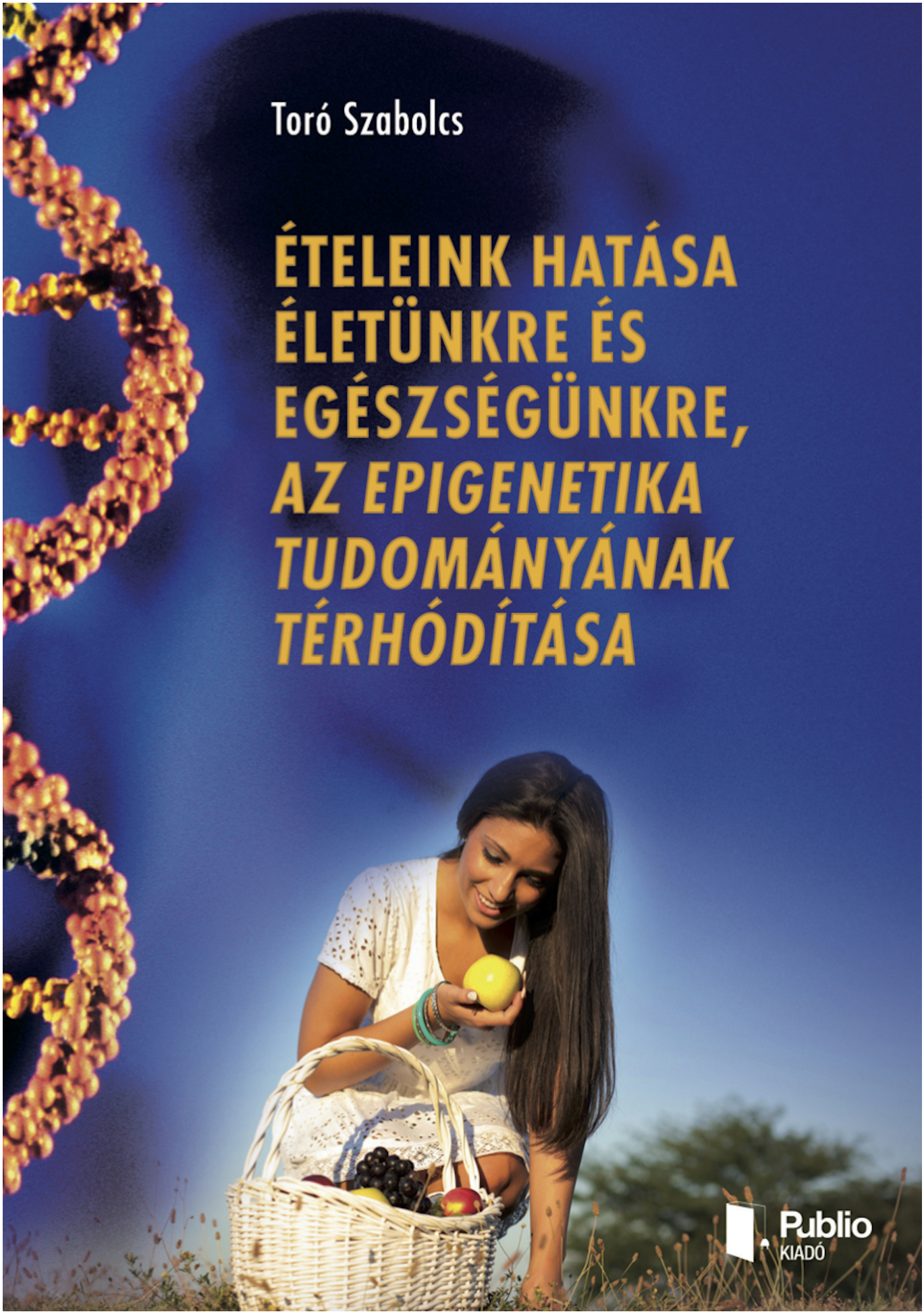


Toró Szabolcs

ÉTELEINK HATÁSA ÉLETÜNKRE ÉS EGÉSZSÉGÜNKRE, *AZ EPIGENETIKA TUDOMÁNYÁNAK TÉRHÓDÍTÁSA*

Publio KIADÓ

Ételeink hatása életünkre és egészségünkre

- az epigenetika tudományának térhódítása

Toró Szabolcs

2014

Publio kiadó

Minden jog fenntartva!

Jelen könyvet vagy annak bármekkora részeit a szerző írásos engedélye nélkül bármilyen formátumban vagy eszközzel reprodukálni és tárolni tilos! Felhasználhatók az információk személyes vagy oktatási célzattal, azzal a feltétellel, hogy a szövegben nem történik módosítás, és a copyrightra való eredeti utalás (hivatkozás) minden másolaton feltüntetésre kerül!

Felelősséget kizáró nyilatkozat

Az e könyvben található információk oktatási céllal szolgálnak, nem alkalmasak arra, hogy helyettesítsék az orvossal való konzultálást. A közölt információkat szolgáltatásként kell értelmezni és személyes véleményként kezelni. Az egyéni egészségi állapot felmérésére nem alkalmas. A könyvben szereplő tanácsoknak, javaslatoknak, véleményeknek nem céljuk és nem is megfelelők arra, hogy helyettesítsék az orvosi szakvéleményt és konzultációt. Az itt közölt információk megbízható és etikus forrásokból származnak, de pontosságuk nem tekinthető garantáltnak vagy teljesnek. Bármilyen létező vagy gyanított egészségügyi probléma fennállása esetén az egészségügyi szolgáltatóhoz, orvoshoz kell fordulni.

A szerző mindent megtett azért, hogy az itt közölt információk pontosak és teljesek legyenek, de semmilyen felelősséget nem vállal ezen információk használatából adódó bármilyen káresemény bekövetkeztéért. Nem tehető felelőssé továbbá pénzbeli, illetve egyéb díjakból, bírságokból, büntetésekből vagy kötelezettségekből származó károk miatt, amelyek közvetlen, közvetett, következményes, speciális, illetve bármilyen egyéb úton az e könyvben foglalt információkhoz kapcsolódhatnak.

Előszó

Az egészségtudományok fejlődése, ha nem is hasonlóan nagy iramú és látványos, mint egyes technológiai ágazatoké, de az elmúlt években rendkívül felgyorsult, és jelentős felfedezéseket tudhat magáénak. Szokták ezt az évszázadot a biológiai tudományok évszázadának is nevezni. Valóban, a humán genom feltérképezésének sikeressége nagyban hozzájárult ehhez a címhez. Mint ahogy ahhoz is, hogy egyre többet tudjunk a genetikában rejlő, szervezetünket befolyásoló és irányító folyamatokról, az egészség megőrzésének és a betegségek létrejöttének titkairól és okairól. A genetika tudományához való hozzáférés azonban azt is megengedte, hogy mélyebben pillanthassanak be a tudósok az epigenetikai (szabad fordításban: genetika fölötti) rétegekbe. Ezek olyan, környezetünk és életmódunk által befolyásolható rendszerek, amelyek képesek hatást gyakorolni a kódolt genetikára is. Napjainkban és az elmúlt években e téren rengeteg felfedezés született, amelyek alapszinten való ismerete is – az érdekesség mellett – hasznos lehet számunkra. A könyv sorai ezen felfedezéseket és a belőlük levonható következtetéseket hivatottak a nagyközönség számára bemutatni, nem elvonatkoztatva a tartalmat a tudományos alátámaszthatóságtól sem, amit a tudományos folyóiratokban is publikált tényekre, esettanulmányokra való hivatkozás biztosít. Téve mindezt táplálkozástudományi szemszögből értelmezve és értékelve, egyúttal megismerkedve azokkal az élelmiszerekkel és élelmiszer-összetevőkkel is, amelyek epigenetikai utakon keresztül képesek ránk hatni.

