

## STRESZCZENIE

Lata 60. XX wieku odznaczyły się przełomowymi dokonaniem naukowymi. Po raz pierwszy wyizolowano informacyjny RNA oraz rozszyfrowano kod genetyczny, co zainicjowało rozwój biologii molekularnej. Pierwszy spacer człowieka na Księżycu rozpoczął nową erę w nauce o kosmosie. Po 60 latach od tamtych wydarzeń, możemy połączyć wiedzę z obu dziedzin w celu pełniejszego zrozumienia zmian zachodzących w organizmie w przestrzeni kosmicznej. Z tej okazji wspominamy narodziny epigenetyki – nauki o zmianach funkcji genów, które nie wynikają ze zmian w sekwencji DNA, lecz są związane ze środowiskiem. Podsumujemy wyniki badania NASA z udziałem bliźniąt jednojajowych, ukazującego wpływ długoterminowej misji kosmicznej na organizm człowieka. Przedstawiamy rolę stresu oksydacyjnego, którego wzrost zaobserwowano w przestrzeni kosmicznej, a który leży u podstaw licznych chorób i procesu starzenia się. Badania zmian epigenetycznych na Ziemi i w kosmosie mogą pomóc nam lepiej zrozumieć rolę czynników środowiska w procesach chorobotwórczych.

## WPROWADZENIE

Rok 1961 zapisał się w historii wyjątkowymi dokonaniem naukowymi. 13 maja w czasopiśmie *Nature* ukazały się dwa artykuły, dotyczące pierwszej izolacji informacyjnego RNA (ang. *messenger ribonucleic acid*, mRNA), stanowiącego produkt pośredni pomiędzy genem a białkiem [1,2]. Zaledwie dwa tygodnie później, 27 maja, poznano pierwszą literę kodu genetycznego, fenyloalaninę [3]. Odkrycia te pozwoliły zrozumieć w jaki sposób kodowana i przetwarzana jest informacja genetyczna, powodując tym samym dynamiczny rozwój biologii molekularnej. Przełomowe dokonania 1961 roku dotyczyły nie tylko kwasów nukleinowych. 12 kwietnia w przestrzeni kosmicznej znalazł się pierwszy człowiek, Jurij Gagarin. Osiem lat później, w 1969 roku, Neil Armstrong odbył pierwszy spacer na Księżycu, wypowiadając słynne zdanie: *To mały krok dla człowieka, ale wielki skok dla ludzkości*. Rozpoczęła się era zdobywania i poznawania kosmosu, motywowana przede wszystkim naturalną ciekawością człowieka i pragnieniem poznawania otaczającej go rzeczywistości. Czynniki środowiskowe w przestrzeni kosmicznej znacznie różnią się od warunków ziemskich, co rodzi pytania dotyczące ich wpływu na organizmy żywe. W poszukiwaniu odpowiedzi, na Międzynarodowej Stacji Kosmicznej (ang. *International Space Station*, ISS) od ponad dwudziestu lat przeprowadzane są różnorodne badania naukowe. Ponieważ w niedalekiej przyszłości podróże kosmiczne mają stać się bardziej powszechne, konieczne są szczegółowe badania wpływu długoterminowych misji kosmicznych na organizm człowieka. Badania te przeprowadza się obecnie m. in. za pomocą technik biologii molekularnej, umożliwiających szczegółową analizę kwasów nukleinowych i białek, ale nie tylko. Przełomowe dokonania 1961 roku zainicjowały rozwój zarówno w zakresie biologii molekularnej jak i w nauce o kosmosie, dzięki czemu dziś, po 60 latach od tamtych wydarzeń, możemy połączyć wiedzę i zdobyte techniki z obu dziedzin, aby analizować i rozumieć zmiany na poziomie molekularnym, zachodzące na skutek przebywania organizmów w przestrzeni kosmicznej.

## GENY KONTRA ŚRODOWISKO

Rozwój organizmów fascynował badaczy od czasów starożytnych. Arystoteles zakładał, iż zarodek rozwija się z jednolitego, niezróżnicowanego materiału pod wpływem jakiegoś czynnika kształtującego. Odmienny pogląd głosili zwolennicy preformacji, zgodnie z którą w każdym plemniku (według animalkulistów) lub komórce jajowej (według owulistów) znajduje się w pełni uformowany organizm w miniaturowej formie, zaś jego rozwój polega na powiększaniu rozmiarów. W XVIII wieku Caspar Friedrich Wolff opracował koncepcję epigenety, wywodzącej się z myśli Arystotelesa. Na podstawie obserwacji kurzych embrionów niemiecki uczony wywnioskował, iż w trakcie embriogenezy po-

Emilia A. Korczmar<sup>1</sup>,

dr Agnieszka Belter<sup>2</sup>✉,

prof. dr hab. Mirosława Z. Naskręt-Barciszewska<sup>2</sup>,

prof. dr hab. Stefan Jurga<sup>3</sup>,

prof. dr hab. Jan Barciszewski<sup>2,3</sup>✉

<sup>1</sup>Wydział Biotechnologii Uniwersytetu Wrocławskiego

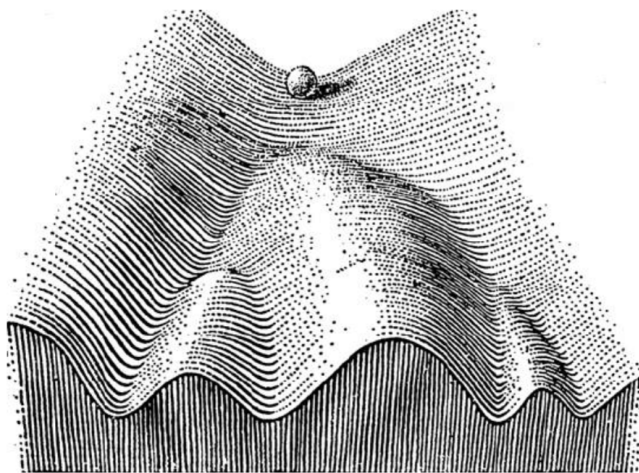
<sup>2</sup>Instytut Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk, Poznań,

<sup>3</sup>Centrum NanoBioMedyczne, Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, Poznań

