ژن‌ها در بروز سرطان وجود نداشت. شاید منشأ واقعی روند کنونی تحقیقات بایلین و پیتر آ. جونز باز گردد. در این تجربیات نشان داده شد که هیپرمتیلاسیون جزایر CpG، مکانیسم غیرفعال‌شدن ژن مهارکننده $P16^{INK4a}$ در سرطان‌های انسانی است و از آن پس، تهیه فهرست ژن‌های کاندید با فرض بر متیلاسیون نابجا در جزایر CpG آن‌ها آغاز شد. در سلول‌های ترانسفورم‌شده و سلول‌های بدخیم، جزایر CpG معینی از ژن‌های مهارکننده تومور خاص، هیپرمتیله می‌شوند، از طرفی برخلاف ظهور ناگهانی موتاسیون‌های ژنتیکی، احتمالاً روند متیلاسیون DNA یک فرآیند تدریجی است (شکل۸) (۳۸). دو تئوری مبهم در متیلاسیون از نوپدید نابجا قابل فرض است: نخست اینکه متیلاسیون DNA منجر به ایجاد سرطان، از مراکز متیلاسیون نرمال در مجاورت جزایر CpG خالی از متیلاسیون(برای مثال توالی Alu) منتشر می‌شود. تئوری دیگر وجود بذر متیلاسیون است که با متیلاسیون دی‌نوکلئوتیدهای CpG منفرد معینی، بروز میزان بیش‌تری از متیلاسیون را به آن ناحیه القاء می‌نماید. این فرآیند تا انجام هیپرمتیلاسیون متراکم اثر تعاونی مثبت دارد (شکل۹) (۳۹).

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.4.1.5]



شکل ۸- پروفایل هیپرمتیلاسیون جزایر CpG در سرطان‌های انسانی: محور Y، فراوانی هیپرمتیلاسیون هر ژن را در سرطان نظر نشان می‌دهد.



شکل ۹- نمایش توزیع متیلاسیون و اثر آن بر بیان ژن: اکثر جزایر CpG در بافت‌های نرمال بدست آمده از افراد جوان و سالم، غیرمتیله بوده و نتیجه آن بیان ژن است. باکس‌ها نشان‌دهنده اگزون‌ها هستند، حلقه‌های توخالی جایگاه‌های CpG غیرمتیله و حلقه‌های توپر جایگاههای CpG متیله را نشان می‌دهند(a و b). متیلاسیون نواحی CGI غیرپروموتری یا نواحی CGI موجود در ناحیه غیرهسته‌ای پروموتر، به مهار رونویسی منجر نمی شود (c و d)، در حالی که ایجاد متیلاسیون در نواحی CGI موجود در هسته پروموتر، رونویسی را مهار می‌کند (e و f) ولیکن متیلاسیون محدودشده به ناحیه هسته پروموتر، بندرت مشاهده می‌گردد. به نظر می‌رسد فرضیه بذرپاشی (d) برای القائ متیلاسیون متراکم، حیاتی باشد (e).

از آنجائی‌که هر ژن مهارکننده تومور دو الل دارد، لذا براساس مدل دو ضربه‌ای کلاسیک ندسون (The Classic Two-hit model of Knudson)، بایستی هر دو الل پیش از شکل‌گیری تومور غیرفعال شوند. بر مبنای این مدل، در سرطان غیروراثتی(Sporadic cancer) فقدان فعالیت ژن مهارکننده تومور هنگامی قسمتی از کروموزوم حاوی کپی دیگر ژن (دومین ضربه) همراه شود. غیرفعال‌شدن ژن مهارکننده تومور با متیلاسیون غیرنرمال جزایر CpG به همین ترتیب عمل می‌کند بدین ترتیب که در ناحیه ای که یک الل از ژن متیله شود، الل دوم حذف می‌گردد. اگر چه فقدان هر دو الل، نتیجه موتاسیون غیر معمول است، لکن در اکثر موارد هر دو الل با متیلاسیون DNA غیرفعال می‌شوند. در سرطان‌های وراثتی (Inherited Cancers)، وقتی یک الل از یک ژن مهارکننده تومور در سلول‌های زایشی دچار موتاسیون شود، فقدان دومین الل در تومور حتی با رخداد حذف کروموزمی به وقوع می‌پیوندد. مجدداً، متیلاسیون نواحی غنی از CpG موجود در پروموتر، احتمالاً مهیاکننده دومین ضربه در سرطان‌های وراثتی است. در این مورد الل فاقد موتاسیون بطور غیرنرمال متیله‌شده، ولی الل موتاسیون یافته متیله نمی‌شود (۴۰).

