

Epigenetikai mintázatok biomarkerként történő felhasználási lehetőségei a toxikológiában

Czimmerer Zsolt, Csenki-Bakos Zsolt, Urbányi Béla

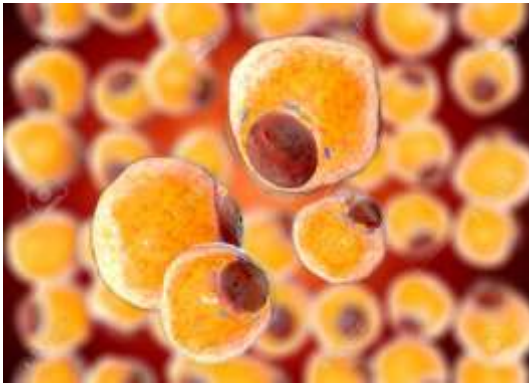
TOX'2017 Tudományos Konferencia

2017.10.12.

Bükkfürdő

A sejtek sokféleségének alapja a génkifejeződés eltérő szabályozása

zsírsejt

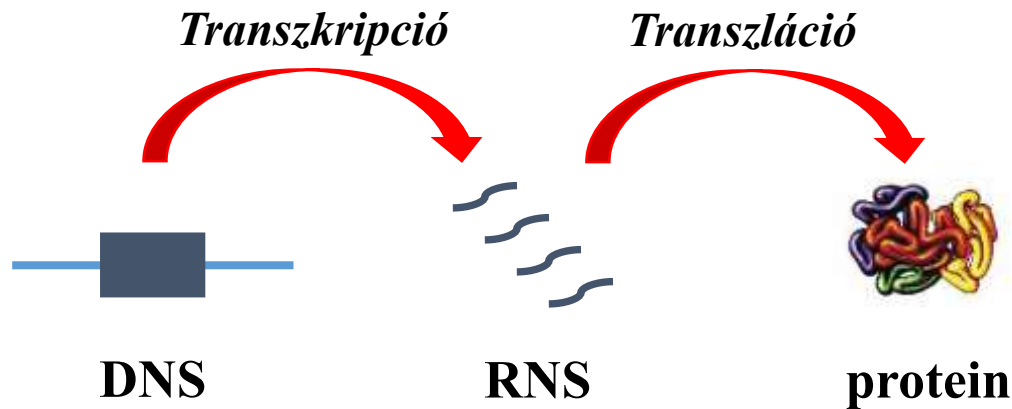


<https://www.123rf.com>

neuron



<https://www.turbosquid.com>

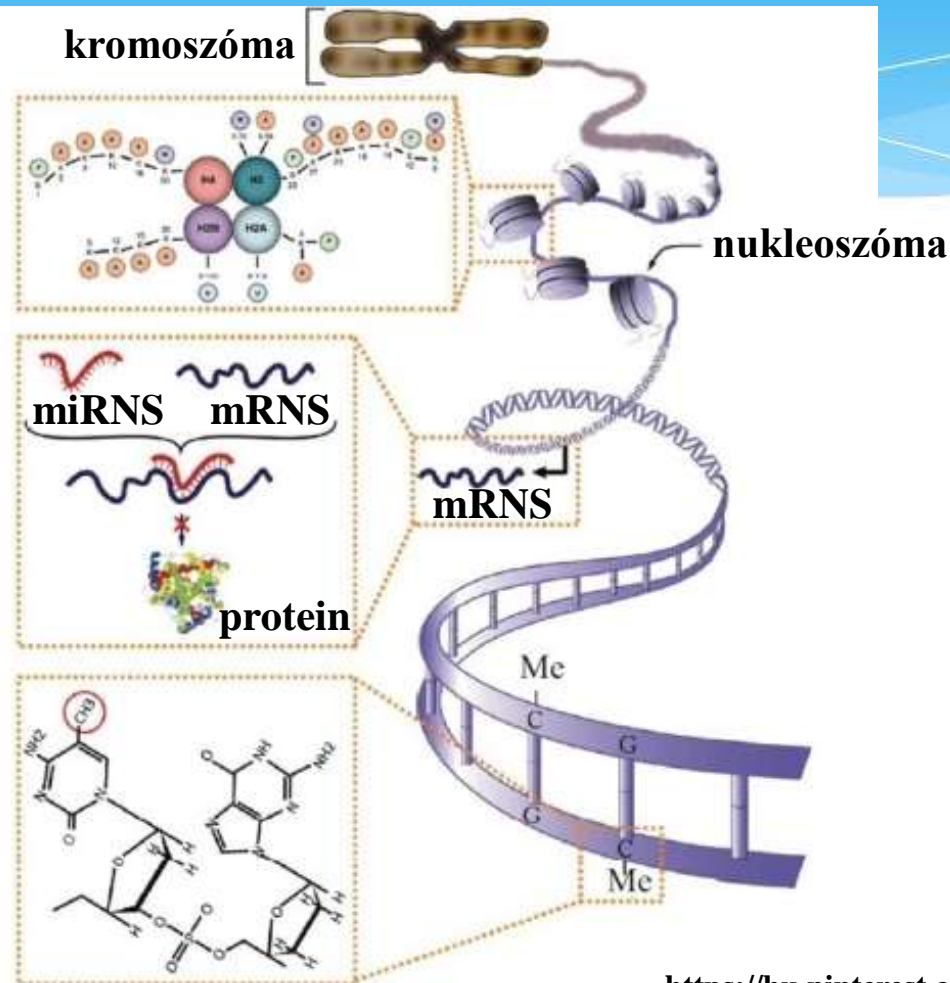


Az epigenetikai szabályozási mechanizmusok típusai

Poszttranszlációs
hisztin módosítás

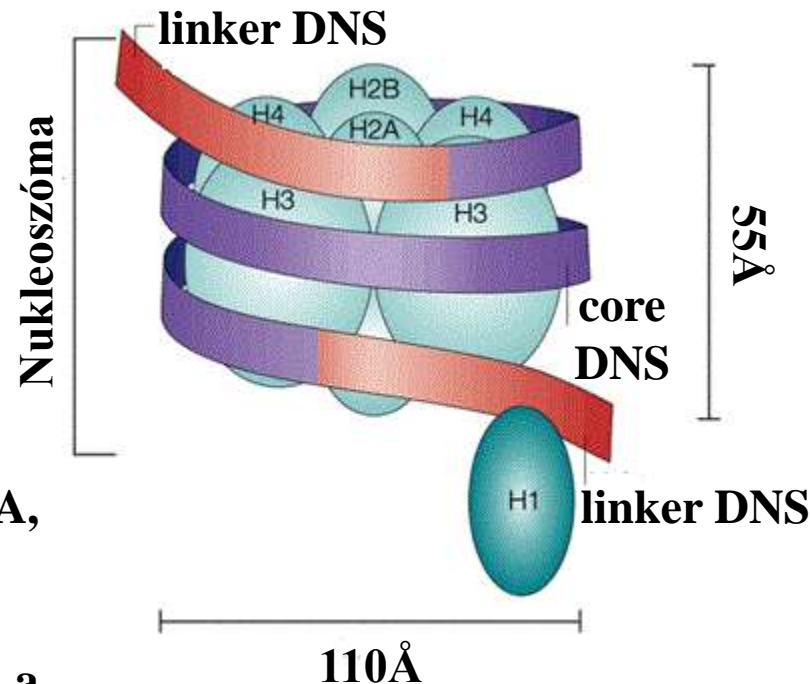
mikroRNS

DNS metiláció



<https://hu.pinterest.com>

A kromatin szerveződésének alapja a nukleoszóma