[https://doi.org/10.18388/pb.2021\\_437](https://doi.org/10.18388/pb.2021_437)

✉ autor korespondujący: belter@ibch.poznan.pl, Jan.Barciszewski@ibch.poznan.pl

Słowa kluczowe: epigenetyka, kwasy nukleinowe, loty w kosmos

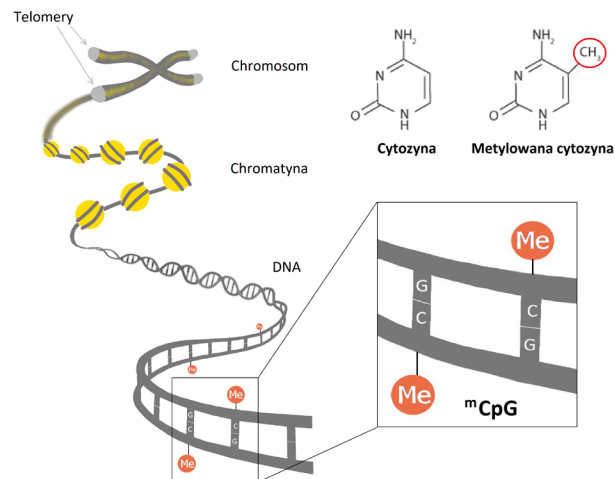


**Rycina 1.** Epigenetyczny krajobraz ilustrujący różne ścieżki rozwojowe komórek organizmu, zaproponowany przez Conrada H. Waddingtona w 1940 roku [8]. Kula symbolizuje pojedynczy genotyp, który w zależności od środowiska, może wybrać różne ścieżki prowadzące do powstania jednego z wielu fenotypów. Zjawisko to jest doskonale widoczne u bliźniąt jednojajowych, które pomimo identycznego zestawu genów, wykazują różnice fenotypowe.

wstają i rozwijają się nowe struktury i narządy [4]. Zwolennikiem epigenetyki był m. in. Jędrzej Śniadecki, polski badacz przełomu XVIII i XIX wieku, który dostrzegł istotny wpływ warunków środowiska na zmienność cech organizmów [5]. Zjawisko epigenetyki popierał również francuski przyrodnik Jean Baptiste de Lamarck, twórca wczesnej koncepcji ewolucji zwanej *lamarckizmem*, według której cechy nabyte w ciągu życia podlegają dziedziczeniu. Choć propozycja ta została wyparta przez teorię ewolucji Karola Darwina, założenia lamarckizmu rozważane w kontekście epigenetyki nabrały nowego, szerszego znaczenia.

Termin epigenetyka, będący połączeniem wyrazów *epi* (gr. zewnętrzny, położony nad czymś) oraz *genetyka*, został wprowadzony w 1942 roku przez Conrada Hala Waddingtona, brytyjskiego genetyka i embriologa [6]. Pierwotnie definicja epigenetyki odnosiła się do wszystkich komórkowych szlaków modulujących translację genotypu do określonego fenotypu (Ryc. 1). Rozwój genetyki w kolejnych latach spowodował zawężenie powyższej definicji. Obecnie przyjmuje się, iż epigenetyka to nauka o zmianach funkcji genów, które nie wynikają ze zmian w sekwencji DNA [7]. Różnorodne czynniki środowiskowe inicjują zmiany epigenetyczne, dzięki czemu informacja zakodowana w DNA może być odczytywana na różne sposoby. Sposób odczytywania tej informacji, czyli ekspresja genów, zależy w dużej mierze od fizycznej dostępności DNA dla czynników transkrypcyjnych oraz innych białek regulatorowych.

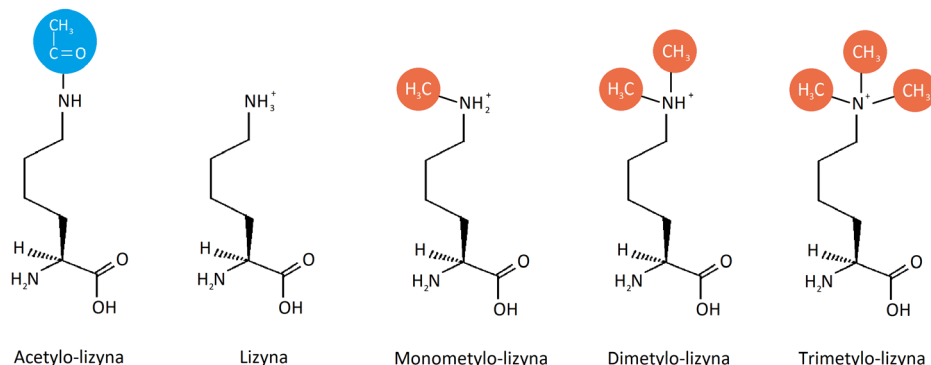
Dwumetrowa nić DNA mieści się w jądrze komórkowym o średnicy około kilku  $\mu\text{m}$ , co wymusza wysoki stopień upakowania DNA, który wiąże się z białkami histonowymi (H2A, H2B, H3 i H4), tworząc chromatynę – kluczowy składnik chromosomów. Podstawową jednostką chromatyny jest nukleosom zbudowany z podwójnej helisy nawiniętej na oktamer histonowy. Nukleosom wraz z histonem łącznikowym (H1) tworzy chromatosomal, zaś szereg chromatosomalów połączonych łącznikowym DNA tworzy



**Rycina 2.** Przyłączenie grupy metylowej do cytozyny jest jednym z głównych modyfikacji regulujących ekspresję genów. Grupa metylowa ( $\text{CH}_3$ ) uniemożliwia przyłączenie się czynników transkrypcyjnych do podwójnej helisy DNA, w wyniku czego ekspresja genu jest zahamowana.

włókno 11 nm, przypominające koraliki na sznurku. Jest to forma chromatyny dominująca w interfazie, kiedy ekspresja genów zachodzi najbardziej intensywnie [9]. Kolejne stopnie upakowania chromatyny obejmują włókno 30 nm (jak dotąd obserwowane wyłącznie w warunkach *in vitro* [10]), pętle chromatyny oraz skondensowaną chromatynę, budującą chromosomy w trakcie metafazy. Zróżnicowana organizacja chromatyny wpływa na dostępność poszczególnych regionów DNA dla białek uczestniczących w transkrypcji. W zależności od typu komórki oraz stadium cyklu komórkowego, chromatyna przyjmuje postać silnie skondensowaną, nieaktywną transkrypcyjnie (heterochromatyna) lub rozluźnioną, aktywną (euchromatyna).