Remélve, hogy a könyvben foglaltakat nemcsak újszerűnek, de érdekesnek és akár hasznosnak is tartja a kedves Olvasó, élvezetes, elgondolkodtató olvasást kívánok Önnek!

A Szerző

Csíkszereda

2014. március 2.

Bevezető

Az elmúlt évek tudományos kutatásaira alapozva egyre inkább valósnak fogadhatjuk el azt a tényt, hogy a táplálkozási és életmódbeli tényezők úgy jótékony, mint káros hatást is gyakorolhatnak az ember egészségére, serkentve bizonyos generációs és nem fertőző betegségek kialakulását. A világ egészségügyi szervezeteinek jelenlegi legfőbb törekvései ezen a téren az említett betegségek, a szív- és érrendszeri betegségek, a 2-es típusú cukorbetegség és a daganatos betegségek kialakulásának megelőzése. Mára már egyre szélesebb körben elfogadottá vált az a tény, hogy a táplálkozási összetevők befolyásolni tudják egyes gének működését, és szabályozhatják a metabolizmust biokémiai jelátviteli utakon keresztül, annak ellenére, hogy számos részlete azoknak a sejten belüli folyamatoknak, amelyek ezeket a hatásokat közvetítik, még ismeretlen. Mivel az elfogyasztott táplálék szervezetünk energiájának biztosítása mellett az említett szabályozási folyamatokban is aktív résztvevő, az élelmiszerek mennyisége mellett azok minősége is fontos tényező egészségünk megőrzésében (Jalili és mtsai., 2013). Az epigenetika tudománya a többi környezeti tényező mellett – amelyek hatást gyakorolhatnak genetikánkra – az élelmiszerek azon rejtélyes hatásait is fürkészi, amelyek ismeretében az egyéneken kívül, de részben az egyéneken keresztül, az új generációk, az utódok is egészségesen érkezhetnek a világra.

Epigenetika

Waddington volt az első, aki az epigenetika kifejezést megemlítette fejlődésbiológiai vonatkozásban, azokat a folyamatokat megnevezve általa, amelyek a fejlődésben szerepet játszó epigenézist alkotják, ezzel arra utalva, hogy összetett kölcsönhatások játszódnak le a gének és a környezet között (Waddington, 1942, 1956).

Később azt is felfedezték, hogy ezek a folyamatok visszafordítható jellegűek, tehát egy epigenetikai változás nem feltétlenül jelenti a változás előtti állapot végleges megszűnését, hanem magában hordozza annak lehetőségét, hogy a megfelelő környezeti tényezők hatására visszaalakuljon a kezdeti állapot. Ez a rugalmasság, amely lehetővé teszi a környezeti körülményekhez való alkalmazkodást is, annak ellenére is jellemző az epigenetikai folyamatokra, hogy bizonyos vonások örökletesnek is bizonyulnak (Gluckman és mtsai., 2009). A genetikával szemben, ahol a változások magában a genetikai kódban is változásokat idéznek elő (pl. megváltozik a DNS-t alkotó aminosavsorrend), az epigenetikában úgy történik a változás, hogy az nem érinti magát a genetikai kódot (vagyis az aminosavsorrenden keresztül a DNS-ben tárolt információt) közvetlenül, hanem csak az abban tárolt információk megnyilvánulásának, vagy éppen meg nem nyilvánulásának szabályozásán keresztül fejti ki a hatását (Riggs és mtsai., 1996).

Lefordítva az előzőeket a táplálkozásra értelmezve, arról van szó, hogy ha a rossz étkezési szokások következtében rossznak mondható egészségi állapot áll elő, akkor ugyanígy, a megfelelő étkezési szokásokra való áttérés visszafordíthatja az egészségtelen állapotot. Az epigenetikai folyamatokat tulajdonképpen két fő tulajdonsággal rendelkező rendszerre bontják. Az egyik a „válasz” tulajdonság, amely során a külső, környezeti tényezőkből származó hatások érzékelésre kerülnek, befolyásolva végül a genetikai kódban tárolt információ megjelenését. A másik a „memória” tulajdonság, amely adott epigenetikai változatok örökölhetősége által lehetővé teszi a szerzett változatok továbbadását a következő generációknak (Barnett és mtsai., 2014).

A „válasz” tulajdonság szempontjából történő befolyásolás molekuláris mechanizmusai a következők révén történhetnek: DNS-metilálás, hisztonmódosítás, nem kódoló RNS-ek által. Az idegennek tűnő kifejezések könnyen megérthetők lesznek a következőkben írottak által.

DNS-metiláció

A DNS a genetikai kódunk, a genetikai információt magában hordozó molekula. Építőkövei a nukleotid bázisok (adenin, guanin, citozin, timin), amelyek hármas egymásutánisága egy aminosavat kódol. A nukleotid bázisok sorrendjének bizonyos szakaszai egy egységként egy gént alkotnak, hiszen a DNS-lánc tartalmazza az egyén (és egyed) teljes genomját. A gént, és ezen keresztül a fehérjét meghatározó nukleotid bázis sorrendből álló szakasz ettől a sorrendtől függően kapja nemcsak a szerkezetét, de a funkcióját is, tehát a szervezetben betöltött szerepét is. Ha az adott szakaszban egy nukleotid bázis kicserélődik egy másikra, netán kimarad vagy ismétlődik, mutációról beszélünk. Ezek genetikai mutációk. Az epigenetikai módosulás során nem történik változás a DNS-t alkotó nukleinsav bázisok sorrendjében, hanem az említett háromfajta, elméletileg visszafordítható módosulás befolyásolja a gén megnyilvánulásának mikéntjét. A DNS metilálása azt jelenti, hogy a DNS-t alkotó nukleinsav bázisok egyike (jellemzően az ún. citozin-guanin szigeteken található citozin) metilálódik, vagyis egy metilcsoport (–CH_3) kapcsolódik hozzá. Minél több metilcsoport van jelen a gént alkotó szakaszon (annak is főleg azon a részén, amely a gén megnyilvánulásáért felelős), annál erősebben metilált, tehát hipermetilált állapotba kerül a gén, ami az eddigi ismeretek alapján a gén meg nem nyilvánulásához (elcsendesüléséhez) vezet, tehát általában az aktívan megnyilvánuló gének hiányosak a metilcsoportokat tekintve.

Az epigenetikai vonatkozású rákos megbetegedések esetén egyébként az egyik jellemző a genomszintű DNS-hipometiláltság, illetve egyes tumorszupresszorok esetében a lokális hipermetiláltság, ami által ezen gének nem tudnak kifejeződni (Kubicek és mtsai., 2012). Ugyanakkor a hipermetiláltság is okozhat gondokat, ha olyan génről van szó, amelynek egyébként kívánatos lenne a megnyilvánulása.

Mielőtt rátérek arra, hogyan hozható összefüggésbe a DNS-szakasz (és ezáltal a gén) metiláltsági állapota a táplálkozással, összefoglalom a hisztonmódosulásokkal megnevezett jelenséget is.

Hisztonmódosulások

A hisztonmolekuláknak kulcsszerepe van abban, hogy az egyébként szinte 2 m hosszú DNS akkorára tömörödjön, hogy az beleférjen egy sejt sejtmagjába. Úgy kell elképzelni, mint amikor egy gomolyagot feltekerünk. A DNS-szál a globuláris (gömb alakú) hisztonfehérjék körül megtekeredik, ezáltal kompaktabbá válik. Ez maga után vonja azt a tényt is, hogy minél kompaktabb a DNS tömörödése, annál nehezebb a benne tárolt információhoz hozzáférni. Attól függően, hogy a DNS bizonyos szakaszai (amelyek adott esetben a gének) mennyire találhatók kompakt állapotban, más-más a megnyilvánulásuk mértéke.