**Hisztion oktamer: 2 H2A,
2 H2B, 2H3, 2H4**

**H1: összekötő funkció a
nukleoszómák között**

Nature Reviews | Immunology

A kromatin szerkezete

DNS dupla hélix

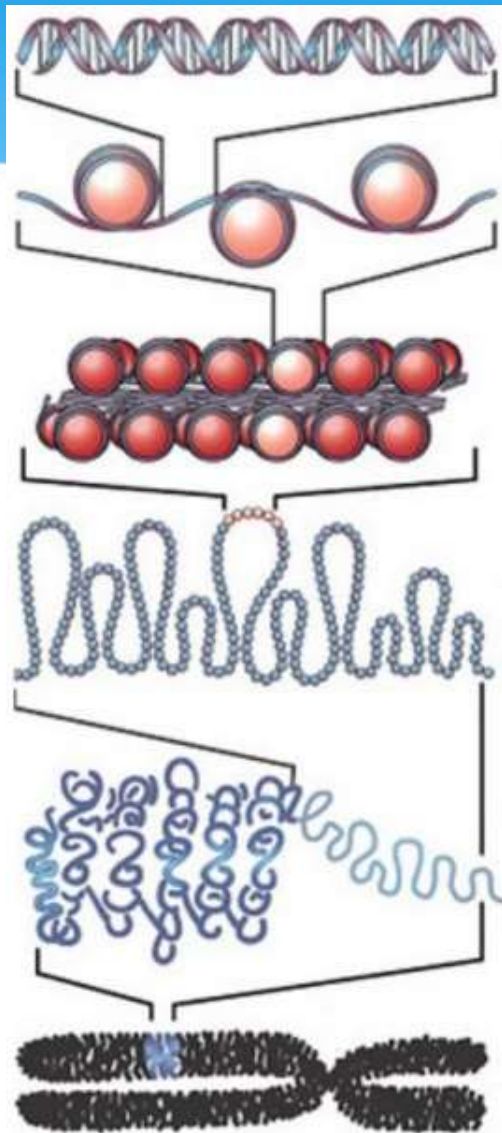
kromatin
gyöngysorszerű
formája

30 nm szolenoid
forma

a kromoszóma
kinyújtott szakasza

a metafázisos
kromatin
összetömörödött
darabja

metafázisos
kromoszóma



eukromatin

heterokromatin

sejtosztódás

interfázis

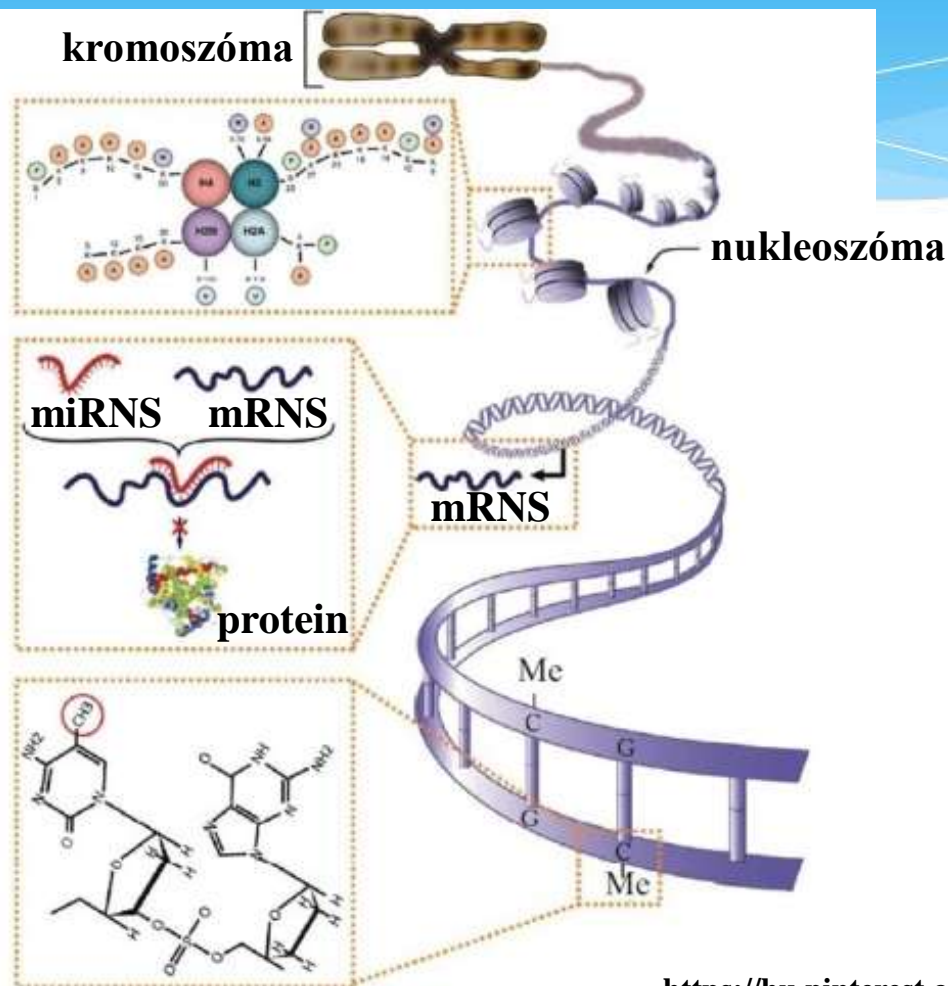
metafázis

Az epigenetikai szabályozási mechanizmusok típusai

Poszttranszlációs
hiszton módosítás

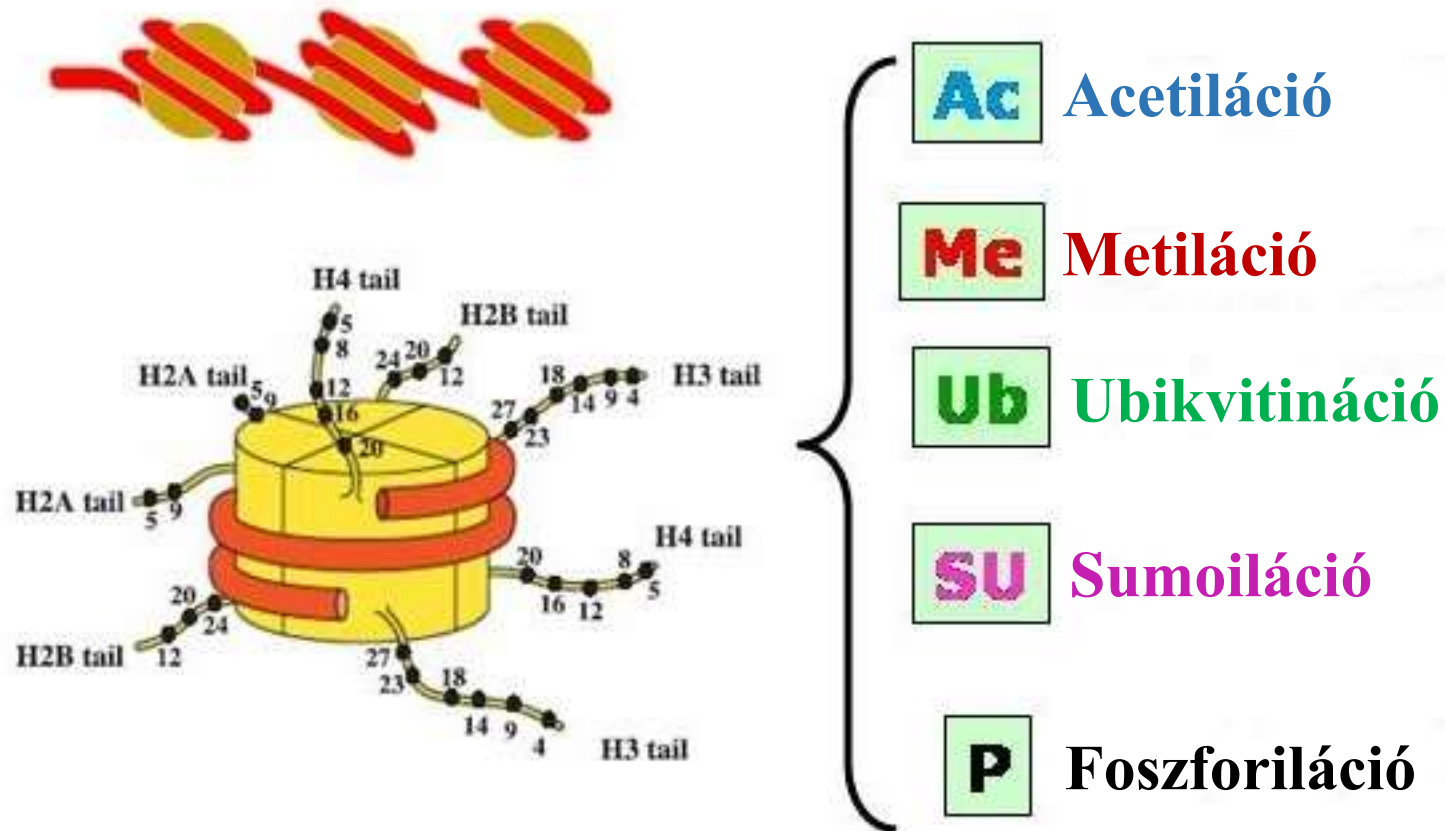
mikroRNS

DNS metiláció



<https://hu.pinterest.com>