Dostępność DNA dla czynników transkrypcyjnych jest kontrolowana i modulowana przez modyfikacje epigenetyczne, do których należą: metylacja DNA, modyfikacje histonów, remodelowanie chromatyny oraz niekodujące RNA. Dotychczas najlepiej poznaną modyfikacją epigenetyczną jest metylacja DNA (Ryc. 2). Pod koniec XIX wieku odkryto metylowaną cytozynę (5-metylocytozyna, 5mC) w kwasie nukleinowym prątków gruzlicy, a jednoznaczny dowód na jej istnienie pokazał w 1948 roku Rollin Hotchkiss [11]. W następnych latach poszukiwano odpowiedzi na pytanie o funkcję 5-metylocytozyny. Choć wiele przesłanek sugerowało wpływ 5mC na aktywność genów, pierwsze dowody potwierdzające udział metylacji w kontroli ekspresji genów i różnicowania komórek pojawiły się dopiero w połowie lat 70. XX wieku [12,13]. Dziś powszechnie wiadomo, iż metylacja DNA jest jednym z głównych czynników regulujących ekspresję genów. W procesie metylacji uczestniczą metylotransferazy DNA, które katalizują przyłączanie grupy metylowej ( $-\text{CH}_3$ ) do piątego atomu węgla cytozyny, w wyniku czego powstaje 5-metylocytozyna. Miejsca metylacji nie są przypadkowe, lecz zwykle obejmują sekwencje bogate w powtórzenia CpG, zwane *wyspami CpG*. Około 70% promotorów genów znajduje się w regionach wysp CpG, zatem metylacja ma duży wpływ na kontrolę ich aktywności [14]. Każda komórka eukariotyczna posiada własny wzór metylacji, który podczas replikacji DNA zostaje

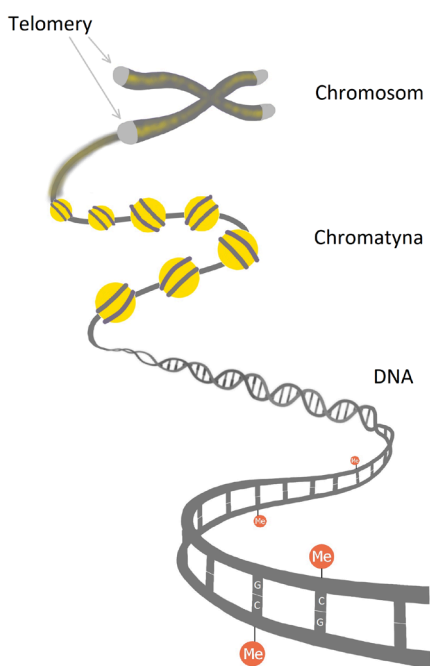


Rycina 3. Acetylacja (Ac) i metylacja (CH<sub>3</sub>) aminowego końca lizyny w ogonach histonów rdzeniowych.

przekazany komórkom potomnym w procesie metylacji zachowawczej, polegającej na przyłączeniu grupy metylowej do cytozyny w nowosyntetyzowanej nici w miejscach komplementarnych do miejsc metylowanych w nici rodzicielskiej. Metylacja może zachodzić także *de novo*. W konsekwencji zróżnicowane komórki wykształcają unikalny wzór metylacji, który reguluje ekspresję genów specyficznych dla danej tkanki [15]. Metylacja DNA jest procesem odwracalnym. Grupy metylowe mogą być usuwane m.in. za pośrednictwem białek z rodziny TET, które utleniają 5-metylocytozynę [10].

Białka histonowe ulegają potranslacyjnym modyfikacjom, które wpływają na stopień kondensacji chromatyny. Najlepiej poznaną modyfikacją potranslacyjną histonów jest acetylacja, czyli dołączenie grupy acetylowej do lizyn przy końcach aminowych łańcuchów histonów rdzeniowych (Ryc. 3). Modyfikacja ta neutralizuje dodatni ładunek lizyn, skutkując mniejszym powinowactwem histonu do ujemnie

naładowanego łańcucha DNA, w wyniku czego chromatyna przyjmuje rozluźnioną formę, a DNA jest bardziej dostępny dla czynników transkrypcyjnych. Przyłączanie grup acetylowych do białek histonowych katalizują acetylotransferazy histonów (ang. *histone acetyltransferases*, HATs), wśród których wyróżnia się pięć różnych rodzin białkowych. Białka te mają także zdolność aktywacji transkrypcji oraz uczestniczą w procesach naprawczych DNA. Acetylacja histonów jest procesem odwracalnym. Usuwanie grup acetylowych katalizują deacetylazy histonów (ang. *histone deacetylases*, HDACs). Lizyny oraz argininy przy końcu aminowym histonów ulegają również metylacji, która w zależności od rodzaju histonu oraz liczby przyłączonych grup metylowych, może skutkować wzrostem lub spadkiem poziomu upakowania chromatyny. Reakcja odwracalna jest katalizowana przez demetylazy histonów (Ryc. 4). Oprócz acetylacji i metylacji, histony rdzeniowe mogą ulegać m.in. fosforylacji, ubikwitynacji i cytrulinacji. Opisano różne rodzaje modyfikacji histonów, lecz funkcje większości z nich nadal nie są w



#### Główne elementy regulacji epigenetycznej

Białka zapisujące („Writers”)	Białka odczytujące („Readers”)	Białka wymazujące („Erasers”)
<p>S-adenozylometionina (SAM)</p>	<p>Białka wiążące metylo CpG</p>	<p>Demetylazy DNA</p>
<p>Acetylotransferazy histonów, metylotransferazy histonów</p>	<p>Białka z chromodomeną i bromodomeną, białka z domeną PWWO</p>	<p>Deacetylazy histonów, demetylazy lizyny</p>

Rycina 4. Modyfikacje epigenetyczne są wprowadzane, odczytane i usuwane przez swoiste białka. Regulacja epigenetyczna odbywa się na poziomie DNA (metylacja cytozyny) oraz białek histonowych (acetylacja, fosforylacja, metylacja lizyn i arginin).

pełni poznane. Uważa się, iż zestaw określonych modyfikacji chemicznych histonów tworzy tzw. kod histonowy, który wraz z białkami związanymi z chromatyną determinuje wzór ekspresji genów [10].