Érezhető, hogy itt is – az előző jelenséghez hasonlóan – a gén megnyilvánulásának szabályozása kerül előtérbe.

A hisztonfehérjén történő változások befolyásolják a kompaktálódás folyamatát, és ezzel elérkeztünk oda, hogy összefüggésbe hozhassuk a hisztonmódosulásokat mint epigenetikai jelenséget a gének megnyilvánulásával. De előtte még pár szót kell ejteni a kromatinszerkezetről is.

A kromatinszerkezet egy olyan rendezett szerkezete a DNS-nek, amely a DNS mellett hisztonfehérjéket és egyéb kromoszomális fehérjéket is tartalmaz. A kromatinszerkezet elsődleges célja a DNS méretének tömörítése, hogy az elférhessen a sejt sejtmagjában. Továbbá fontos szerepe van a gének átíródásának szabályozásában a hisztonfehérjéi révén, de nélkülözhetetlen feltétele a

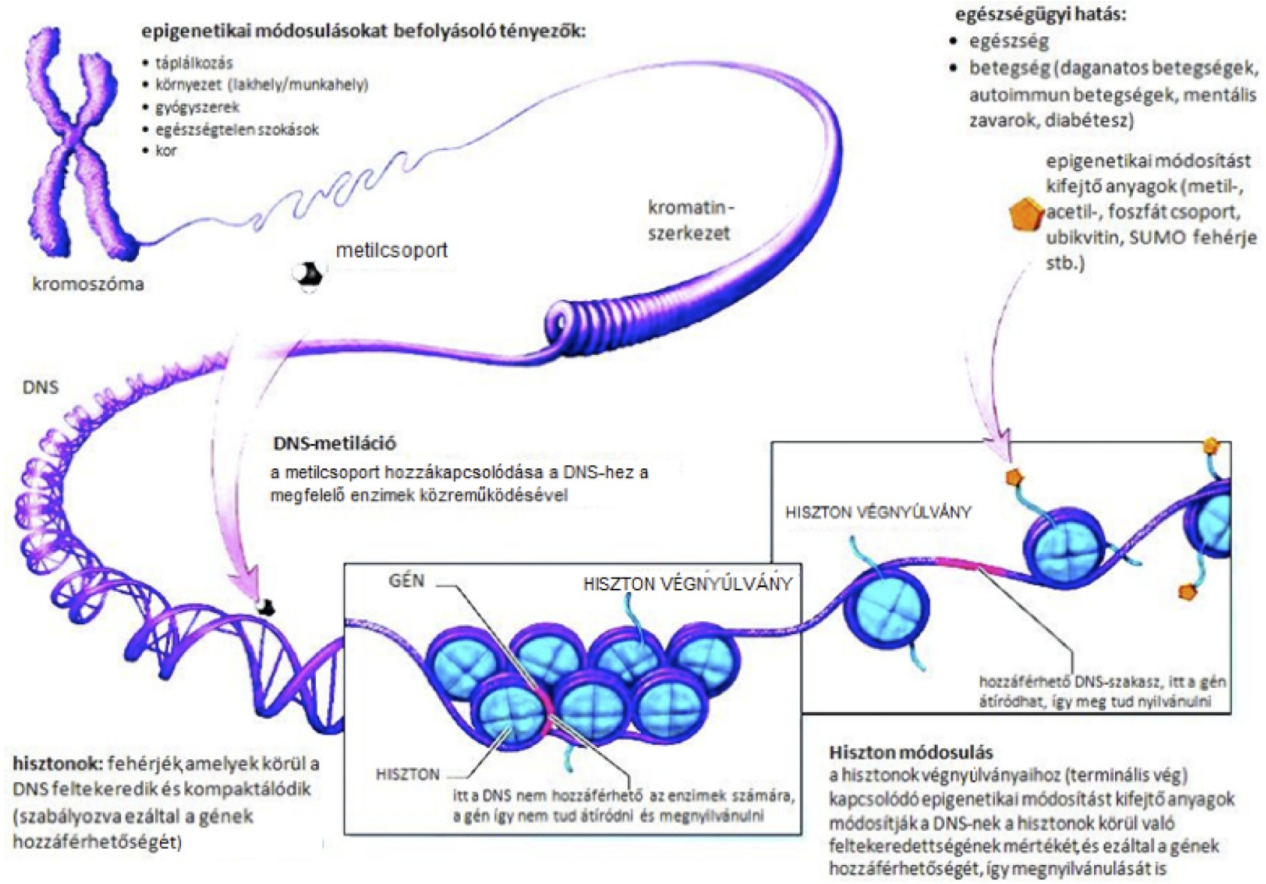
sejtosztódásnak is. A kromatinszerkezet legegyszerűbb formája esetén a DNS a hisztonfehérjék köré tekeredik. A kromatinszerkezet ezen alapvető építőelemét nukleoszómának hívják, tartalmazva két-két darabot 4 különféle hisztonfehérjéből (H2A, H2B, H3, H4). Ezek azok a hisztonfehérjék, amelyek szerepe megkérdőjelezhetetlen a hisztonmódosulások során. A hisztonok terminális végződései (N-terminális végződések) azok a részek, amelyek a különböző enzimek által végzett hisztonmódosító folyamatoknak áldozatul esnek (Black és mtsai., 2012).

Milyen módosulások történhetnek a hisztonmolekulán? Bár többféle módosulás is létezik (Dawson és Kouzarides, 2012, eddig 16-ot írtak le), máig a következő biokémiai módosulásokat figyelték meg a leggyakrabban: metiláció, acetiláció, foszforiláció, ubikvitináció és a SUMO fehérje által közvetített módosulás, biotinilálás és ADP-ribozilálás. Ez alatt azt kell érteni, hogy a hisztonfehérjéhez hozzákapcsolódik (vagy leválik, hiszen visszafordítható jelenségről van szó) egy molekula, metil-, acetil-, foszfátcsoport, illetve egy ubikvitin vagy egy SUMO fehérje.

Ezeket a molekulákat természetesen ezzel a funkcióval rendelkező enzimek kapcsolják hozzá a hisztonfehérjékhez, ahogy a DNS-metiláció esetében is a metilcsoportot.

A DNS-metilációval ellentétben, a módosulások következményei itt talán szerteágazóbbak. Míg a DNS-metiláció mértékének függvényében vagy elcsendesedik a gén, vagy megnyilvánul, a hisztonmódosulások esetében ez a jelenség függ attól, hogy éppen melyik módosulás melyik aminosavat kódoló bázison történik (Lachner és Jenuwein, 2002, Martin és Zhang, 2005). Például az acetilcsoport hozzáadása a hisztonhoz lehetővé teszi a DNS tömörödött állapotának fellazulását az adott helyen, ami által az a szakasz hozzáférhetővé válik az információ leolvasására, tehát megnyilvánulhat a gén (Barnett és mtsai., 2014). Létezik egy ún. hisztonkódnak nevezett hipotézis is, amely szerint a hisztonokon történő különböző típusú, de egyidejűleg végbemenő módosulások – figyelembe véve azt is, hogy 4-féle hisztonmolekula vesz részt a DNS-szál tömörítésében – bőséges kódkombináció lehetőségét adják, amely végső soron specifikusan szabályozza az adott DNS-szakasz génmegnyilvánulását (Jiménez-Chillarón és mtsai., 2012).