Hiszton fehérjék poszttranszlációs módosításai

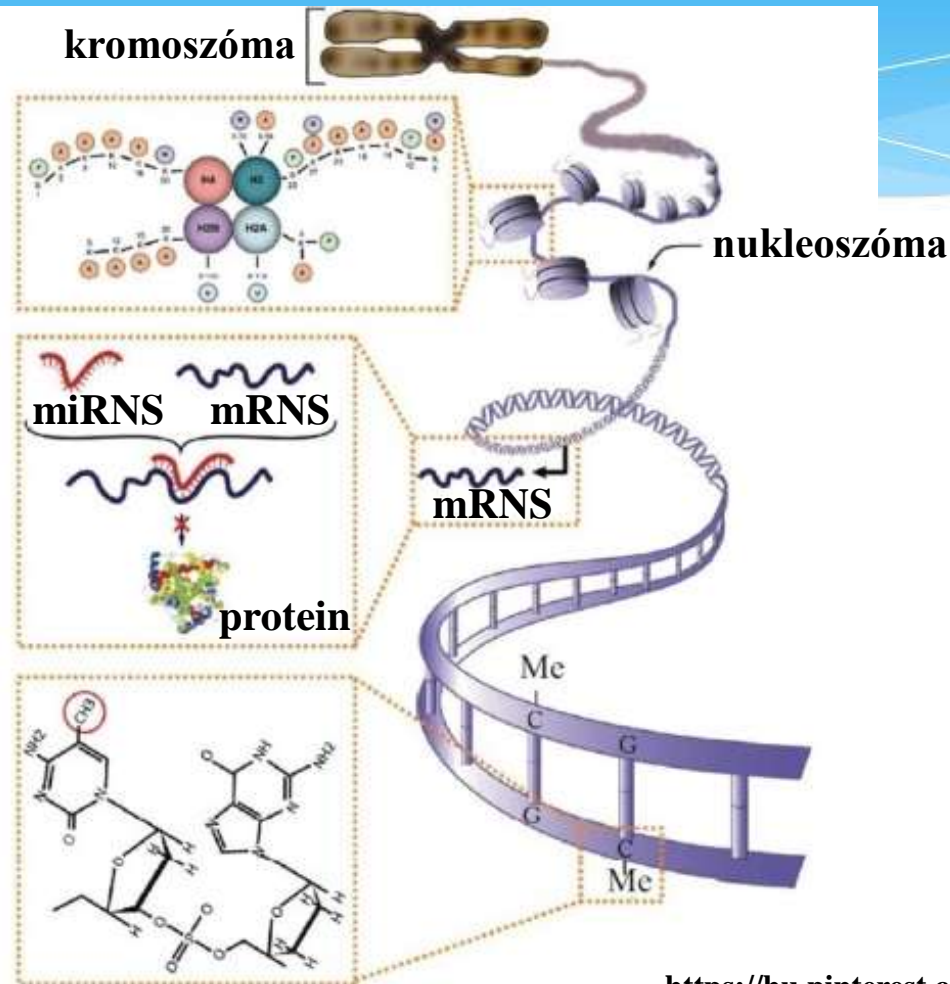


Az epigenetikai szabályozási mechanizmusok típusai

Poszttranszlációs
hiszton módosítás

mikroRNS

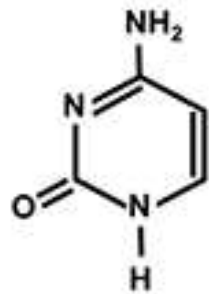
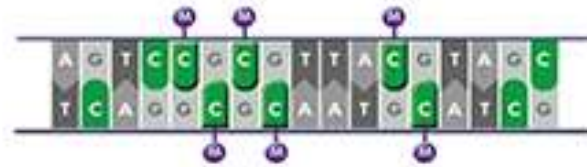
DNS metiláció



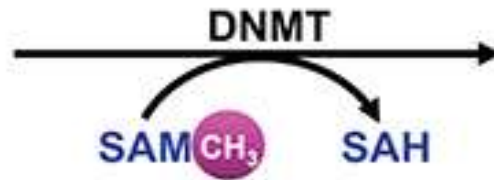
<https://hu.pinterest.com>

DNS metiláció

A GC dinukleotidok (CpG szigetek) citozinjának metilációja.



citozin

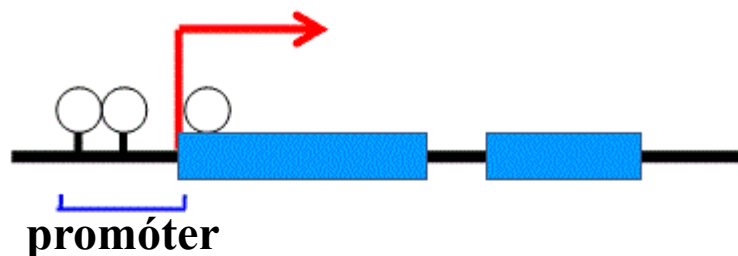


5'metil-citozin

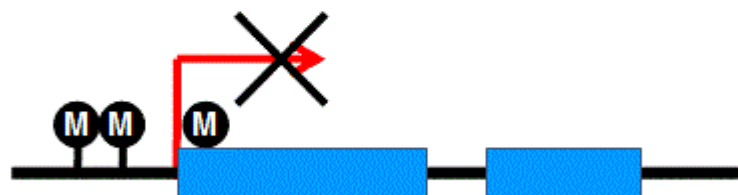
DNMT: DNS metiltranszferáz

DNS metiláció hatása az aktív transzkripcióra

Aktív transzkripció lehetséges:



DNS metiláció által gátolt transzkripció:



● metilált CpG sziget

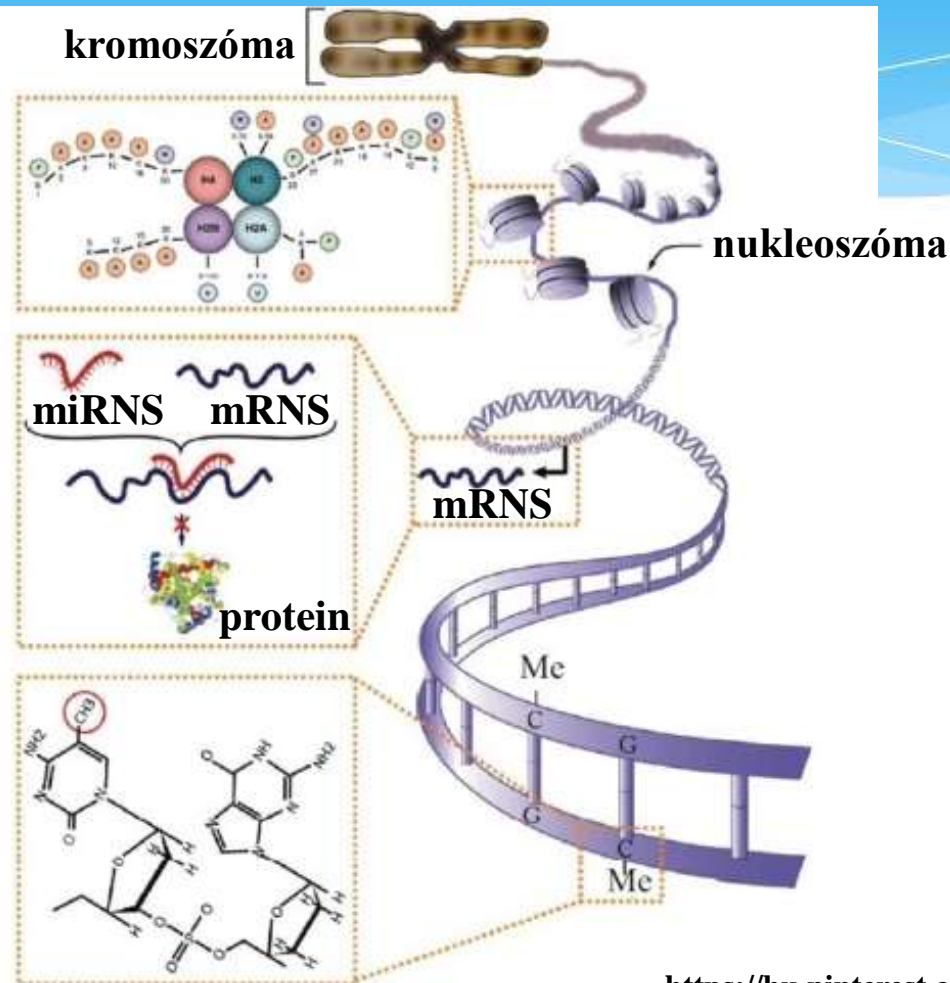
○ metilálatlan CpG sziget

Az epigenetikai szabályozási mechanizmusok típusai

Poszttranszlációs
hiszton módosítás

mikroRNS

DNS metiláció



<https://hu.pinterest.com>

A mikroRNS molekulákról általában

mRNS molekulák
lebontásának kiváltása

mikroRNS előalak → érett mikroRNS



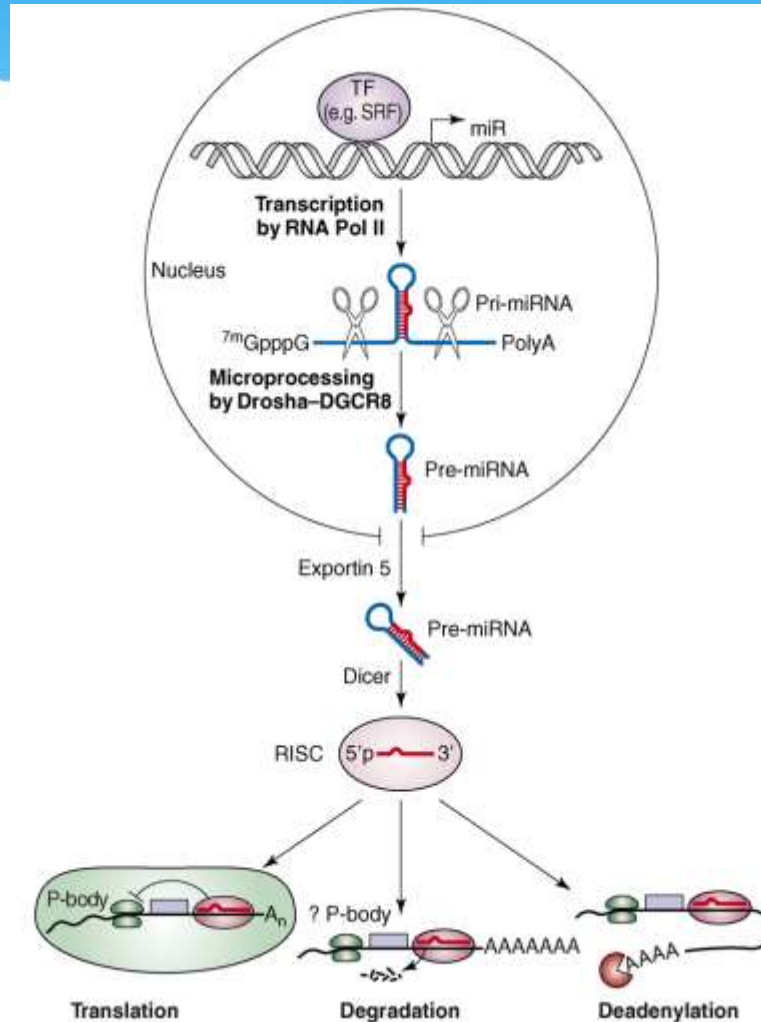
7mG ——— AAA

7mG ——— AAA

fehérje szintézis gátlása

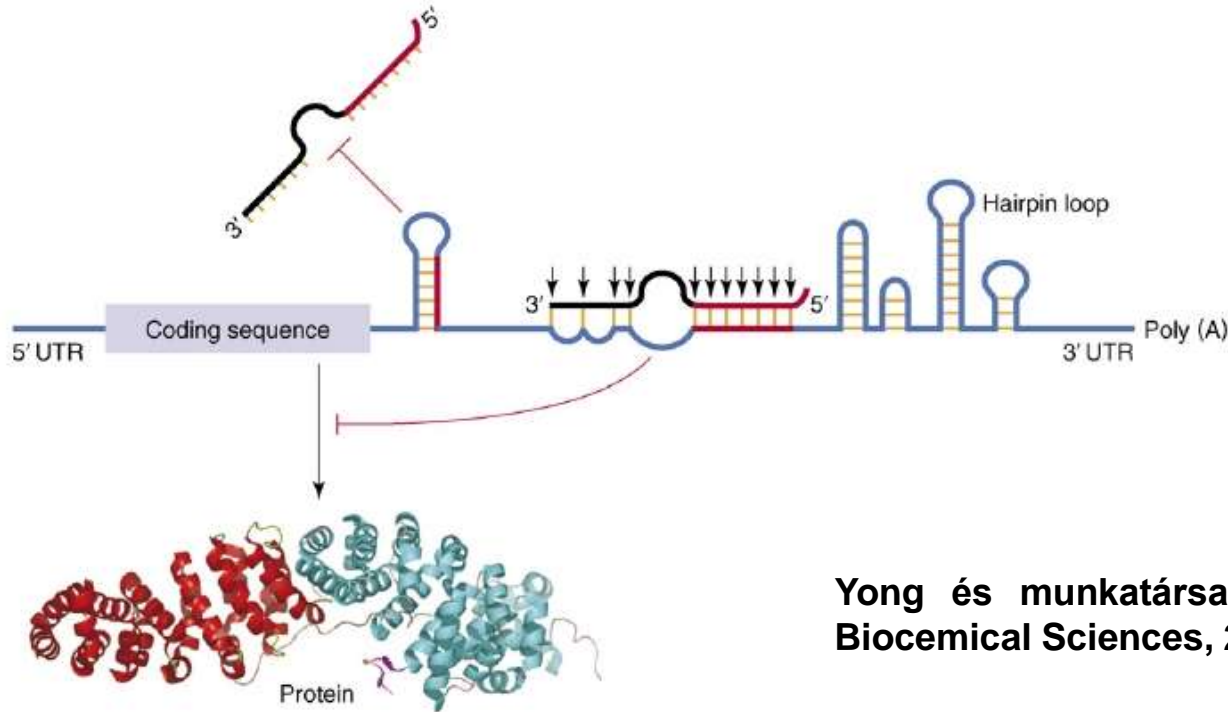
Miska Current Opinion in Genetics & Development 2005 15:
563-568