Rola białek w regulacji ekspresji genów jest niezwykle istotna i obejmuje nie tylko procesy związane z przyłączeniem lub odłączeniem podstawników chemicznych. Struktura chromatyny ulega zmianie (remodelowaniu) indukowanej przez różnorodne kompleksy białkowe, wykorzystujące energię pochodzącą z hydrolizy ATP. Aktywność kompleksów białkowych zmienia się w zależności od rodzaju oddziaływań pomiędzy histonami a DNA. Kompleksy remodelujące zaangażowane są zarówno w aktywację, jak i represję transkrypcji. Białka SWI/SNF, po raz pierwszy opisane u drożdży *Saccharomyces cerevisiae* [16], oddziałują z acetylowanymi ogonami histonów rdzeniowych. Mogą one usuwać, zmieniać lub stabilizować ułożenie nukleosomów poprzez destabilizację oddziaływania DNA-histonu. W efekcie następuje aktywacja chromatyny. Co więcej, kompleksy białkowe SWI/SNF uczestniczą w procesach elongacji transkrypcji oraz splicingu [17], a także regulują transkrypcję niekodujących RNA, takich jak miRNA i siRNA, które jako elementy epigenetycznych znaczników także pełnią istotną rolę w regulacji ekspresji genów poprzez oddziaływanie z mRNA [18]. Liczne badania wskazują na kluczową rolę kompleksów SWI/SNF w ekspresji genów istotnych dla różnicowania i proliferacji komórek [19,20].

Wymienione mechanizmy epigenetyczne są ze sobą skoordynowane, zapewniając ekspresję genów niezbędnych komórce w określonym momencie oraz hamując aktywność genów o innej funkcji. Zaburzenie tych procesów może mieć poważne konsekwencje, prowadząc do rozwoju wielu chorób. Istotną cechą mechanizmów epigenetycznych jest ich odwracalność, dzięki czemu zmiany te mogą płynnie kontrolować sygnały docierające z wnętrza organizmu oraz ze środowiska zewnętrznego. Na tym polega zasadnicza różnica pomiędzy zmianami epigenetycznymi a genetycznymi. Genetyka oraz epigenetyka dostarczają argumentów dla słynnego sporu naukowego *nature versus nurture* (ang. *natura kontra wychowanie*), który w tym kontekście może oznaczać: *geny kontra środowisko*. Wydaje się, że zależności pomiędzy czynnikami środowiskowymi i ekspresją genów wciąż nie zostały w pełni poznane. Idealnym modelem do badania zmian epigenetycznych są bliźnięta jednojajowe, gdyż posiadają one identyczny genom oraz środowisko rozwoju płodowego. W momencie narodzin bliźnięta jednojajowe są „czystą kartą” – wszelkie różnice pojawiające się w ich fenotypach w ciągu życia będą następstwem wyłącznie wpływu środowiska. Różnice pomiędzy bliźniętami jednojajowymi, dotyczące zarówno cech morfologicznych jak i zapadalności na różnorodne choroby, wskazują na wysoki udział czynników środowiskowych w kształtowaniu fenotypu. Wykazano, iż wraz z wiekiem uwypuklają się różnice pomiędzy wzorami metylacji DNA i poziomem acetylacji histonów u bliźniąt jednojajowych [21]. Analiza powyższych różnic może prowadzić do pełniejszego zrozumienia epigenetycznego podłoża wielu chorób [22]. Ponieważ podróże kosmiczne są wyzwaniem dla organizmu człowieka, analiza zmian epigenetycznych powstałych w przestrzeni kosmicznej może pomóc określić ryzyko związane z dłu-

goterminowymi misjami, które wkrótce mają stać się coraz bardziej powszechne.

## IDENTYCZNY GENOM - ODMIENNE EPIGENOMY

Różnice pomiędzy bliźniętami jednojajowymi kumulują się w czasie, szczególnie gdy każde z bliźniąt żyje w innym środowisku i prowadzi różniący tryb życia. Naukowcy NASA postanowili zbadać różnice będące następstwem przebywania w skrajnie odmiennych miejscach – na Ziemi i w kosmosie. Ponieważ wśród amerykańskich astronautów znajdowali się jednojajowi bracia bliźniacy – Mark i Scott Kelly, NASA wykorzystano tę wyjątkową okoliczność, aby przeprowadzić wielowymiarowe badanie. Podczas gdy jeden z bliźniaków, Scott, spędził 340 dni na pokładzie Międzynarodowej Stacji Kosmicznej, jego brat bliźniak, Mark, pozostał na Ziemi, stanowiąc „próbę kontrolną”. Ponieważ w trakcie badania bracia mieli 50 lat, a dodatkowo w przeszłości każdy z nich spędził inną ilość czasu w przestrzeni kosmicznej (Scott łącznie 180 dni, Mark 54), ich epigenomy zdążyły znacznie zróżnicować się względem siebie, co zostało dokładnie zbadane przed misją. Pobieranie próbek biologicznych od braci bliźniaków w celu ich analizy rozpoczęło się pół roku przed lotem i trwało przez cały czas podróży kosmicznej oraz pół roku po powrocie Scotta na Ziemię, aby precyzyjnie przeanalizować wszystkie zachodzące zmiany oraz stopień ich odwracalności. Wielowymiarowa analiza obejmowała ekspresję genów, epigenomikę, immunologię, metabolomikę, proteomikę, fizjologię, telomery, procesy biochemiczne i poznawcze. Badacze zaobserwowali szereg zarówno krótko trwających, jak i trwałych zmian w różnych typach komórek i tkanek [23]. Poniżej przedstawiamy najważniejsze z nich.