A DNS-metilációt és a hisztonmódosulásokat nagyszerűen szemlélteti az amerikai Nemzeti Egészségügyi Intézetek stratégiai koordinációs hivatalának (National Institutes of Health) epigenetikai programjában készített kép, amelyet magyarra fordítva a következő oldalon lehet találni.



1. ábra: *A DNS-metiláció és a hisztonmódosulás mechanizmusainak ábrázolása (http://commonfund.nih.gov/epigenomics/figure)*

Nem kódoló RNS-molekulák

A nem kódoló RNS-molekulák által közvetített epigenetikai módosulás pedig abban áll, hogy az ezen molekulák csoportjába tartozó ún. mikro-RNS (miRNS) génmegnyilvánulást szabályozó szereppel is rendelkezik. Képes hozzákötődni ahhoz a molekulához, amely a

génben tárolt információt hordozza (hírvivő RNS – mRNS) a DNS és azon rendszerek között, amelyek a kódolt információt átváltoztatják a megfelelő molekulává, ezáltal megakadályozva vagy éppen aktiválva a gén megnyilvánulását (Sato és mtsai., 2011).

Az epigenetikai módosulások és a táplálék közti összefüggés

Az előző gondolatmenet folytatásaként a mikro-RNS-ek által történő epigenetikai módosulás és a táplálék közötti összefüggés érdekességeivel folytatom.

Az említett epigenetikai módosulások közül talán a miRNS-ek által közvetített folyamat a legtitokzatosabb, tekintve azt is, hogy csak az elmúlt években fedezték fel a létezését.

A felfedezett miRNS-eket számontartó globális adatbázisban jelenleg (http://www.mirbase.org/index.shtml, letöltve 2014. január) 1872 humán eredetű miRNS-t tartanak nyilván. Ezek mindegyike jelentős szabályozó szereppel rendelkezik a szervezetünkben. Ez nem azt jelenti, hogy összesen ennyi van, még sokkal több is lehet, hiszen a tudomány ezen szférája még rendkívül új.

Már csak abból is lehet erre következtetni, ha számba vesszük, hogy 2011-ig csupán 1046 miRNS-t fedeztek fel (McKay és Mathers, 2011).

A mikro-RNS-molekulák nemcsak az emberben találhatók meg, hanem ugyanúgy jelen vannak a növényekben és az állatokban is. Fontos kiemelni azt a tényt, hogy ezek a molekulák nagyon ellenállónak bizonyulnak bizonyos fizikai vagy kémiai jellegű behatásokkal szemben is, így például túlélik a főzést, de az emésztést is, és fellelhetők maradnak az ember vérében (Witwer 2012, Witzany, 2012). Mindez nem kecsegtető hír, hiszen azáltal, hogy ép formában maradnak, közvetlenül is hatást tudnak gyakorolni az említett módon a mi génjeink megnyilvánulására. Ami még ennél is meglepőbb, hogy néhány kutató állítása szerint a mikro-RNS-ek az anyatejben is megjelennek (Song és mtsai., 2012).

Mi több, Zhang és mtsai. szerint, növényekből származó adott mikro-RNS-molekulák olyan gének működését is képesek befolyásolni, amelyek az LDL-koleszterin vérerekben való jelenlétére hatnak, feldúsítva azok mennyiségét, így közreműködve a nemkívánatos vérkoleszterinszint megemelkedésében (Zhang és mtsai., 2011). Számos kutató fejtette ki ezen felfedezések valódiságával kapcsolatos kételyeit, ugyanakkor kérdések sora is felmerült többek között azért is, mert elképzelhetetlennek tűnik, hogy ez a kis molekula annyira ellenállónak bizonyuljon az emésztőenzimekkel szemben is, és képes legyen ép formában megmaradni a tápcsatorna biokémiai bontásait elkerülve, majd kifejteni hatását a szervezetben (Willingham, 2012).

Ezen kérdések felderítése érdekében többen is kutatni kezdtek, és az eredmények alapján úgy tűnik, hogy léteznek olyan hordozó molekulák, amelyekhez kapcsolódva a mikro-RNS-molekulák képesek túlélni az emésztés fizikai és kémiai hatásait. Továbbá arra is rájöttek, hogy ugyanilyen molekulák (exoszómák, amelyek a sejt-sejt közötti kommunikáció egyik közvetítői) képesek arra is, hogy megvédjék a vérben cirkuláló mikro-RNS molekulákat a RNáz-nak nevezett, egyébként szabad RNS-molekulákat lebontó enzimektől, amelyeknek éppen az lenne a célja, hogy megakadályozza ezek szabad keringését (Kosaka és Ochiya, 2012).

Tekintve azt, hogy kb. 30-fajta növényi eredetű mikro-RNS-molekulát sikerült kínai egyének vérében felfedezni, a külső forrásból származó mikro-RNS által közvetített génszabályozó mechanizmusok felfedezése által számos további spekuláció is felvetődött. Felmerülnek a kérdések, hogy mi a célja és mi a mértéke a növényi eredetű mikro-RNS-ek szabályozásának. Természetesen ezek a tanulmányok azt is állítják, hogy az ételek elfogyasztása során nemcsak azok tápanyagai szívódnak fel, de a mikro-RNS-ek révén génjeinket szabályozó információkat is átöröklünk. Ez maga után vonja azt a sokat vitatott kérdést is, hogy a genetikailag módosított élelmiszerek fogyasztása mennyire tekinthető biztonságosnak az egészség megőrzése szempontjából, ugyanakkor felvetődik ennek az ellenkező változata is, hogy a genetikailag módosított élelmiszerekkel akár hasznos, terápiás hatású növények is előállíthatók lennének. A kutatók felvetik annak a lehetőségét is, hogy idővel a szervezeten kívülről származó, ún. exogén eredetű (pl. növényi, de ugyanúgy állati eredetű is lehet) mikro-RNS-ek, a vitaminokhoz és ásványi anyagokhoz hasonlóan mint új tápanyag-összetevők legyenek minősítve (Jiang és Hong, 2012).

Ezen felfedezések ellenére a neves Johns Hopkins Orvostudományi Egyetem és Kórház kutatói, Witwer és munkatársai azt bizonyították a cerkófmajomformák közé tartozó makákókon végzett kísérletek során, hogy az exogén (külső forrásból származó) eredetű mikro-RNS-ek nem jelennek meg az azokat tartalmazó ételek fogyasztása után az emlősök vérében, és ha igen, akkor is olyan kicsiny mennyiségben, ami az eddigi ismeretek alapján nem képes befolyásolni a gének megnyilvánulását, megcáfolva ezzel a Zhang és mtsai. által tett felfedezéseket is. A rendelkezésre álló legmondernebb módszerekkel végzett kutatásaik szerint az exogén eredetű mikro-RNS-ek nem képesek génszabályozó hatást kifejteni az emlősökben (Witwer és mtsai., 2013).

Az endogén származású miRNS-ek azonban – vagyis azok, amelyeket saját génjeink kódolnak, ezáltal meg is nyilvánulva szervezetünkben – a megfelelő körülmények között jelentős szereppel rendelkeznek a génszabályozást tekintve, valamint szervezetünk lipid metabolizmusának és homeosztázisának szabályozásában is (Sacco és Adeli, 2012).

Feltehetőleg ez az oka, hogy az ezen területen végzett kutatások fontos kérdésként tekintenek arra, vajon hatással lehetnek-e a külvilágból származó mikro-RNS-ek is az emberi szervezetre és az egészségre?