متیلاسیون DNA و پیری (DNA Methylation and Aging)

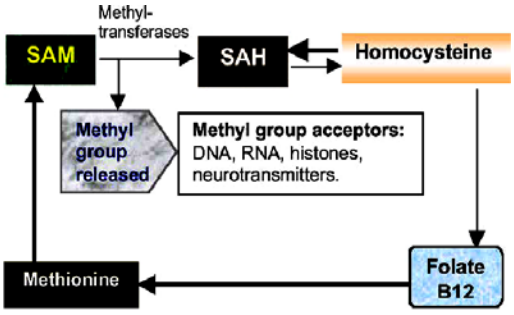
پیری نوعی زوال وابسته به زمان، فعالیت‌های فیزیولوژیکی، تغییرات فنوتیپی و علاوه بر این تغییرات بیولوژیکی پروتئین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک است. یکی از مهم‌ترین تغییرات بیولوژیکی، متیلاسیون DNA است و بسته به نوع ژن و بافت، افزایش (هیپر) و هم کاهش (هیپو) متیلاسیون، در پیری قابل مشاهده است. الگوی متیلاسیون DNA تثبیت شده نیست و با فرآیند پیری تغییر می‌کند. این امر سبب تغییر ساختار کروماتین نیز می‌شود، به گونه‌ای که روند پیری با افزایش کلی در هتروکروماتین و کاهش میزان هتروکروماتین در نواحی ویژه‌ای از ژنوم همراه است. در مورد نقش مهم محیط یا شیوه زندگی در اثرات وابسته به پیری بر روی اپی‌ژنوم، از مطالعات انجام شده بر روی دوقلوهای یک تخمکی (Monozygotic (MZ) twins) نتایج قابل توجه‌ای بدست آمده است، به گونه‌ای که الگوی متیلاسیون DNA در سرتاسر ژنوم انواع سلول‌ها در این افراد در دوران جوانی شباهت بسیار زیادی به هم دارند، لکن در دوران کهنسالی این الگو تغییر می‌کند. به‌طور کلی m5-C در اکثر بافت‌های مهره‌داران با پیری تمایل به کاهش دارد. دمتیلاسیون در موش سوری، موش صحرایی، گاو، ماهی‌آزاد و انسان در بافت‌هائی مانند مغز، کبد، قلب و طحال مشاهده شده است. علاوه بر این، محتوی m5-C لنفوسیت‌های T با پیری کاهش می‌یابد.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.4.1.5]

دمتیلاسیون توالی‌های تکراری (رتروترانسپوزون‌ها و توالی Alu)، طی روند پیری در بافت‌های کبد، تیموس و قلب رخ می‌دهد. همچنین در رابطه با دخالت فاکتورهای مختلف در هیپومتیلاسیون DNA وابسته به پیری گزارشاتی وجود دارد. از فاکتورهای داخلی دخیل در فرآیند کاهش سطح متیلاسیون ژنوم، می‌توان به تغییر بیان ژن و فعالیت آنزیم‌های DNA متیل-ترانسفراز به ویژه DNMT1 و دمتیلازها اشاره نمود. به‌علاوه می‌توان از داروها، سیگار، ترکیبات سمی، فقر تغذیه و اشعه فرابنفش به‌عنوان عوامل خارجی موثر بر این فرآیند نام برد. از تغییرات دیگر الگوی متیلاسیون DNA، هیپرمتیلاسیون جزایر CpG موجود در نواحی پروموتر ژن‌های مهارکننده تومور، طی پیری است. هیپرمتیلاسیون DNA یکی از مهم‌ترین فاکتورهای افزایش نرخ بدخیمی‌هائی نظیر سرطان سینه و کولون در افراد کهنسال بالای ۷۰ سال است. مکانیسم بالقوه ایجادکننده متیلاسیون جزایر CpG طی پیری کاملاً روشن نیست ولیکن افزایش موقتی مقدار آنزیم DNMT1 به‌واسطه هیپومتیلاسیون ناشی از داروها و فقرغذائی می‌تواند نقش مهمی در افزایش موضعی متیلاسیون DNA ایفاء نماید (۴۱، ۴۲ و ۴۳).