## ZMIANY FIZJOLOGICZNE

Środowisko kosmiczne na Międzynarodowej Stacji Kosmicznej jest precyzyjnie kontrolowane i podlega ciągłym udoskonaleniom, aby zminimalizować czynniki zewnętrzne zagrażające zdrowiu człowieka. Promieniowanie kosmiczne, mikrogravitacja oraz zmiany w diecie stanowią wyzwania dla organizmu człowieka. Natychmiast po znalezieniu się w stanie nieważkości następuje przemieszczenie się płynów ustrojowych w kierunku głowy, skutkując spadkiem objętości krwi w trakcie kilku pierwszych dni misji. Mikrogravitacja prowadzi także do obniżonej motoryki przewodu pokarmowego, a tym samym przyczynia się do mniejszego spożycia pokarmu i wody. W efekcie organizm narażony jest na odwodnienie i spadek masy ciała, która w trakcie misji obniżyła się u Scotta o 7%. Objętość moczu astronauty podczas lotu zmniejszyła się, co jest jedną z oznak odwodnienia.

Liczne obserwacje wykazują, że wśród niemal połowy astronautów występują zaburzenia związane z narządem wzroku [23]. W trakcie podróży kosmicznej u Scotta odnotowano pogrubienie warstwy siatkówki i naczyńki, czego nie zaobserwowano u przebywającego na Ziemi brata bliźniaka. Przemieszczenie się płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku głowy powoduje wzrost ciśnienia i ucisk na gałki oczne, skutkując ich deformacją i zmianami w widzeniu [24]. Układ krwionośny również został obciążony zmia-

nami. Ciśnienie tętnicze krwi u Scotta nieznacznie spadło, zaś objętość krwi, jaką serce tłoczy w ciągu jednej minuty do naczyń krwionośnych wzrosła o 10 %. Obrazowanie tętnicy szyjnej za pomocą ultradźwięków wykazało pogrubienie ściany tętnicy u Scotta podczas misji i bezpośrednio po niej, czego nie zaobserwowano u Marka.

Istotną rolę w utrzymaniu zdrowia pełni mikrobiota jelitowa, czyli zespół mikroorganizmów zasiedlających układ pokarmowy. Liczne szczepy bakterii produkują witaminy, hamują rozwój patogenów oraz zwiększają przyswajalność składników pokarmowych. Zaburzenia składu mikrobioty jelitowej mogą skutkować zmianami w układzie immunologicznym i metabolizmie, prowadząc do wzrostu stanu zapalnego, który przyczynia się do powstania licznych chorób. Wykazano związek pomiędzy mikrobiotą jelitową a otyłością, depresją i nowotworami [25]. Skład mikroorganizmów w układzie pokarmowym i pełnione przez nie procesy mogą zmieniać się dynamicznie na skutek różnorodnych czynników, takich jak stres lub rodzaj diety. Bracia Scott i Mark Kelly od początku mieli odmienną mikrobiotę jelitową, jednak w trakcie misji skład i właściwości mikrobioty Scotta zmieniły się zdecydowanie bardziej niż w przypadku Marka. Analiza bakteryjnych metabolitów przed, w trakcie i po zakończeniu misji wskazuje na wpływ podróży kosmicznej na procesy życiowe mikroorganizmów zasiedlających układ pokarmowy Scotta. Należy podkreślić fakt, że zmiany te wróciły do stanu wyjściowego w ciągu kilku tygodni po powrocie na Ziemię, a istotna dla zdrowia różnorodność gatunkowa mikroorganizmów w trakcie lotu pozostawała na wysokim poziomie. Powyższe obserwacje i wnioski mogą pomóc w planowaniu diety astronautów biorących udział w kolejnych długoterminowych misjach.

Podczas pobytu w przestrzeni kosmicznej orientacja przestrzenna, czujność i zdolność do rozpoznawania emocji u Scotta pozostały w dużej mierze niezmienione w porównaniu do Marka przebywającego na Ziemi. Wyraźny spadek funkcji poznawczych pojawił się po lądowaniu i utrzymywał się przez 6 miesięcy po podróży kosmicznej, czego powodem może być silny stres związany z lądowaniem i przystosowaniem się do ziemskiej grawitacji. Badacze sugerują, że spadek funkcji poznawczych po lądowaniu może stanowić trudność podczas załogowej misji na Marsa [23].

## ZMIANY MOLEKULARNE

U podstaw zmian fizjologicznych leżą zmiany molekularne. Na poziomie kwasów nukleinowych i białek zachodzą mechanizmy epigenetyczne opisane w poprzednim rozdziale. Zmiany ekspresji genów były analizowane w DNA izolowanym z limfocytów. Dokładnej analizie poddano poziom metylacji DNA obu bliźniaków. Choć globalna metylacja DNA Scotta mieściła się w zakresie obserwowanym u Marka przebywającego na Ziemi, wyniki analizy zmian lokalnych, szczególnie w obrębie promotorów genów, sugerują udział metylacji DNA w procesie adaptacji organizmu do nowych warunków środowiskowych.

W trakcie pobytu Scotta w kosmosie odnotowano u niego wzrost poziomu metylacji 5mC w obrębie promotorów genów zaangażowanych w różnicowanie i aktywność lim-

focytów T, które pełnią kluczową rolę w komórkowej odpowiedzi odpornościowej. Zaobserwowano zmiany poziomu metylacji genów związanych z osteogenezą, regulacją syntezy glikogenu i odpowiedzią komórkową na promieniowanie UV-B (290–320 nm). Odmiennie wzory metylacji zaobserwowano również w obrębie genów zaangażowanych w neutralizację anionorodnika ponadtlenkowego ( $O_2^{\cdot-}$ ) oraz szlaki sygnałowe somatostatyny. Jednocześnie u Marka poziom metylacji w powyższych genach nie uległ istotnym zmianom. W drugiej połowie misji odnotowano sześciokrotny wzrost liczby genów o zmienionej ekspresji w porównaniu do pierwszych sześciu miesięcy spędzonych na ISS. Obserwacje te sugerują, że ryzyko zmian w ekspresji genów jest szczególnie wysokie podczas długoterminowych misji kosmicznych. Ekspresja większości genów Scotta (ok. 91,3%) powróciła do poziomu wyjściowego po powrocie na Ziemię. Pozostała część, obejmująca 811 genów, pozostała zmieniona przez pół roku po lądowaniu. Długotrwałe zmiany dotyczyły genów związanych m.in. z funkcjonowaniem układu immunologicznego i procesami naprawy DNA.