Ez utóbbi lehetőséghez hasonlóan, a hisztonmódosulásokra és a DNS-metilációs folyamatokra pedig úgy tud hatni a táplálék, hogy bizonyos összetevők megakadályozzák az említett csoportok rákapcsolódását a nukleinsav bázisokra, azoknak az enzimeknek a gátlásán keresztül, amelyek a kötődést létrehoznák (Barnett és mtsai., 2014). Egy másik lehetséges út az, hogy ők maguk szolgálnak szubsztrátként a DNS-metilációs folyamatokban, vagy hogy biztosítják azokat a kofaktornak nevezett molekulákat (ilyen a B-vitaminok csoportjába tartozó szinte mindegyik vitamin, de a nyomelemek közül a vas, mangán, kobalt, réz, cink és molibdén), amelyek nélkül

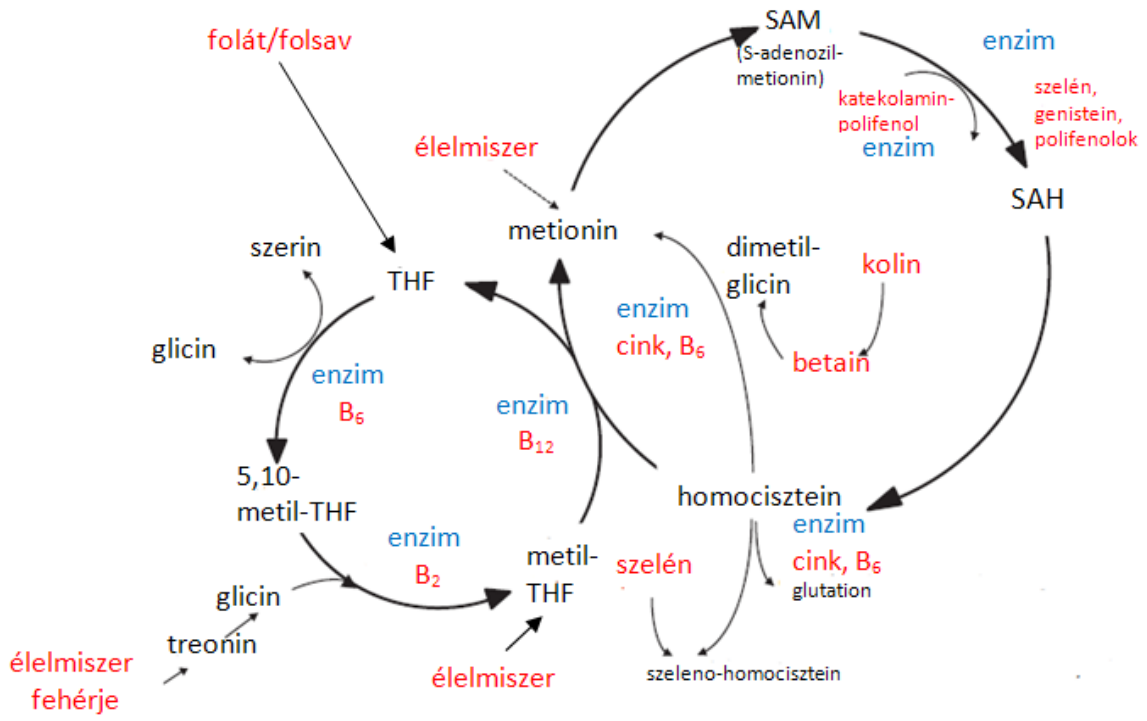
számos enzim nem lenne képes kivitelezni feladatait, így azok sem, amelyek a metilezést végzik (Jiménez-Chillarón és mtsai., 2012).

Léteznek ún. metildonor táplálék-összetevők. Ezek az anyagok alapanyagként szolgálnak a metilezési folyamatok kivitelezéséhez. Nélkülük nem tud megtörténni a metilezés.

A hiányos étrend, tehát bizonyos táplálék-összetevők hiánya vagy nem megfelelő mennyiségben történő bevitele így hipometiláltsághoz vezethet, megváltoztatva ezzel bizonyos enzimek DNS-hez való hozzáférhetőségét, tehát a benne tárolt információk megnyilvánulását. Mindez végső soron genetikai hibákhoz vezet, és ezáltal rákos sejtek megjelenését is előidézheti (Kubicek és mtsai., 2012).

A főbb metildonorként számontartott táplálék-összetevők a következők: metionin (egy esszenciálisnak számító aminosav), folát, kolin, betain, szelén, továbbá a B2-, B6-, B12-vitaminok. A felsoroltak közül mindegyik valamilyen úton-módon részt vesz a metilezési folyamatban, alapanyagként szolgálva, vagy az enzimeknek kofaktorként, végső soron pedig hozzájárulva az ún. S-adenozil-metionin molekula előállításához, amely az egyetemes metildonor összetevő a szervezetben. Az S-adenozil-metionin molekulát használják fel később az enzimek a metilezési folyamatokban, az általuk hordozott metilcsoportot áthelyezve a már említett citozin nukleotid bázisra a DNS-molekulában a DNS-metiláció során, vagy a hisztonfehérje valamelyik aminosavára a hisztonmetiláció során (McKay és Mathers, 2011).

A 2. ábra szemlélteti az élelmiszer-összetevőknek a metildonor-molekula előállításában betöltött szerepét. Fekete színnel az aminosav és metilezett származékaik, kékkel az enzimek, míg piros színnel a folyamatban részt vevő élelmiszer-összetevők kerültek feltüntetésre. Az ábrán is jól látható, hogy számos enzim működéséhez a már említett kofaktorok szükségesek (B-vitaminok), ugyanakkor az SAM (S-adenozil-metionin) egyetemes metildonor létrejöttében az élelmiszerből származó bizonyos összetevők nélkülözhetetlenek.



2. ábra: *Metil körforgás, az SAM egyetemes metildonor létrejötte (McKay és Mathers, 2011)*

A metil körforgás folyamatában feltüntetett élelmiszer-összetevők közül a folát a letöbbet tanulmányozott összetevő a DNS-metilációra vonatkozó epidemiológiai kutatásokban. Ahogy az ábra is mutatja, a folát dihidrofoláttá való redukálódása után tetrahidrofoláttá (THF) alakul. Az átalakító enzimek működéséhez nélkülözhetetlen kofaktor a B-vitaminok (B6, B2, B12). A két ciklus érintkezésénél egy metilcsoportot fog a homociszteinnek adni, amely aztán metioninná képes alakulni, a metionin-szintáz enzim tevékenységének köszönhetően. A folátbevitel így akkor is biztosíthatja az S-adenozil-metionin (az egyetemes metildonor) létrejöttét, ha nincs elegendő mennyiségű metioninbevitel az élelmiszerekből. Ebből a szempontból is egy nagyon fontos összetevőként tartják számon, amely direkt módon befolyásolhatja a DNS-metilációt a rendelkezésre álló metildonorok előállításában való szerepén keresztül. A kolin indirekt módon járul hozzá az SAM előállításához. Betainná oxidálódik, ami majd egy metilcsoportot tud adni a homociszteinnek, így hozzájárulva a metionin kialakulásához (Anderson és mtsai., 2012).

Az itt említett metildonorként szolgáló táplálék-összetevők számos élelmiszerben megtalálhatók kisebb-nagyobb mennyiségben. A könyv végén található melléklet táblázatai felsorolják azokat az élelmiszereket, amelyekben ezek egyenként a legnagyobb mennyiségben fordulnak elő.