متیلاسیون DNA و رژیم‌غذائی (DNA Methylation and Nutrients)

عوامل غذائی متعدد، متیلاسیون DNA را تحت تأثیر قرار می‌دهند. فاکتورهای غذائی ضروری برای متابولیسم ترکیب یک کربنه، بیش‌ترین اطلاعات را در مورد برهمکنش مواد غذائی و متابولیسم DNA فراهم می‌سازند زیرا این ترکیبات، گروه‌های متیل مورد نیاز برای مسیرهای بیوشیمیائی فرآیندهای متیلاسیون را تأمین می‌نمایند. این مواد غذائی شامل ویتامین B_6، ویتامین B_{12}، فولات (Folat)، متیونین (Methionine) و کولین (Choline) می‌باشند. در این میان، فولات در متابولیسم ترکیبات یک کربنه نقش مرکزی ایفا می‌کند، چرا که کاهش میزان فولات موجود، سبب کاهش هموسیستئن (Homocysteine) پلاسما و سلول و متعاقب آن، افزایش S– آدنوزیل‌هموسیستئین و مهار عملکرد آنزیم‌های متیل‌ترانسفراز می‌شود (شکل ۱۰) (۴۴). حداقل دو مکانیسم برای اثر مواد غذائی بر روی متیلاسیون DNA پیشنهاد شده است: نخست اینکه موادغذائی، گروه‌های متیل موجود و در نتیجه مسیر بیوشیمیائی فرآیندهای متیلاسیون را تحت تأثیر قرار می‌دهند، برای مثال، کاهش فولات در رژیم-غذائی سبب تغییر الگوی متیلاسیون DNA ناحیه کدگذار متعلق به ژن P53 و در نهایت منجر به سرطان کبد می‌شود. مطالعات دیگر نشان می‌دهند که ویتامین A و آنالوگ‌های آن، با اثر بر روی متابولیسم گروه‌های متیل، متیلاسیون DNA را تنظیم می‌نمایند.

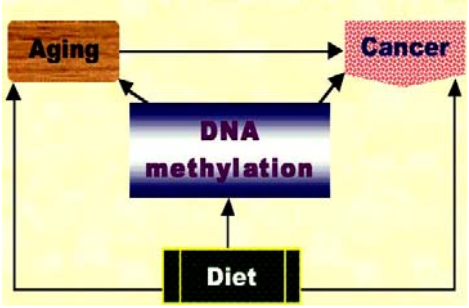


شکل ۱۰- نمایش مسیرهای متابولیک گروه‌متیل.

بعلاوه، وجود آرسنیک (Arsenic) در رژیم غذائی، موجب هیپومتیلاسیون DNA در کبد می‌شود. مکانیسم دیگر، مداخله مواد غذائی در عملکرد آنزیم‌های متیل‌ترانسفراز است. سلنیوم (Selenium) یک عنصر غذائی کمیاب است که کمبود آن با وجود افزایش آنزیم DNMT1، سبب هیپومتیلاسیون DNA در کبد و کولون می‌شود و این نشان‌دهنده مهار DNMT1 توسط سلنیوم است. کادمیوم (Cadmium) یکی دیگر از مهارکننده‌های فعال آنزیم‌های متیل‌ترانسفراز است که استفاده مداوم آن موجب هیپومتیلاسیون DNA ژنومیک می‌شود. فلز نیکل (Nickel) نیز یک عامل کارسینوژنیک محیطی است که در معرض قرارگرفتن آن، متیلاسیون ژن‌های مهارکننده تومور و شکل‌گیری هتروکروماتین را تشدید می‌نماید. اخیراً مشخص شده که استفاده مستمر از الکل (Alcohol)، باعث تغییر الگوی متیلاسیون DNA در بافت‌هائی نظیر کبد، مری، کولون و رحم و علاوه بر این تغییر سطح mRNA مربوط به آنزیم متیل‌ترانسفراز و متعاقب آن تغییر الگوی حک‌گذاری ژنومی والدین در اسپرم می‌شود. بالاخره اینکه، علاوه بر سن، تغذیه فاکتور مهم دیگری است که با تغییر الگوی DNA طی تکوین و ایجاد بیماری‌ها همراه می‌شود. مواد

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.4.1.5]

غذائی با برهمکنش با مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک نظیر متیلاسیونDNA، در تنظیم فرآیندهای پیری و سرطان نقش بسیار مهمی ایفاء می‌نمایند (شکل۱۱) (٤٥).