Na szczególną uwagę zasługują zmiany w długości telomerów, wywołane podróżą kosmiczną. Telomery u kręgowców są to powtórzenia sekwencji  $(TTAGGG)_n$  występujące przy zakończeniach chromosomów [26]. Podczas każdego podziału komórkowego telomery ulegają skróceniu aż do osiągnięcia krytycznej długości, po której komórka przestaje się dzielić. Skracanie telomerów jest jednym ze znaków charakterystycznych procesu starzenia się. Telomeraza katalizuje odbudowywanie powtórzeń telomerowych *de novo* [27], jednak w prawidłowych komórkach somatycznych aktywność tego enzymu jest znikoma, w przeciwieństwie do komórek macierzystych oraz nowotworowych, których nieśmiertelność jest efektem wysokiej aktywności telomerazy. Ponieważ długość telomerów jest częściowo determinowana genetycznie [28], u obu braci bliźniaków wartość ta była zbliżona i u Marka pozostawała na stałym poziomie przez cały okres badania. Podczas pobytu w kosmosie telomery u Scotta wydłużyły się o 14,5% oraz wzrosła liczba chromosomów o dłuższych telomerach. Wydłużanie telomerów zaobserwowano wcześniej u astronautów odbywających krótsze podróże kosmiczne, a także u nicieni *Caenorhabditis elegans*, przebywających na ISS przez 11 dni [29]. Co więcej, dotychczasowe eksperymenty *in vitro* wykazały, iż promieniowanie wysokoenergetyczne gamma może indukować wydłużanie telomerów [30]. Proces ten został sklasyfikowany przez badaczy NASA jako zmiana o potencjalnie niskim ryzyku. Znacznie większym ryzykiem obarczone jest gwałtowne skrócenie chromosomów, które obserwowano w ciągu 48 godzin po lądowaniu Scotta na Ziemi. Telomery astronauty powróciły do wartości zbliżonych do stanu przed lotem, choć odnotowano także chromosomy o krytycznie niskiej długości telomerów lub całkowicie ich pozbawione. Równocześnie wykazano wzrost stanu zapalnego, będącego czynnikiem wpływającym na skracanie telomerów [31,32].

Choć dokładne procesy leżące u podstaw zmian długości telomerów nie są jeszcze w pełni poznane, liczne badania sugerują, że zarówno dieta, jak i poszczególne składniki odżywcze mogą wpływać na długość telomerów [33]. Kwas foliowy, należący do witamin z grupy B, jest niezbędny dla

**Tabela 1.** Wybrane cytokiny charakterystyczne dla stanu zapalnego odnotowane u Scotta Kelly [23].

Nazwa grupy cytokin	Charakterystyka	Cytokiny
Grupa 1	Poziom w surowicy wzrastał przez 6 miesięcy po powrocie na Ziemię.	interferony (IFNA2, IFNB1, IFNG), interleukiny (IL10, IL17A, IL18), leptyna, czynnik wzrostu nerwów (NGF), cytokiny zaangażowane w tworzenie naczyń krwionośnych (VEGFA, VEGFD, VCAM1), czynniki stymulujące układ immunologiczny (CSF2, CD40LG), czynnik martwicy nowotworów (TNFB)
Grupa 2	Przed podróżą kosmiczną poziom był wysoki, a po powrocie obniżył się.	mediatory stanu zapalnego (IL2, IL6, TNF), neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF), czynnik hamujący białaczkę (LIF)
Grupa 3	Wzrost poziomu odnotowano natychmiast po lądowaniu.	białko C-reaktywne (CRP), białko chemotaktyczne monocytów (CCL2), antagonist receptoru interleukiny 1 (IL1RN)

prawidłowej biosyntezy nukleotydów, metylacji DNA oraz procesów naprawczych i metabolicznych w komórce. Wykazano spadek poziomu kwasu foliowego u astronautów, którzy doświadczyli zmian związanych z narządem wzroku, wywołanych podróżami kosmicznymi. Poziom kwasu foliowego na początku badania był relatywnie niski u obu braci bliźniaków. W trakcie lotu u Scotta zaobserwowano wzrost poziomu kwasu foliowego skorelowany z wydłużeniem telomerów, natomiast po lądowaniu na Ziemi odnotowano drastyczny spadek tej witaminy. Niski poziom kwasu foliowego jest powszechnie obserwowany w chorobach przewlekłych o podłożu zapalnym. Sugeruje się zatem, iż spadek poziomu kwasu foliowego może być zaangażowany w patogenezę stanów zapalnych [33].

Na obecność stanu zapalnego w organizmie Scotta wskazują wyniki analizy cytokin, czyli białek regulujących funkcje układu odpornościowego. Odnotowano znaczne różnice poziomu 50 spośród 62 badanych cytokin na różnych etapach misji. Wiele z nich to cytokiny charakterystyczne dla stanu zapalnego (Tabela 1). Zaobserwowano istotny wzrost m. in. białka C-reaktywnego (CRP) z początkowej wartości 1 mg/dl do 19 mg/dl oraz podwyższony poziom antagonisty receptora interleukiny 1 (IL1RN). O wystąpieniu stanu zapalnego świadczy również fakt, iż w trakcie misji oraz po jej zakończeniu w organizmie Scotta zaobserwowano wzrost prozapalnych kwasów tłuszczowych omega-6 oraz spadek przeciwzapalnych kwasów tłuszczowych omega-3. Wykazano, że stany zapalne pojawiły się nie tylko w trakcie długiego pobytu w przestrzeni kosmicznej, lecz przede wszystkim po powrocie na Ziemię, gdyż wydarzenie to wiązało się z silnym stresem [23].

Zmiany molekularne odnotowano także w obrębie mitochondriów. Czas spędzony na Międzynarodowej Stacji Kosmicznej był skorelowany ze wzrostem poziomu mitochondrialnego RNA w komórkach. Zaobserwowano zmiany ekspresji genów związanych z transportem mitochondrialnym, apoptozą mitochondriów, hipoksją oraz neutralizacją reaktywnych form tlenu (RFT). Wzrost poziomu kwasu mlekowego w moczu w trakcie misji świadczy o przewadze udziału metabolizmu beztlenowego i prowadzi do zakwaszenia środowiska zewnątrzkomórkowego, co z kolei przyczynia się do powstawania stanów zapalnych [34].