Összességében elmondható, hogy a húsok szinte kivétel nélkül jelen vannak azon élelmiszerek között, amelyek nagy mennyiségben tartalmaznak a metildonor előállításához (SAM) szükséges táplálék-összetevőket. Velük csak a tojás, egyes sajtok és néhány bab, illetve olajos mag tudja felvenni a versenyt mennyiségi szinten. Ugyanakkor gyakran előfordulnak a fűszerek is, főleg a magyar konyhában alap ízesítőként alkalmazott fűszerek, mint a petrezselyem, zeller, majoránna, azonban ahhoz, hogy ugyanannyit tudjanak szolgáltatni az adott táplálék-összetevőből, nagy mennyiségeket kellene belőlük fogyasztani. Viszont jelenlétük kiváló ízesítésük mellett az epigenetikai módosulások szempontjából fontos összetevők mennyiségének növeléséhez, ha kis mennyiségben is, de hozzájárul.

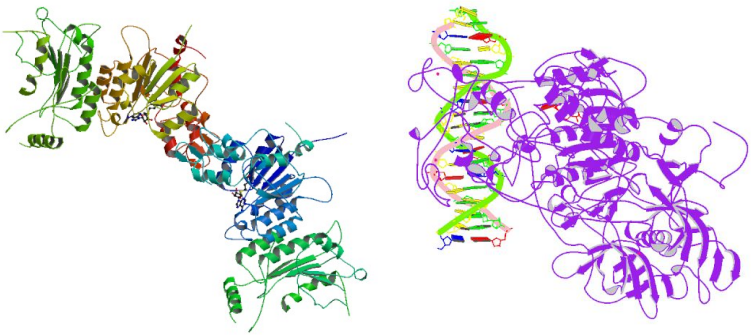
Tekintve azt a tényt, hogy a húsok általában nagy mennyiségben tartalmaznak a metildonor-molekula előállításához fontos összetevőket, elmondható, hogy már kisebb mennyiségek fogyasztása esetén is biztosítják a szervezet szükségleteit.

Ezek alapján elmondható, hogy ha a táplálkozás által elegendő mennyiségű, a metildonor előállításában szerepet játszó élelmiszer-összetevő kerül fogyasztásra, a DNS-metilezési folyamatokra megfelelő mennyiségű SAM áll rendelkezésre (sőt akár több is rendelkezésre állhat túlzott bevitel mellett, ilyenkor hipermetilezés is történhet, ám ennek bizonyossága még részben ismeretlen), ellenkező esetben nem fog elegendő mennyiségű SAM rendelkezésre állni, ami a DNS-metilációs folyamatokban és a hisztonmetilációs folyamatokban gyenge metilezést, azaz hipometilációt eredményez. Ennek ellenére nem jelenthető ki egyértelműen, hogy csak a rendelkezésre álló SAM mennyisége befolyásolja génjeink metiláltsági állapotát, vagyis az epigenetikánkat, nem elegendő ezen élelmiszer-összetevők jelenléte, hanem más táplálkozási vonatkozású tényezők is befolyásolják az eredményt egy összetett rendszert alkotva (Jiménez-Chillarón és mtsai., 2012).

Az említett metildonor élelmiszer-összetevők mellett az ábrán fel van tüntetve még két másik összetevő is, ez pedig a genistein és a katekin.

Ebben az esetben a katekineket legfőképp a zöld teában (a fehér teában és kis mennyiségben a fekete teában is) megtalálható polifenol, az epigallokatekin-3-gallát (EGCG rövidítése ismert) képviseli, míg a genistein a szójában található egyik izoflavon. Laboratóriumi körülmények között végzett kísérletek azt mutatták, hogy mindkét komponens rendelkezik azzal a képességgel, hogy gátolják a metilezési folyamatot végző enzim működését. Jelen pillanatban még vitatott az a tény, hogy milyen mértékű jelenlétük képes befolyásoló hatást gyakorolni a metilezési folyamatra. A gátló hatások kapcsán érdemes még megemlíteni az alkoholt, amely nagy mennyiségben fogyasztva ugyancsak szerepet játszhat a metilezési folyamatokban abból a szempontból, hogy gátolja a B-vitaminokhoz való hozzáférhetőséget, amelyek – mint láttuk – a metilezési folyamatban részt vevő enzimek működéséhez is nélkülözhetetlen összetevők (Jiménez-Chillarón és mtsai., 2012).

A következő ábra az említett enzimről (DNMT – DNS-metil-transzferáz enzim) készült modell képeket mutatja be. Annál is inkább fontos enzimről van szó, hiszen ennek a molekulának köszönhető az is, hogy a testünk szövetei, szervei, különböző funkcióval rendelkező egységei létrejönnek. A megtermékenyített petesejtben kezdetben minden gén egyforma a metilezettség szempontjából. Valójában egyik gén sem metilezett. Amint a sejtek elkezdenek osztódni, az embrióban más-más funkcióval rendelkező sejtcsoportokká kell differenciálódniuk, annak függvényében, hogy majd a csontszövetet, a szerveket, az idegeket, a bél belső falát burkoló hámréteget vagy akár a bőrt, nyelvet, szemet alkotják majd. Mivel minden sejtünk tartalmazza a teljes genetikai információt, ezért elméletileg egy-egy sejt később bármilyen funkcióval rendelkezhet. Azért, hogy mégsem történik olyan furcsaság, hogy a bőr sejtjei között megjelenjen egy a csontszövetet alkotó sejt, a DNMT enzim a felelős, ugyanis az említett metilezési folyamat révén bizonyos géneket elcsendesít, nem engedi, hogy megnyilvánuljanak az adott helyen, bizonyos géneket pedig megnyilváníttat a metilezettségi mintázat létrehozásával. Ezt az ábrán feltüntetett DNMT3 (DNMT3a, DNMT3b) enzim végzi. Azért pedig, hogy ez a mintázat vagy kódolás, amely a sejtek differenciálódását kódolja, egész életünk során megmaradjon, a DNMT1 enzim a felelős (Goodsell, 2011).



3. ábra: *A metilezést végrehajtó DNMT3 enzim és a sejtosztódás során a metilezettségi mintázatot megőrző DNMT1 enzim (Jia és mtsai., 2007, Song és mtsai., 2011)*

A sejtosztódás során történő DNS-metilációs epigenetikai mintázat megőrzésének hatékonysága a DNMT1 enzim által közel 97–99,9%-os, ugyanakkor új metilezések a DNMT3 enzim által 3–5%-os gyakorisággal történnek egy-egy alkalommal. Tehát nagyjából ilyen mértékben hagy lehetőséget a szervezet az új epigenetikai mintázatok kialakítására, akár pozitív, akár negatív irányba egy-egy

mitózis alkalmával (Szarc vel Szic és mtsai., 2010).

Az, hogy a hisztonmódosulások is továbbadódnak-e a sejtosztódás során, még ismeretlen tény a tudósok előtt. Jelen pillanatban még nem tudjuk, hogy a DNS-replikációt követően megjelenik-e ugyanaz a hisztonmódosulás az osztódott sejt új generációjában is vagy sem (Tammen és mtsai., 2013).