شکل ۱۱- نمای کلی از برهمکنش میان متیلاسیون DNA، پیری و سرطان.

نتایج و بحث

کروماتین ساختاری کاملاً پویا است و تغییرات آن نقش بسیار مهمی در کنترل دسترسی DNA برای انجام فرآیند رونویسی از ژن‌های مختلف ایفاء می‌نماید و توسط انواع پدیده‌های اپی‌ژنتیک تحت تأثیر قرار می‌گیرد. اپی‌ژنتیک پدیده‌ای برگشت‌پذیر و بدون هرگونه تغییر در توالی بازهای DNA است. شاید اصلی‌ترین تفاوت‌های موجود میان جهش و متیلاسیون DNA (به‌عنوان مهم‌ترین مکانیسم اپی‌ژنتیک)، برگشت‌پذیری، انعطاف‌پذیری بالا و قابلیت وراثت‌پذیری آن باشد. ویژگی برگشت‌پذیری پدیده-های اپی ژنتیک، آن‌ها را یک از جذاب‌ترین و مورد توجه‌ترین زمینه‌های تحقیقات اثرات موادغذائی بر تغییرات الگوی آن‌ها نموده است. در طول حیات یک انسان، مواد غذائی قادرند با واسطه مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک و اثر بر روی بیان ژن‌ها، موجب تغییر در فرآیندهای فیزیولوژیکی و آسیب شناسی شوند، به گونه‌ای که تغییر این فرآیندها از طریق تغذیه، ممکن است بروز بیماری‌ها را مهار نموده و سبب حفظ سلامتی گردد. با این حال ترسیم اثر دقیق مواد غذائی بر روی هر یک از تغییرات اپی ژنتیک و ارتباط آن با فرآیندهای فیزیولوژیک و آسیب شناسی بسیار دشوار است زیرا مواد غذائی علاوه بر خود، با ژن‌ها نیز میانکنش دارند. از نظر فیزیولوژیکی نیز فرآیندهای اپی‌ژنتیک در طول تکوین و تمایز دستخوش تغییرات اساسی می‌شوند. در سلول‌های بدنی عوامل دمتیله کننده نظیر ۵- آزاسیتیدین و ۵- آزا-′۲- داکسی سیتیدین به‌طور وسیعی مورد استفاده قرار می-گیرند. این ترکیبات، در حین تکثیر سلول وارد ساختار DNA شده و بدین ترتیب از رشد و تکثیر سلول ممانعت می‌نمایند. با این حال دانش ما از درک اثر تغذیه بر مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک به ویژه متیلاسیون هیستون‌ها و کمپلکس‌های تغییردهنده ساختار کروماتین محدود است. ماشین اپی‌ژنتیک فعالانه محرک‌های محیطی را برای سلول ترجمه می‌نماید. نتیجه نهائی پاسخ سلول به این تغییرات، بروز پیری، مرگ و یا رشد سلولی است. اکنون اثرات مواد غذائی بر روی فرآیندهای مربوط به تکوین طبیعی سلول مانند پیری و تکوین غیرطبیعی آن نظیر سرطان زائی به واسطه مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک به ویژه متیلاسیون DNA به وضوح مشخص شده است. فقدان کلی متیلاسیون DNA ژنومیک در هر دو فرآیند پیری و سرطان زائی، شاید بتواند پیری را به عنوان مهم‌ترین فاکتور برای ایجاد سرطان توجیه نماید. در حال حاضر به‌طور کامل روشن نیست که چرا پیری با فقدان کلی متیلاسیون در بافت‌های مختلف بسیاری از موجودات همراه است. با این حال این احتمال وجود دارد که فقدان متیلاسیون DNA، موجب ناپایداری ژنومیک و فعال‌سازی انکوژن‌های دخیل در ایجاد سرطان گردد. برخلاف ژنتیک، مکانیسم‌های اپی ژنتیک نظیر متیلاسیون، با انعطاف‌پذیری بالا و وراثت‌پذیری توصیف می‌شوند. به هر حال شناخت دقیق‌تر موادغذائی موثرتر بر این فرآیندها و تأثیر آن‌ها بر حفظ سلامتی، به تحقیقات بیشتر و وسیع‌تری نیاز دارد.