Liczne zmiany fizjologiczne odnajdują potwierdzenie w analizie poziomu różnorodnych białek. Odwodnienie Scotta w trakcie misji odzwierciedla podwyższony poziom akwaporyny 2 (AQP2), której główną funkcją jest ponowne wchłanianie wody w kanaliku zbiorczym nerki, co skutkuje obniżeniem objętości moczu. Białko AQP2 jest regulowane przez wazopresynę – hormon wydzielany na skutek odwodnienia. Wzrost poziomu białka AQP2 pokrywał się ze zwiększonym stężeniem jonów sodu w surowicy krwi, co także jest oznaką odwodnienia organizmu. Badania wykazały również zmiany w tkance kostnej. Markery procesów kościotwórczych i kościogubnych wzrosły o 50-60% w trakcie pierwszych sześciu miesięcy pobytu Scotta w kosmosie, podobnie jak podczas innych dotychczasowych misji nieprzekraczających pół roku [35,36]. Jednak podczas drugiej połowy misji poziomy powyższych markerów zaczęły spadać, co ponownie dowodzi, iż długoterminowe podróże kosmiczne mogą mieć odmienny wpływ na organizm w porównaniu do krótkich misji. Badania potwierdziły także zaobserwowane zmiany związane z narządem wzroku, gdyż podczas pobytu w kosmosie u Scotta wykazano spadek alfa-2-glikoproteiny bogatej w leucynę (LRG1). Białko to jest zaangażowane w procesy patologiczne zachodzące w naczyniach krwionośnych siatkówki. Ze względu na częste występowanie zaburzeń wzroku u astronautów, konieczne jest poznanie molekularnych podstaw tych nieprawidłowości, aby przeciwdziałać im w kolejnych długoterminowych misjach kosmicznych.

#### WIEK CHRONOLOGICZNY I BIOLOGICZNY

Choć badanie NASA dotyczy wpływu długoterminowej podróży kosmicznej na organizm człowieka, zmiany zaobserwowane u Scotta Kelly są w istocie bardzo bliskie każdemu człowiekowi na Ziemi, nie tylko astronautom – są to oznaki starzenia, czyli stopniowej utraty fizjologicznej integralności i funkcjonalności. Istnieją różnice pomiędzy wiekiem chronologicznym i biologicznym. Pojęcie wieku chronologicznego zakłada, iż wraz z upływem czasu spada zdolność organizmu do utrzymania homeostazy, co ostatecznie prowadzi do śmierci. Natomiast wiek biologiczny odnosi się do czynników patofizjologicznych, takich jak RFT, które generują się w organizmie, uszkadzając DNA i struktury komórkowe, prowadząc do przedwczesnej utraty homeostazy. Wiek biologiczny jest związany z rosnącą

podatnością na choroby m.in. z powodu zaburzeń mechanizmów epigenetycznych, nasilenia stanów zapalnych, słabszego wchłaniania składników odżywczych oraz zmniejszonej przeżywalności komórek macierzystych [37].

Oznaki biologicznego starzenia się można wyraźnie rozróżnić u bliźniąt jednojajowych. Część z nich uwidoczniła się w organizmie Scotta w trakcie podróży kosmicznej oraz po powrocie na Ziemię. Wśród molekularnych oznak starzenia znajdują się zmiany poziomu metylacji DNA, takie jak ogólny spadek 5-metylocytozyny, zwany hipometylacją genomu. Jednocześnie metylacji ulegają te regiony DNA, które wcześniej nie były metylowane. Powyższe zmiany mogą prowadzić do rozwoju licznych chorób związanych z procesem starzenia oraz nowotworów [38]. Istotnym znakiem szczególnym starzenia się jest także wzrost stanów zapalnych, które są silnie związane ze stresem oksydacyjnym wywołanym przez RFT. Wykazano wpływ stresu oksydacyjnego na kompleksy białkowe uczestniczące w mechanizmach epigenetycznych, prowadzących do zmian poziomu i wzoru metylacji DNA [39].

Ponieważ długość życia komórki zależy w dużej mierze od zachowania odpowiedniej długości telomerów, skracanie tych struktur jest uznawane za istotny znacznik starzenia się. Po każdym podziale prawidłowej komórki telomery ulegają skróceniu o 30–200 par zasad, przy czym jedynie około 10 par zasad ubywa bezpośrednio w wyniku replikacji DNA [40]. Uważa się, iż za ubytek pozostałej części odpowiedzialny jest stres oksydacyjny [41]. Stres oksydacyjny jest wynikiem działania reaktywnych form tlenu pochodzących ze środowiska zewnętrznego (np. promieniowanie UV), oraz stanowiących produkty metabolizmu tlenowego i syntezy adenosynotrifosforanu (ATP) w mitochondriach [42]. Organizm człowieka produkuje około 5 gramów RFT dziennie [43]. RFT funkcjonują w komórkach również jako cząsteczki sygnałowe, wspierające podstawowe procesy komórkowe [44]. Jednak ze względu na wysoką reaktywność, RFT powodują uszkodzenia oksydacyjne kwasów nukleinowych, wolnych nukleotydów, białek, tłuszczu i lipidów. Mechanizmy obronne mogą zapobiegać uszkodzeniom lub prowadzić do ich naprawy. Stres oksydacyjny jest zatem wynikiem braku równowagi pomiędzy obroną antyoksydacyjną a produkcją RFT. Uważa się, że ze względu na wysoką zawartość guaniny, telomery są szczególnie wrażliwe na negatywny wpływ RFT [45]. Utlenienie reszt guanozynowych prowadzi do powstania 8-hydrokso-2'-deoksyguanozyny (8-OH-dG), która może tworzyć wiązanie wodorowe z cytozyną, a także z adeniną. Szacuje się, iż utlenianie reszt guanozynowych w komórkach ludzkich zachodzi około 100–500 razy dziennie [46]. Reakcje utlenienia ulegają nie tylko reszty guanozynowe wchodzące w skład kwasów nukleinowych, ale także wolne nukleotydy guaninowe, które mogą być wbudowane do łańcucha DNA podczas replikacji. Białka naprawcze wykrywają nieprawidłowy nukleotyd i katalizują wycięcie uszkodzonej zasady azotowej. Proces naprawczy wymaga obecności nici komplementarnej, aby wprowadzić prawidłowy nukleotyd. Ponieważ sekwencje telomerowe zakończone są jednoniciowym odcinkiem o długości ok. 50–100 nukleotydów, wycięcie 8-OH-dG przyczynia się do skrócenia telomerów. Oksydacyjne uszkodzenie telomerów uznawane jest jako czynnik zwiększający ry-

zyko różnych chorób, m.in. nowotworów [47], choroby Alzheimera [48] oraz reumatoidalnego zapalenia stawów [49].