A hisztonmódosulások közé sorolt hisztonmetiláció – az előzőekben leírtakhoz hasonlóan – az SAM jelenlétét igényli. Azonban itt két enzim végzi a metilezési folyamatokat. Az egyik a HMT-nek nevezett hiszton-metil-transzferáz, ez az enzim kapcsolja a metilcsoportot az SAM molekuláról a hisztonfehérje megfelelő aminosavára (általában ez a lizin vagy az arginin), míg a HDM-ként megnevezett hiszton-demetiláz épp az ellenkező feladatot végzi, lehasítja a hisztonfehérjén lévő metilcsoportot, csökkentve ezzel a hisztonfehérje metilezettségi állapotát. Ez utóbbi enzim tevékenységét nem az SAM jelenlétének mennyisége befolyásolja, hiszen itt épp a metilcsoportok lehasításáról van szó. A HDM molekula működését két másik olyan molekula befolyásolja, amelyek a makromolekulaként ismert energiahordozó táplálék-összetevők, vagyis a szénhidrátok, zsírok és fehérjék biokémiai lebontásának folyamatában, a citrát ciklusban (amelynek felfedezéséhez Szentgyörgyi Albert, magyar Nobel-díjas kutató is hozzájárult) keletkeznek. Ebben a folyamatban pedig további anyagok mellett keletkezik két molekula, a FAD-ként rövidített flavin-adenin-dinukleotid és az α-KG (α-ketoglutarát), amelyek a hiszton-demetilezési folyamatban való kofaktorként történő működés mellett természetesen más szereppel is bírnak. Mindenesetre, az elfogyasztott energiahordozó táplálék-összetevők mennyisége meghatározza ezen két molekula képződött mennyiségét is, ami továbbá hatással van a HDM enzimek működésére azáltal, hogy nélkülük az enzim nem fejt ki semmilyen tevékenységet, így végső soron összegezhető, hogy az elfogyasztott táplálék mennyiségének függvényében változhat a hisztonokról való metilcsoportok eltávolításának mértéke is (Jiménez-Chillarón és mtsai., 2012).

A másik típusú, jobban ismert hisztonmódosulás a hiszton-acetiláció. Ebben az esetben a hisztonfehérje egyik aminosavára egy acetilcsoport kerül rákapcsolásra, vagy éppen eltávolításra, mint a metiláció folyamán a metilcsoport esetén. Ugyancsak két enzim vesz részt ezen feladatok elvégzésében. Az egyik, amelyik rákapcsolja az acetilcsoportot a hisztonfehérjére, ez a hiszton-acetil-transzferáz enzim (HAT-ként rövidítik), a másik pedig, amelyik lehasítja az acetilcsoportot, ez a hiszton-deacetiláz (HDAC-ként rövidítik) (Di Marcotullio és mtsai., 2011).

Az acetiláció is a hisztonmolekula lizin végződésein történik a hisztonmetilációs folyamatokhoz hasonlóan. Mivel a lizinmolekula pozitívan töltött, így alapállapotban a negatívan töltött DNS-vázhoz fog szorosan közelíteni, kompaktabbá téve a kromatinszerkezetet. A lizinvégek metilációja csökkenti a molekula pozitív töltését, így elérve azt, hogy csökkenjen a kromatinszerkezet kompaktsága is, hozzáférhetővé téve egyes információátíró enzimek számára a gént kódoló DNS-szakaszt (Jalili és mtsai., 2013).

A táplálék-összetevők itt leginkább az utóbbi enzim tevékenységére, vagyis a hisztonon lévő acetilmolekula eltávolítását segítő enzimre képesek valamilyen hatást kifejteni, akadályozva vagy serkentve annak működését. 4 csoportja ismert ezeknek a molekuláknak, amelyeket egyszerűen római számokkal I., II., III. és IV. csoportokba sorolnak. Az első két típusú HDAC enzim működésére a polifenolok és a rövid szénláncú karboxilsavak hatnak, a IV. csoport működése pedig cinkfüggő (Di Marcotullio és mtsai., 2011).

A III. csoportba tartozó HDAC enzimeknek különleges szerepet tulajdonítottak az utóbbi időben. Szirtuinként (SIRT) is ismertté váltak, és úgy tartják, hogy számos degeneratív betegségben töltenek be fontos szabályozó szerepet. Működésükhöz pedig ismét csak egy olyan molekulára van szükség (kofaktorként), amely az energiahordozó táplálék-összetevők biokémiai lebontásakor keletkezik. Ez ebben az esetben a NAD$\pm$-ként ismert nikotinamid-adenin-dinukleotid (Carafa és mtsai., 2012). Ennek értelmében az elfogyasztott táplálék mennyisége, a hisztonmetilációs folyamatokhoz hasonlóan, direkt módon befolyásolja a HDAC működését a NAD$\pm$ kofaktor szerepet betöltő molekulán keresztül.

Az elmúlt évben azt is sikerült bebizonyítani a kutatóknak, hogy a szőlő magjában található rezveratrolmolekula a szirtuinra is hatást gyakorol, gátolva ennek a működését (Venturelli és mtsai., 2013).

A rövid szénláncú karboxilsav pedig nem más, mint a vajsav, amely egyébként a bélben lakó mikroorganizmusok áldásos tevékenységének melléktermékeként is létrejön. Az, hogy mennyi vajsav keletkezik a szervezetben, függ természetesen e bélben lakó mikroorganizmusok számától és az elfogyasztott táplálék fajtájától (pl. a prebiotikumok, tehát az étkezési rostok, amelyek a probiotikus baktériumok táplálékai, kedvezően befolyásolják a bélflórának a hasznosnak tartott baktériumokkal való benépesülését, amelyek a prebiotikumok fogyasztásakor melléktermékként különböző karboxilsavakat képeznek, így a vajsavat is). A vajsavon kívül pedig további befolyásoló összetevők lehetnek a polifenolok, az izotiocianátok, amelyek a mustár és a torma csípős ízéért felelős szerves kénvegyületek és az allilszulfidok, amelyek a hagyma, fokhagyma csípősségéért és illatáért felelős vegyületek. Ugyanakkor azt is fontos megjegyezni, hogy ezen utóbbi anyagok, de főleg a polifenolok, nem biztos, hogy jelen vannak olyan mennyiségben a táplálékban, amely mennyiség képes lenne kiváltani bármilyen fiziológiás hatást. Ezzel ellentétben, a rendszerben szerepet játszó összetevők hiánya mindenképp érzékelődik. Tehát a hiányt, ahogy az élet legtöbb területén, úgy ebben az esetben is hamar észreveszi a szervezet (Jiménez-Chillarón és mtsai., 2012).

Japán kutatók egyszerűen két csoportba osztályoztak néhány táplálék-összetevőt annak függvényében, hogy azok kedvezőtlen, akár káros hatást fejtenek ki a génekre vagy előnyösen, jótékonyan hatnak a gének megnyilvánulására az egészség szempontjából. A következő táblázat a japán kutatók által megállapított két csoportnak a képviselőit szemlélteti. A táplálék-összetevők sokaságánál fogva ez a táblázat csak szemléltető jellegű, és korántsem tartalmazza az összes lehetséges összetevőt. A későbbiekben egyenként is kitérek majd egyes összetevőkre, kibővítve a következő listát.