چشم‌انداز آینده

الگوی اختصاصی متیلاسیون DNA هر فرد، از نظر کاربردی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. وجود تعداد زیاد ژن‌های متیله شونده در انواع مختلف سرطان‌ها، شناسائی شاخص‌های متیلاسیون را برای پیش‌بینی و تشخیص این بیماری‌های پیچیده نوید می‌دهد. از این رو شاید در آینده‌ای نه چندان دور بتوان از انگشت‌نگاری متیلاسیون DNA برای پیش‌بینی صحیح و درمان به موقع بیماری‌هائی نظیر سرطان، به‌طور موفقیت آمیزی استفاده نمود. تغذیه از مهم‌ترین فاکتورهای محیطی است که با جذابیت بالائی مورد مطالعه قرار گرفته است. مطالعات و تحقیقات آینده بر روی میانکنش "ژن-تغذیه" ممکن است به شناسائی مواد

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.4.1.5]

غذائی موثر بر التیام ضایعات اپی‌ژنتیک ناشی از تغییر شرایط محیطی منجر گردد.

منابع

1. oberts L et al. (2001) A history of the Human Genome Project. Science, 291: 1195.
2. Collins F et al. (2003) A vision for the future of genomics research. Nature, 422: 835-47.
3. Zilberman D (2007) The human promoter methylome. Nature Genetics, 39: 442-443.
4. Lichtenstein A, Kisseljova N (2001) Methylation and Carcinogenesis. Biochemistry (Moscow), 66(3): 235-255.
5. Klose R, Bird A (2006) Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. Trends in Biochemical Sciences, 31(2): 89-97.
6. Shames D, Minna J, Gazdar A (2007) DNA Methylation in Health, Disease and Cancer. Current Molecular Medicine, 7: 85-102.
7. Jaenisch R, Bird A (2003) Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. Nature Genetics, 33: 245–254.
8. Rodenhiser D, Mann M (2006) Epigenetics and human disease: translating basic biology into clinical applications. CMAJ, 174(3): 341-348.
9. Novik K, Nimmrich I L, Genc B, Maier S, Piepenbrock C, Olek A, Beck S (2002) Epigenomics: Genome-Wide Study of Methylation Phenomena. Curr. Issues Mol. Biol., 4: 111-128.
10. Zargar S J, Rabbani A (2002) Interaction of daunomycin antibiotic with histone H1: ultraviolet spectroscopy and equilibrium dialysis studies. Int. J. Biol. Macromol., 30: 113-117.
11. Zargar S J, Rabbani A (2000) The effect of daunomycin antibiotic on histone H1: thermal denaturation and fluorescence spectroscopy studies. Int. J. Biol. Macromol., 28:75-79.
12. Herceg Z (2007) Epigenetics and cancer: towards an evaluation of the impact of environmental and dietary factors. Mutagenesis, 22(2): 91–103.
13. Zhang Y, Reinberg D (2001) Transcription regulation by histone methylation: interplay between different covalent modifications of the core histone tails. Genes Dev, 15, 2343-2360.
14. Moggs J, Goodman J, Trosko J E, Roberts R A (2004) Epigenetics and cancer: implications for drug discovery and safety assessment. Toxicol. Appl. Pharmacol., 196, 422-430.
15. Bannister A, Zegerman P, Partridge J, Miska E, Thomas J, Allshire R, Kouzarides T (2001) Selective recognition of methylated lysine 9 on histone H3 by the HP1 chromo domain. Nature, 410, 120-124.
16. Gibbons R J (2005) Histone modifying and chromatin remodeling enzymes in cancer and dysplastic syndromes. Hum. Mol. Genet., 14, 85-92.
17. Clark S J (2007) Action at a distance: epigenetic silencing of large chromosomal regions in carcinogenesis. Human Molecular Genetics, 16, 88–95.
18. Vu T H, Jirtle R L, Hoffman A R (2006) Cross-species clues of an epigenetic imprinting regulatory code for the IGF2R gene. Cytogenet. Genome Res., 113, 202 – 208.
19. Choi S W, Friso S (2010) Epigenetics: A New Bridge between Nutrition and Health. American Society for Nutrition. Adv. Nutr., 1, 8–16.
20. Stolc V et al. (2005) Identification of transcribed sequences in Arabidopsis thaliana by using high-resolution genome tiling arrays. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102, 4453 – 4458.
21. Esquela-Kerscher A, Slack F J (2006) Oncomirs-microRNAs with a role in cancer. Nature Reviews Cancer, 6, 259–269.
22. Jeltsch A (2002) Beyond Watson and Crick: DNA Methylation and Molecular Enzymology of DNA Methyltransferases. Chem. Bio. Chem., 3: 274-293.
23. Jeltsch A, Jurkowska R Z, Jurkowski T P, Liebert K, Rathert P, Schlickenrieder M (2007) Application of DNA methyltransferases in targeted DNA methylation. Appl. Microbiol. Biotechnol., 75:1233– 1240.
24. Weber M, Schubeler D (2007) Genomic patterns of DNA methylation: targets and function of an epigenetic mark. Current Opinion in Cell Biology, 19: 273–280.
25. Vanyushin B F (2006) DNA Methylation and Epigenetics. Russian Journal of Genetics, 42(9): 985–997.
26. Brena R M, Costello J F (2007) Genome–epigenome interactions in cancer. Human Molecular Genetics, 16(1): 96–105.
27. Gal-Yam E N, Saito Y, Egger G, Jones P A (2008) Cancer Epigenetics: Modifications, Screening and Therapy. Annu. Rev. Med., 59: 267–280.
28. Arabi S, Minaee B, Ghahremani M H, Djamali-Zavari M, Ostad S N, Fouladdel Sh, Azizi E (2005) Expression of Thymidylate synthase (TS) and Thymidine phosphorylase (TP) as prognostic markers in advanced esophageal squamous cell carcinoma. International Journal of Pharmacology, 1(2): 104-111.
29. Antequera F (2003) Structure, function and evolution of CpG island promoters. Cell. Mol. Life Sci., 60: 1647-1658.
30. Esteller M (2007) Epigenetic gene silencing in cancer: the DNA hypermethylome. Human Molecular Genetics, 16(1): 50-59.
31. Brero A, Leonhardt H, Cardoso M C (2006) Replication and Translation of Epigenetic Information. CTMI, 301: 21-44.
32. Lopez-Serra L, Esteller M (2008) Proteins that bind methylated DNA and human cancer: reading the