A mikroRNS-ek bioszintézise, érése és funkciója



Yong Zhao és munkatársai:
TRENDS in Biocemical Sciences,
2007 4:189-197

A mikroRNS-mRNS kölcsönhatás molekuláris alapjai



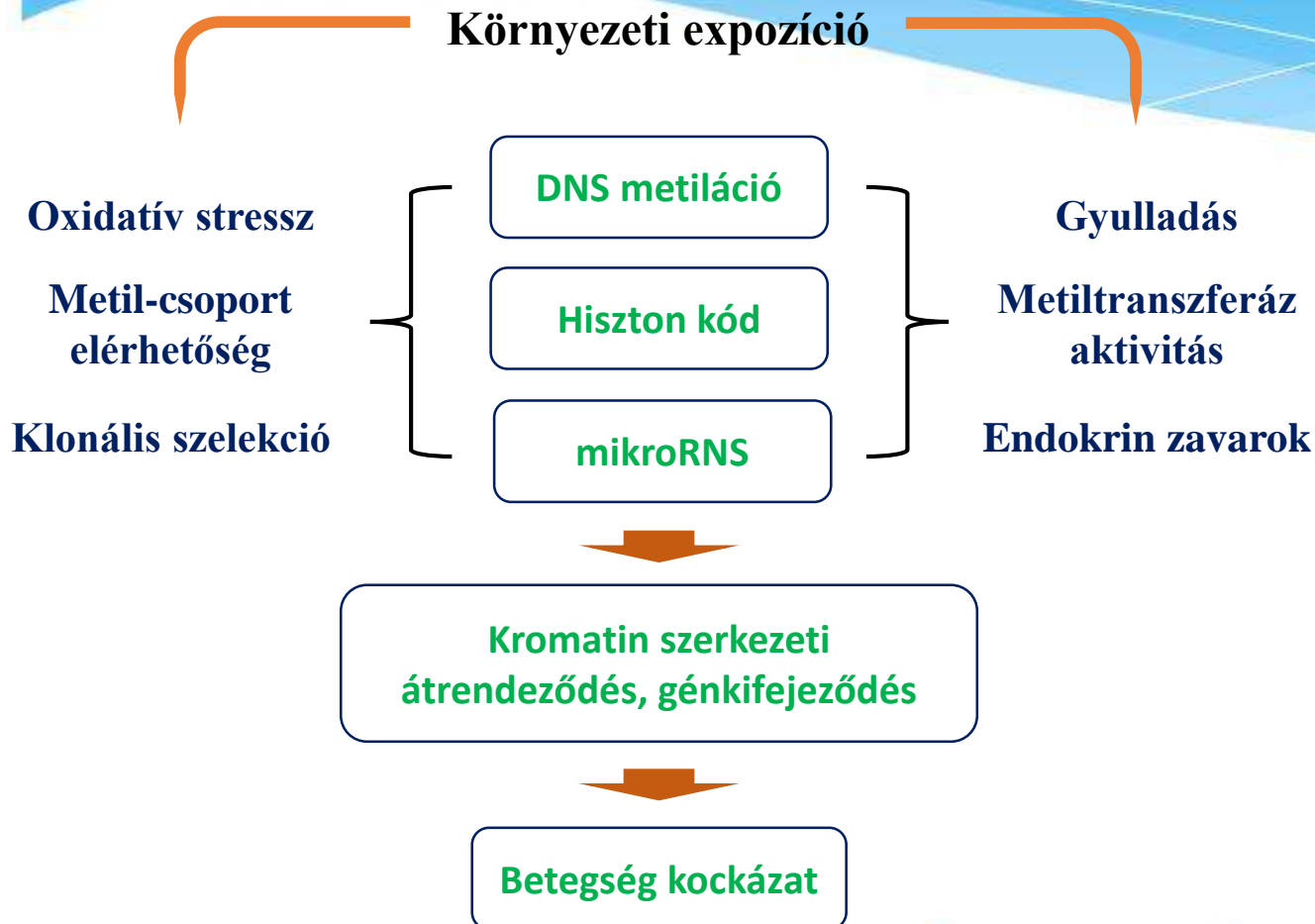
Yong és munkatársai: *TRENDS in Biocemical Sciences*, 2007 4:189-197

```

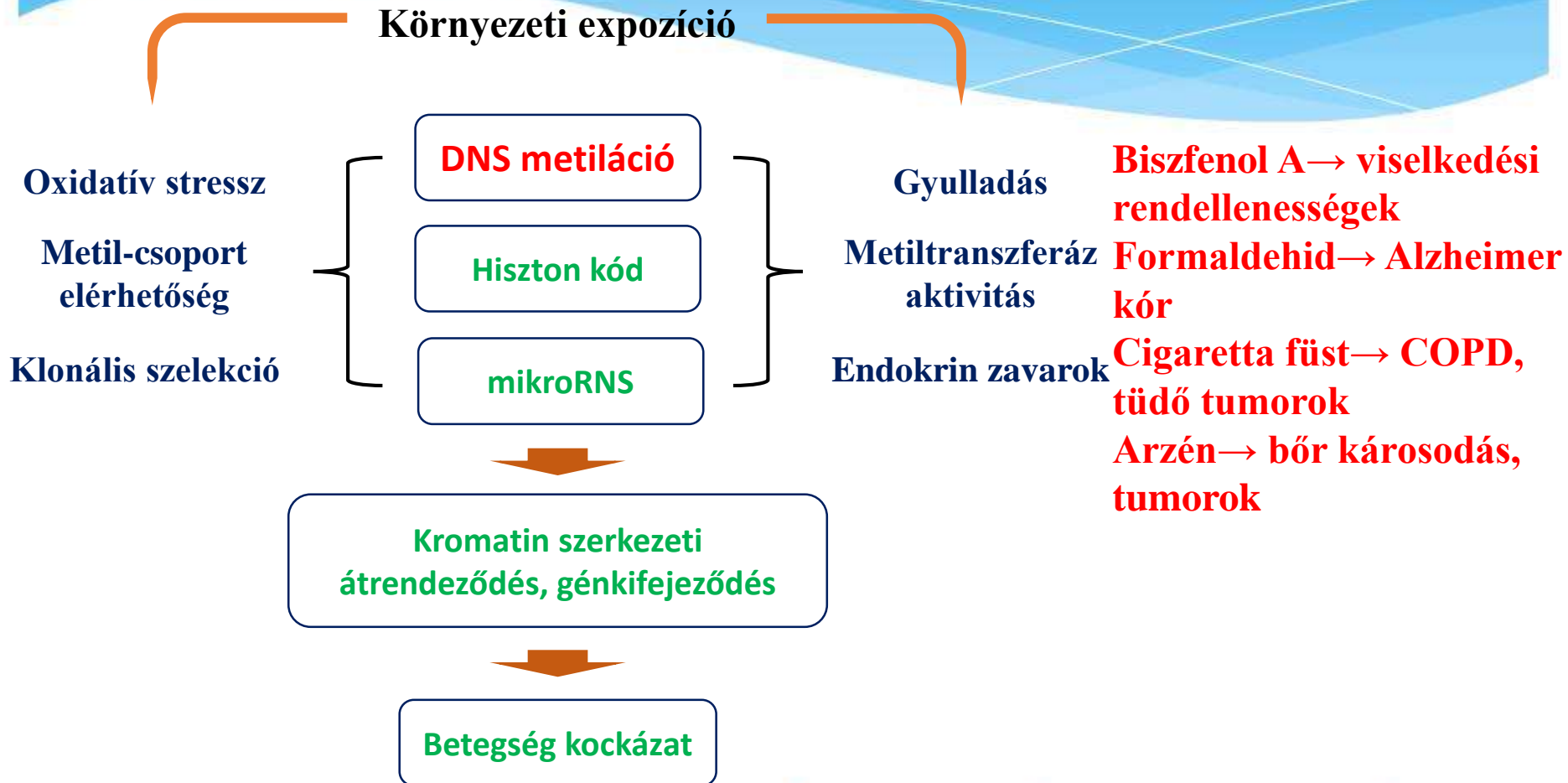
3' uuGUCGU-GUUUGAUGAUGGAGA 5' hsa-let-7i
  || | : : : || || ||
6:5' gcCAACGUUCGAUUCUACCUCa 3' HMGA2
    
```