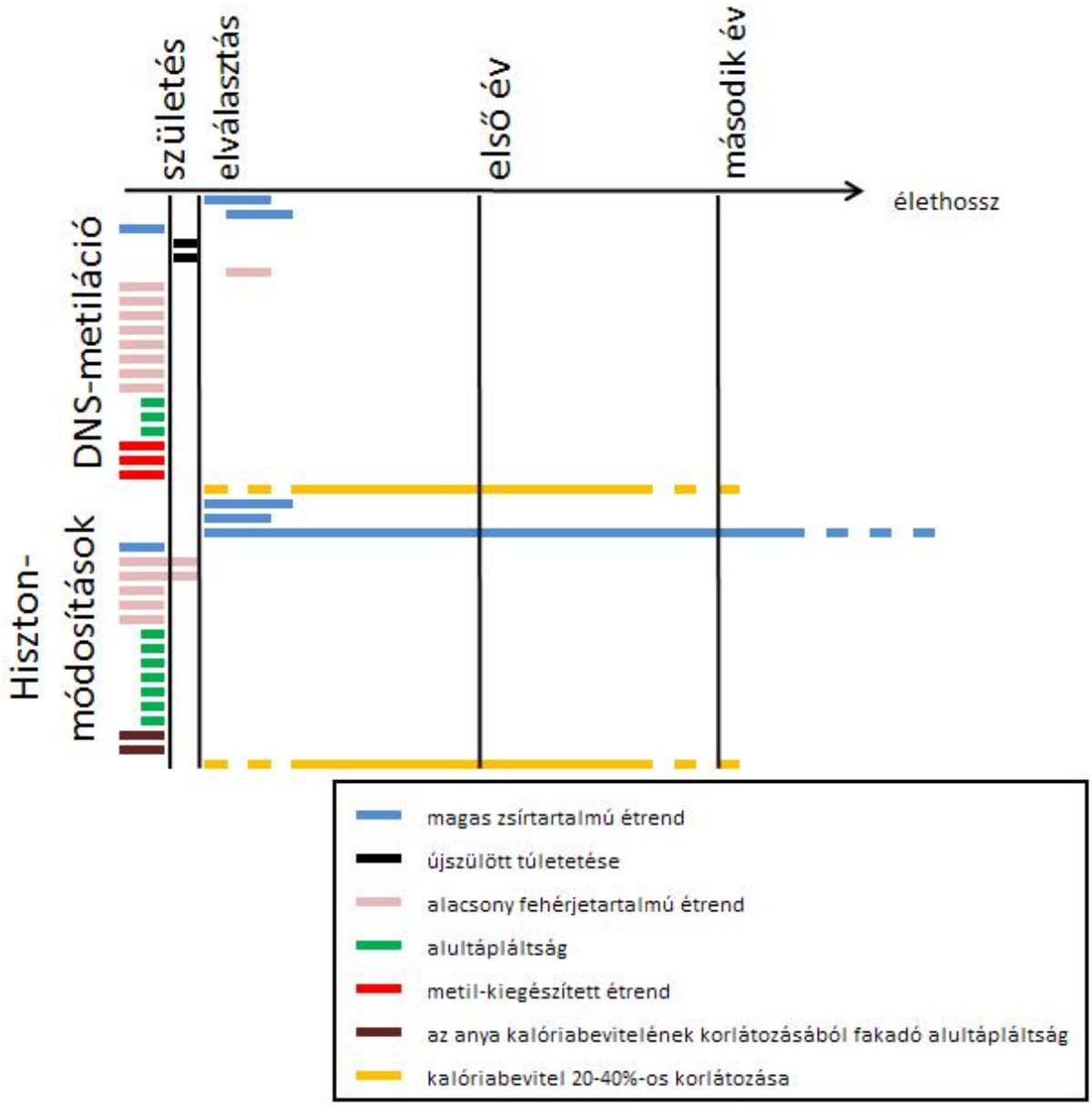
1. táblázat: *A génekre nagy valószínűséggel ható táplálék-összetevők (Tokunaga és mtsai., 2013)*

	Jótékony	**Kedvezőtlen, kerülendő**
Élelmiszer-összetevő	ω-3 zsírsavak Egyszeresen telítetlen zsírsavak Kalcium, magnézium, kálium, vas, cink, réz, szelén, króm, mangán, molibdén, kobalt Q10 koenzim L-karnitin A-, B-, C-, D-, E-, K-vitamin és β-karotén Flavonoidok Bizonyos aminosavak	Finomított szénhidrátok Transzzsírsavak Telített zsírok túlzott mennyiségben Linolénsav túlzott mennyiségben Ólom, higany, arzén, kadmium, fluorid Vas túlzott mennyiségben

Ugyancsak érdekes az a tény is, hogy életünk során különböző mértékben vagyunk kitéve ezeknek az epigenetikai módosító hatásoknak. A legkritikusabb időszakunk tulajdonképpen az anyaméhben van. Ebben a periódusban vagyunk leginkább ráutalva a minket nemzők előéletére és gondviselésére a táplálkozás és az epigenetika szempontjából. Az utóbbi évek kutatásai egyre inkább azt adják a tudtunkra, hogy a felnőttkori egészségi állapotunkra igenis nagy hatással, sőt kritikus hatással van az anyaméhben eltöltött időszak, tehát nem csak a genetikát örököljük a szülőktől, hanem bizonyos epigenetikai, tehát genetikán felüli lenyomatokat is kezdünk megszerezni már a fogantatást követő időszakban.

Spanyol kutatók szerint ez a korszak érintett a legintenzívebben a táplálék-összetevők által befolyásolt epigenetikai változások megjelenésének tekintetében. Az ilyen jellegű kutatásokat általában egereken és patkányokon végzik, mert rövid idő (kb. 2 év) egy teljes élethosszat képesek vele szimulálni. A számos, egereken és patkányokon végzett kutatás kiértékelését egy általuk készített, jól szemléltető ábrán keresztül mutatom be. Jól látható, hogy a legtöbb vizsgált epigenetikai befolyásoló tényező leginkább a születés előtt, az anyaméhben való tartózkodás során fejti ki kedvező vagy kedvezőtlen hatását. Azt is jól mutatja az ábra, hogy a felnőttkori befolyásoló tényezők között a kalóriabevitel mértékének változása (úgy a növelése, mint a csökkenése) és az étrend zsírtartalma (de a zsír összetétele is) hathat befolyásoló tényezőként.

Természetesen ezek a hatások hosszan tartó hatások kell legyenek, amelyek feje tetejére állítják a szervezet homeosztázisát. Egyszerű példa erre az elfogyasztott egyszerű cukrok mennyisége, amelynek hatására megváltozik a glukagon és inzulin hormonok termelése a szervezetben az étvágy és a vércukorszint szabályozásáért. Az emberek esetében úgy tartják, hogy az alap homeosztázis feje tetejére állításához, a kóros állapot előidézéséhez nem elegendő az egyszeri alkalom, hanem a befolyásoló hatás éves szinten kell érje az egyént (rágcsálók esetében ez hetek-hónapokra redukálódik a rövidebb élettartamuk miatt). Az egyszeri állapotok csak pillanatnyi hatásokat idézhetnek elő, mint a cukorszint szabályozása esetén is, azonban a hosszan tartók már megváltoztathatják a rendszer érzékenységét, így apró vagy jelentős, állandó változásokat előidézve. Bár elméletileg visszafordítható jelenségekről van szó, hiszen epigenetikai jelenségek, mégis viszonylag állandósulnak a hosszú távon történő ingerek miatt, és így jelentős mértékben növelik a korral járó megbetegedések megjelenésének esélyét is. Ami talán mégis rövidebb távon hat, sokkal mélyrehatóbb változások előidézve, az az anyaméhben eltöltött időszak alatti külső befolyásoló tényezők hatása, mert ezek a változások (pl. szervi működési zavarok, nem megfelelő metabolizmus kialakulása) maradandó, az egész életen végigkísérő nyomokat hagyhatnak (Jiménez-Chillarón és mtsai., 2012).



4. ábra: *Az epigenetikai változások hatása a különböző életszakaszokban – egereken és patkányokon végzett kísérletek alapján (Jiménez-Chillarón és mtsai., 2012).*

Mint ahogy azt az ábra is mutatja, a születés előtti állapotban sokkal többféle környezeti tényező befolyásolhatja az epigenetikai kódolás létrejöttét. Ugyanakkor a létrejövő kód a legnagyobb lenyomatot az embrionális fejlődés során hagyja, hiszen egy adott embrionális őssejtben létrejött epigenetikai változás, a mitótikus osztódás során továbbadódik az őssejtből keletkező további sejtekbe, így sokkal több sejtet érintve, mint akkor, ha ugyanolyan változások a születés utáni időszakban következnének be (Szarc vel Szic, 2010).