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.4.1.5]

wrong words. British Journal of Cancer, 98: 1881-1885.
33. Luczak M W, Jagodzinski P P (2006) The role of DNA methylation in cancer development. Folia Histochemica Et Cytobiologica, 44(3): 143-154.
34. Partha M D, Rakesh S (2004) DNA Methylation and Cancer. Journal of Clinical Oncology, 22(22): 4632-4642.
35. Kaabinejadian S, Fouladdel Sh, Ramezani M, Azizi E (2008) P53 expression in MCF7, T47D and MDA-MB-468 breast cancer cell lines treated with Adriamycin using RT-PCR and Immunocytochemistry. Journal of Biol. Sci., 8(2): 380-385.
36. Esteller M (2008) Epigenetics in Cancer. N. Engl. J. Med., 358: 1148-1159.
37. Feinberg A P, Tycko B (2004) The history of cancer epigenetics. Nature Reviews Cancer, 4: 143-153.
38. Esteller M (2002) CpG island hypermethylation and tumor suppressor genes: a booming present, a brighter future. Oncogene, (21): 5427-5440.
39. Baylin S B, Futscher W B, Gore S D (2004) Understanding DNA Methylation and Epigenetic gene silencing in Cancer. Current Therapeutics Inc., 1-25.
40. Sedivy J M, Banumathy G A, Dam P D (2008) Aging by epigenetics-A consequence of chromatin damage?. Experimental Cell Research, (314): 1909-1917.
41. Richardson B (2003) Impact of aging on DNA methylation. Ageing Research Reviews, (2): 245-261.
42. Johnson I T, Belshaw N J (2008) Environment, diet and CpG island methylation: Epigenetic signals in gastrointestinal neoplasia. Food and Chemical Toxicology, (46): 1346-1359.
43. Davis C D, Uthus E O (2004) DNA Methylation, Cancer Susceptibility and Nutrient Interactions. The Society for Experimental Biology and Medicine, 998-995.
44. Azizi E et al. (2003) The Inhibitory effects Ascorbic acid, α-Tocopherol, and Sodium Selenite on Proliferation of Breast cancer cell lines. Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 2: 173-177.
45. Liu L et al. (2003) Aging, cancer and nutrition: the DNA methylation connection. Mechanisms of Ageing and Development, (124): 989-998.

[Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-19]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1390.6.4.1.5]