www.microrna.org

Az epigenetikai szabályozás toxikológiai vonatkozásai



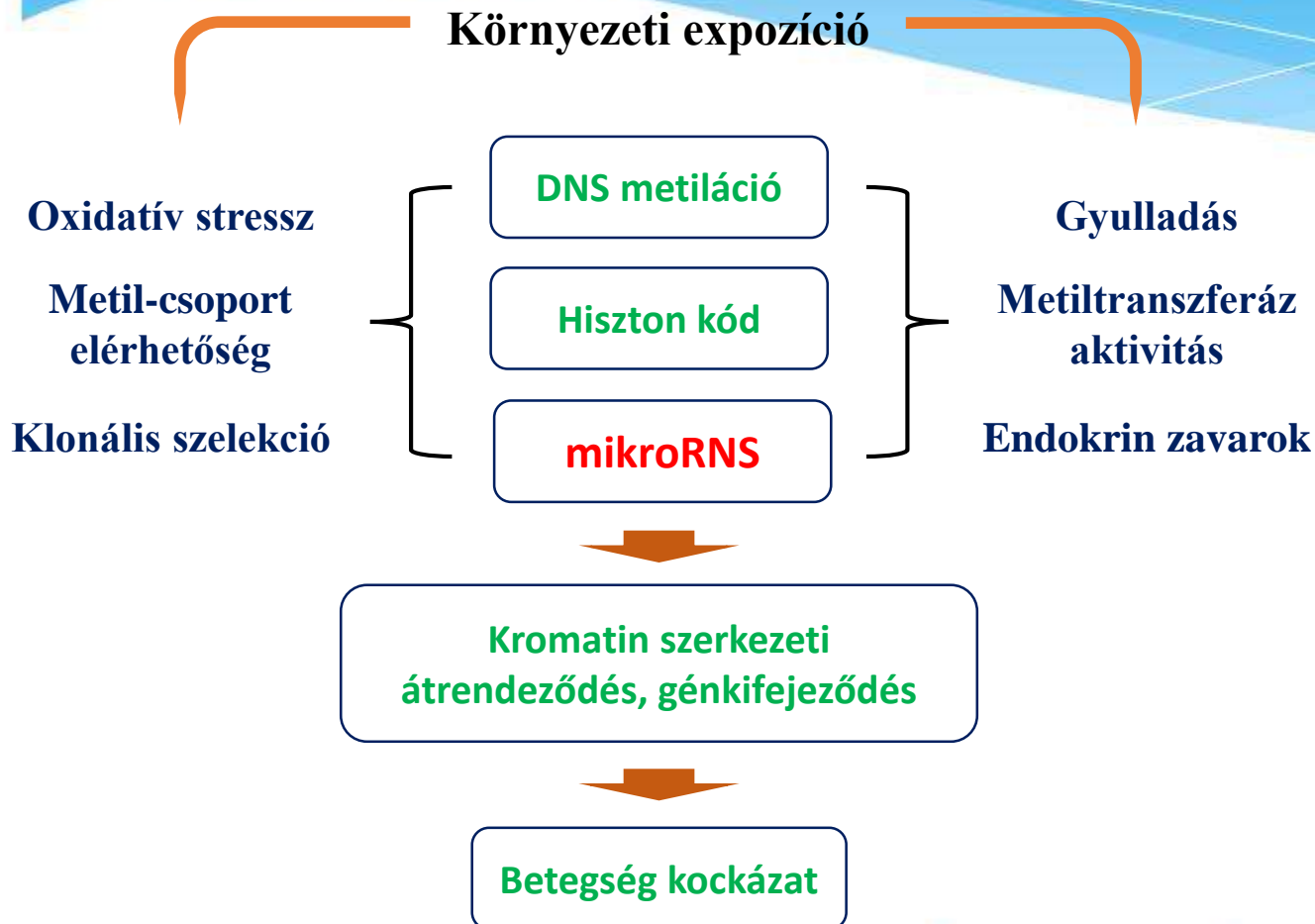
Az epigenetikai szabályozás toxikológiai vonatkozásai



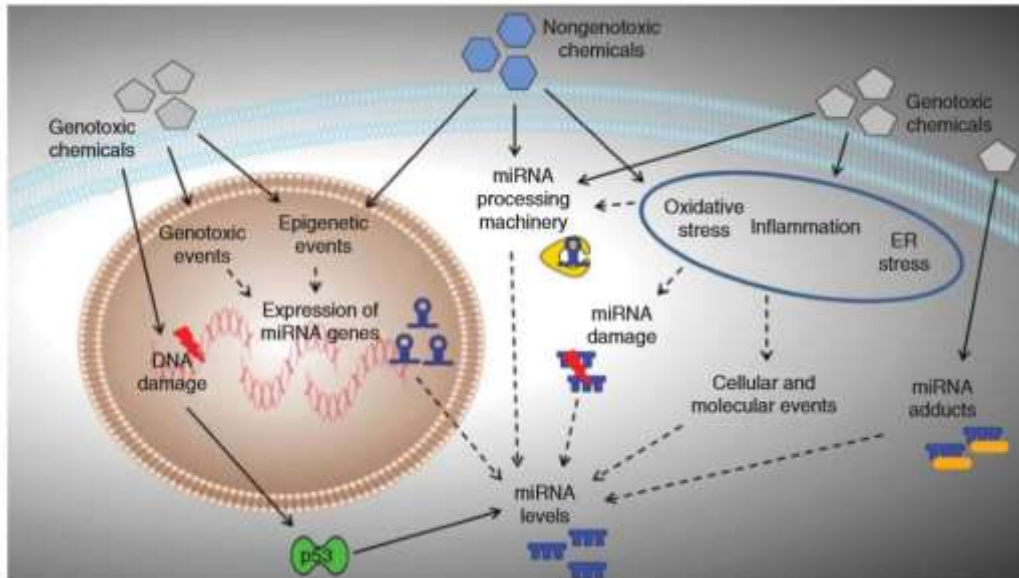
Az epigenetikai szabályozás toxikológiai vonatkozásai



Az epigenetikai szabályozás toxikológiai vonatkozásai



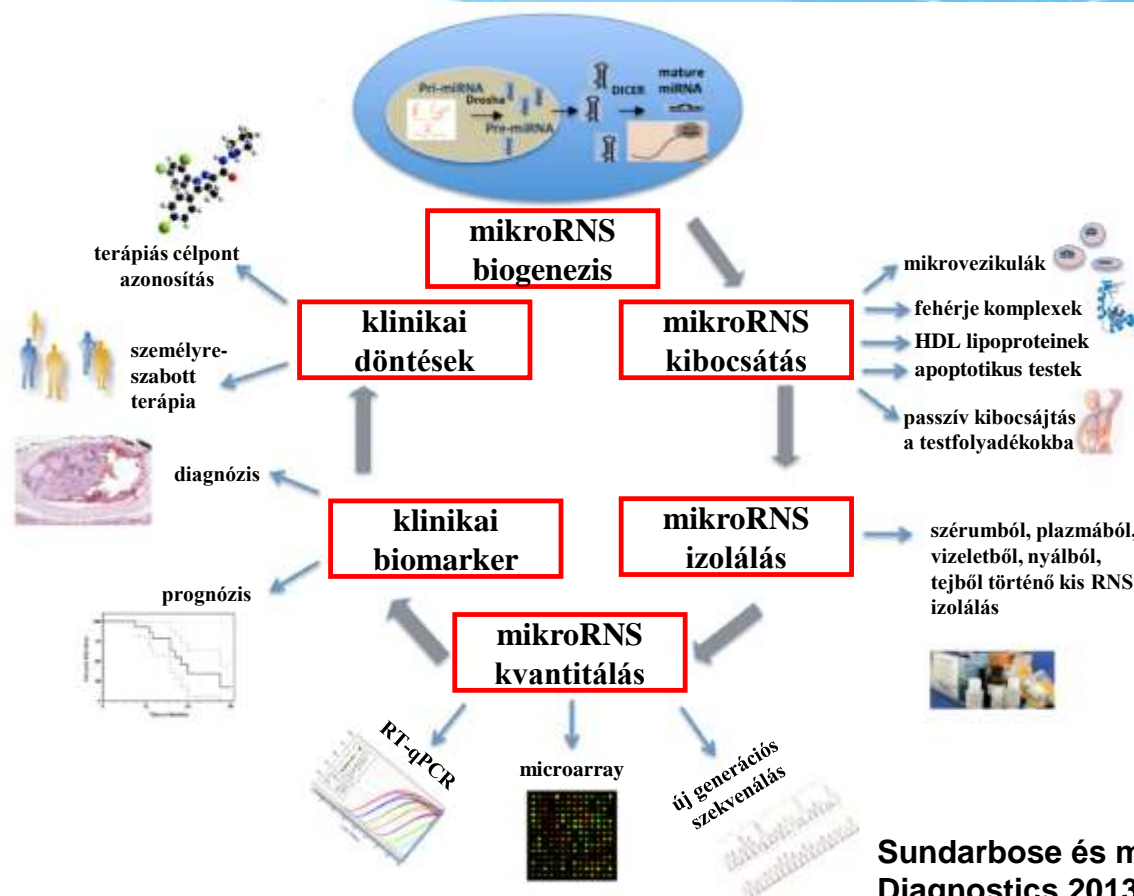
Toxin-indukált mikroRNS kifejeződés/funkció megváltozásának potenciális mechanizmusai



Marrone és munkatársai: Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 10:10

1. **Benzopirén: miR-34c ↑ (bronchiális epithél sejtek); korreláció a p53 mutációk megjelenésével**
2. **Formaldehid: módosult miR-26b, miR-29a, miR-142-3p, miR-145, miR-152 and miR-203 kifejeződése (nazális epithélium); kapcsolat a nazális epitheliális karcinómával**
3. **Arzén: miR-134, miR-138, miR-155, miR-181d, miR-205, miR-373, and let-7 ↓; KRAS és RAS proto-onkogének ↑**
4. **Aflatoxin B1: miR-33a ↑ (máj); ABCB11 és ATP8B1 ↓ (cholestatikus májkárosodás)**

MikroRNS-ek biomarkerként történő alkalmazása lehetőségei a klinikumban/toxikológiában



Sundarbose és munkatársai:
Diagnostics 2013, 3, 84-104

A mikroRNS kifejeződés vizsgálati lehetőségei kis RNS szekvenálás segítségével



<http://www.genetica.hu>

RNS izolálás



kis RNS-könyvtár készítés

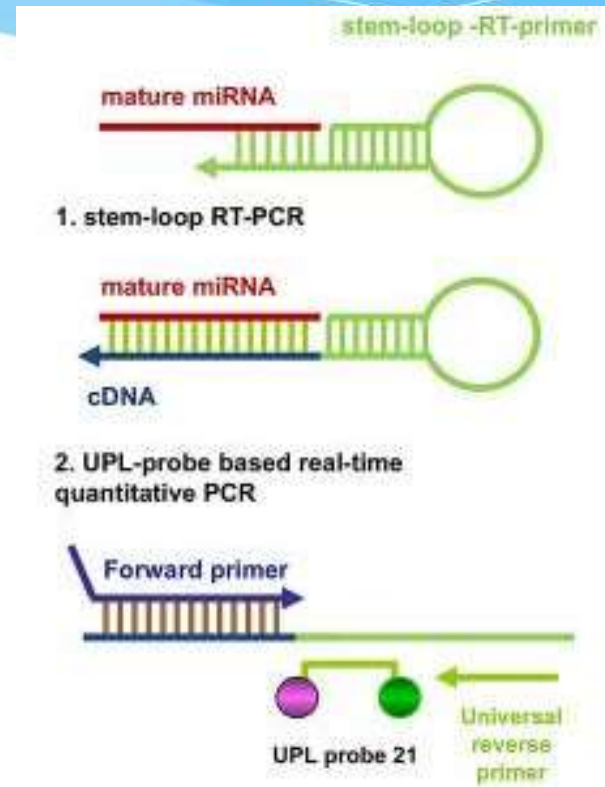


új-generációs szekvenálás



Szekvencia illesztés és bioinformatikai analízis

A mikroRNS kifejeződés vizsgálati lehetőségei stem-loop RT-qPCR alkalmazásával



Új kockázatkezelési modellrendszer fejlesztése a víz- és élelmiszerbiztonság növelése érdekében haltermékvonalon (NVKP16_08B40124)

Konzorcium vezetője: Wessling Hungary Kft.

Konzorciumi tagok: Szent István Egyetem

SKC Consulting Kft.

The Fishmarket Halkereskedelmi Kft.



MikroRNS-ek, mint potenciális élelmiszerbiztonsági markerek az édesvízi haltenyésztésben?

Problémafelvetés:

Felszíni vizek
szennyezése



Mikroszennyezők
akkumulációja a
halakban



Potenciális humán
egészségkárosító
hatás

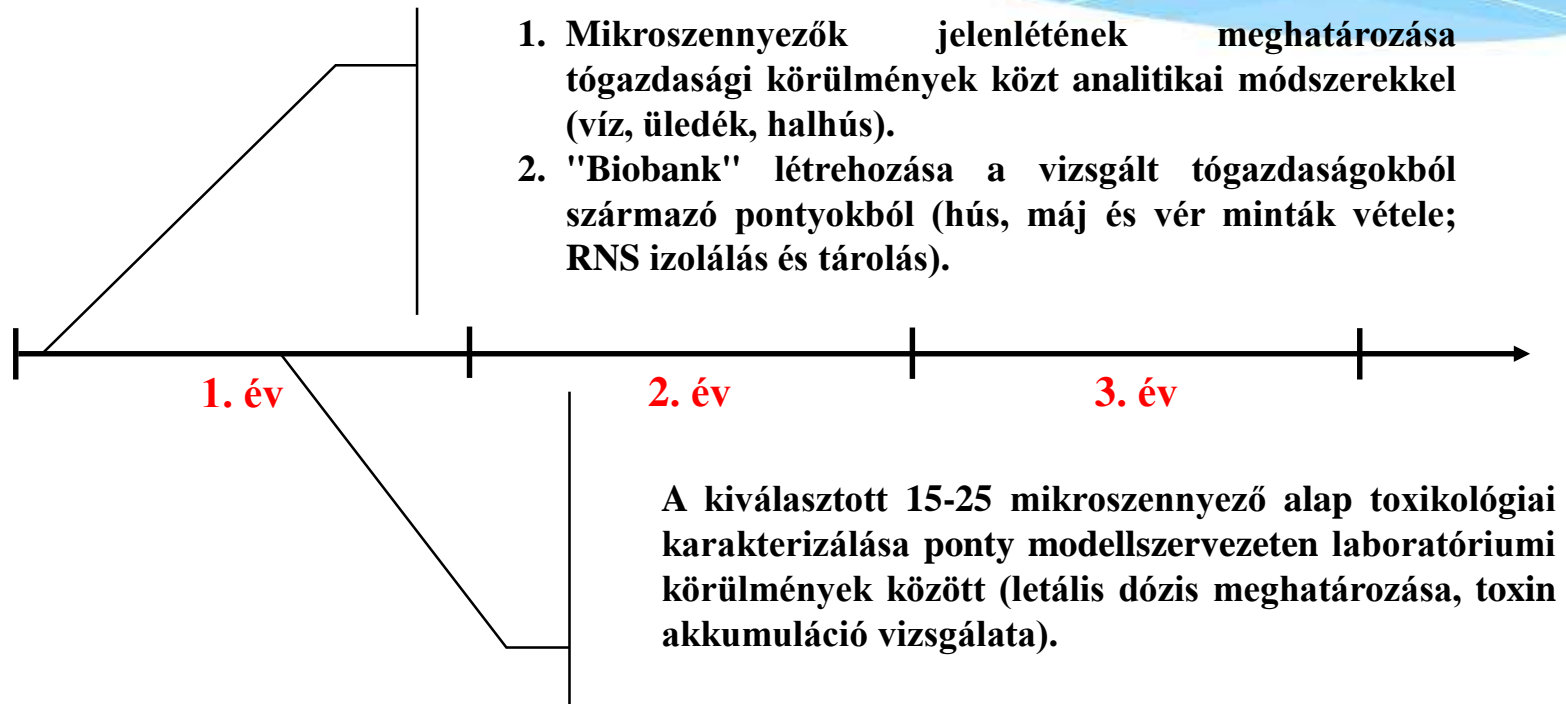
Ponty, mint modellszervezet

- **Nagy gazdasági jelentőség.**
- **Elfogadott toxikológiai modellszervezet.**
- **Teljes genom szekvenciája ismert.**

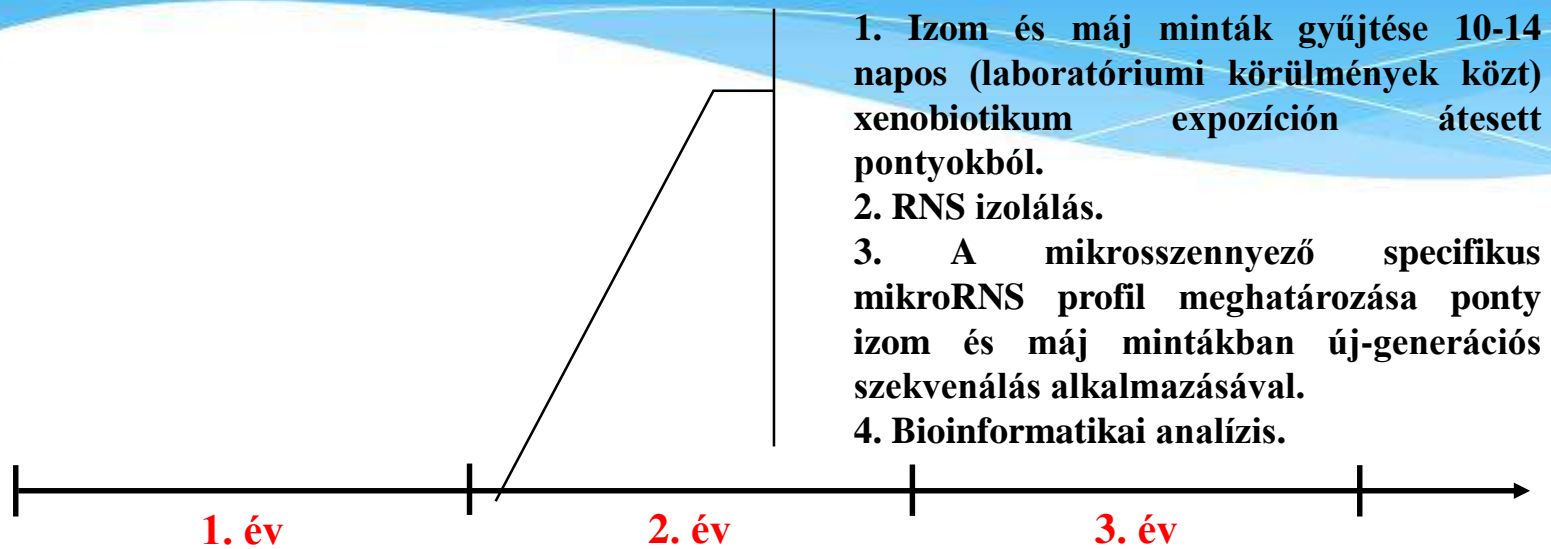


(Fotó: Béres Tibor)

Az élelmiszerbiztonsági markerek azonosításának folyamata (1. év)

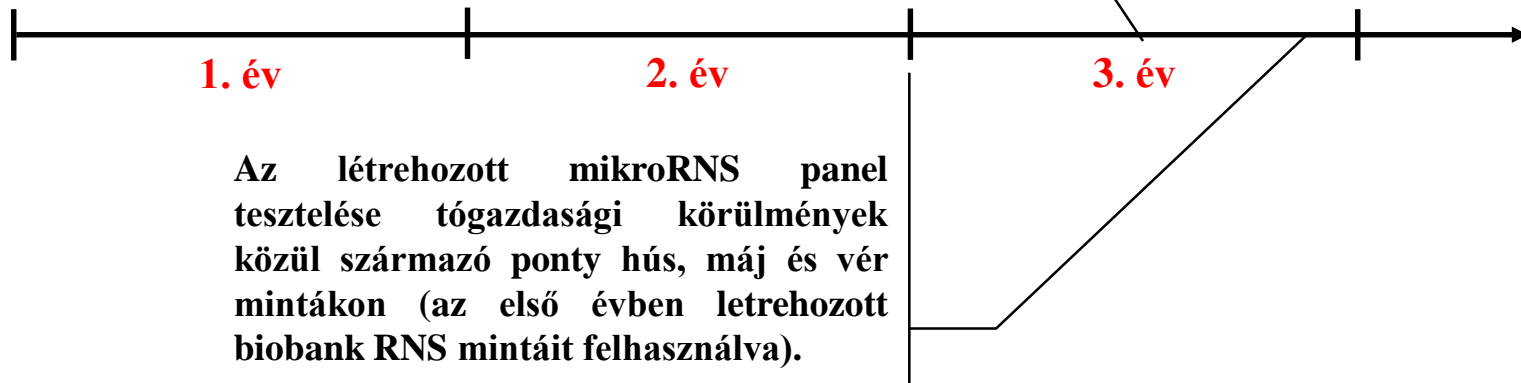


Az élelmiszerbiztonsági markerek azonosításának folyamata (2. év)



Az élelmiszerbiztonsági markerek azonosításának folyamata (3. év)

1. A mikroszenyező specifikus mikroRNS-ek további vizsgálata laboratóriumi körülmények között ponty izomban, májban és teljes vérben stem-loop RT-qPCR alkalmazásával (validálás, koncentráció és idő függés vizsgálata).
2. A mikroRNS expressziós eredmények alapján egy mikroszenyező specifikus mikroRNS panel kiválasztása matematikai modellek alkalmazásával, melyek a potenciális élelmiszer biztonsági markerként szolgálhatnak.



Összefoglalás

- Az epigenetikai szabályozási mechanizmusok egyaránt kulcsszerepet játszanak a normál fiziológiás és patológiás folyamatok szabályozásában.
- A különböző környezeti mikroszennyezők és xenobiotikumok jelentős mértékben módosíthatják a sejtek epigenetikai mintázatát.
- Egyes epigenetikai mintázatok (pl. mikroRNS profil) biomarkerként szolgálhatnak a klinikumban és a toxikológiában.
- A 2017-2019 időszakban a SZIE Halgazdálkodási Tanszék egyik kiemelt célja potenciális élelmiszerbiztonsági markerként alkalmazható mikroRNS kifejeződési mintázatok azonosítása ponty húspan, májban és vérben.

Köszönöm a figyelmet!