Skutki negatywnej aktywności RFT można analizować na podstawie charakterystycznych markerów. Jednym z nich jest wspomniana powyżej 8-hydrokso-2'-deoksyguanozyna, będąca markerem oksydacyjnego uszkodzenia DNA. Natomiast markerem peroksydacji lipidów jest prostaglandyna F<sub>2α</sub>. Poziom prostaglandyny F<sub>2α</sub> był podwyższony u Scotta w trakcie pobytu w przestrzeni kosmicznej, podczas gdy u Marka pozostał niezmienny. Dowody na wzrost peroksydacji lipidów i DNA podczas podróży kosmicznych pokazano już w latach 90. Badania prowadzone na stacji kosmicznej Mir wykazały wzrost poziomu 8-OH-dG u astronautów przebywających w kosmosie przez 90–180 dni. Po powrocie astronautów na Ziemię, w ich organizmach odnotowano dwukrotnie wyższy poziom zarówno 8-OH-dG jak i prostaglandyny F<sub>2α</sub>. Zmiany te utrzymywały się przez 6 miesięcy [43]. Powyższe obserwacje są spójne z dotychczasową wiedzą na temat stresu oksydacyjnego u gryzoni powracających z przestrzeni kosmicznej, u których wykryto wzrost produktów peroksydacji lipidów i spadek aktywności enzymów antyoksydacyjnych [50].

Mając na uwadze nasilony stres oksydacyjny w przestrzeni kosmicznej oraz jego negatywny wpływ na zdrowie człowieka, wydaje się celowe neutralizowanie RFT, szczególnie podczas długoterminowych podróży kosmicznych. Stosunkowo bezpiecznym rozwiązaniem jest stosowanie antyoksydantów, takich jak witamina E lub witamina C. Badania *in vitro* wykazały pozytywny wpływ witaminy C na spowolnienie skracania telomerów w ludzkich liniach komórek endotelialnych [51]. Z kolei liczne badania *in vivo* dostarczyły obserwacji na temat wpływu nawyków żywieniowych na długość telomerów człowieka. Dieta bogata w witaminy, błonnik oraz kwasy omega-3 jest skorelowana z dłuższymi telomerami, w przeciwieństwie do nadmiernej konsumpcji mięsa, alkoholu oraz niewielkiego udziału owoców i warzyw w diecie [26]. Istotną grupą antyoksydantów są karotenoidy, a wśród nich likopen – czerwony barwnik obficie występujący w pomidorach. Wykazano, że może on usuwać tlen singletowy odpowiednio dwa i dziesięć razy bardziej wydajnie niż beta-karoten i alfa-tokoferol (witamina E) [52]. W ostatnich latach rośnie zainteresowanie korzyściami zdrowotnymi, jakie niesie ze sobą likopen. Jego działanie zostało potwierdzone w zapobieganiu i leczeniu wielu schorzeń, m.in. nowotworów i chorób układu krążenia [53–55].

## PERSPEKTYWY BADAŃ EPIGENETYCZNYCH

Loty w kosmos stawiają wiele wyzwań, zarówno pod względem technologicznym, jak i zdrowotnym. Ponieważ w kolejnych dekadach podróże kosmiczne zaczną być coraz bardziej powszechne, konieczne są wielowymiarowe badania opisujące wpływ warunków środowiska pozaziemskiego na organizm człowieka. Badania NASA stanowią przełom w tej kwestii, gdyż jest to pierwsza tego typu analiza z udziałem braci o identycznym genomie. Zgromadzone obserwacje i wnioski dowodzą trwałości oraz plastyczności ludzkiego organizmu. Wykazano, że wiele zmian u Scotta powróciło do poziomu sprzed podróży kosmicznej. Zmiany

te dotyczyły układu immunologicznego, mikrobioty jelitowej, znacznej części metylacji DNA, masy ciała oraz poziomu określonych metabolitów w surowicy. Jednak niektóre zmiany nie cofnęły się po powrocie na Ziemię, jak na przykład długość telomerów, grubość tętnicy szyjnej, niektóre funkcje poznawcze oraz część zmian w ekspresji genów. Dokładne mechanizmy leżące u podstaw tych zmian nadal pozostają nieznanne. W analizie wyników badania wielokrotnie pojawia się termin stanu zapalnego. W istocie stan zapalny jest ściśle związany ze stresem oksydacyjnym, który leży u podłoża niemal wszystkich zmian obserwowanych w trakcie podróży kosmicznej i po powrocie. Jest to także istotny czynnik związany z procesem starzenia się, prowadzący do rozwoju licznych chorób. Odkrycia wynikające z badania NASA mogą posłużyć nie tylko planowaniu kolejnych długoterminowych misji, ale także przyczynić się do opracowania nowych metod leczenia i środków zapobiegawczych przeciwko chorobom powszechnie występującym na Ziemi.

Wielowymiarowe badanie przeprowadzone z udziałem braci Kelly przedstawia pewien fragment epigenetyki. Spośród modyfikacji epigenetycznych największą uwagę poświęcono metylacji DNA. Aby dokładniej poznać relację pomiędzy środowiskiem kosmosu a ekspresją genów, pomocne mogą okazać się badania pozostałych modyfikacji epigenetycznych, takie jak potranslacyjne modyfikacje histonów oraz niekodujące RNA (miRNA, siRNA). Poszukiwanie związków przyczynowo-skutkowych pomiędzy określonymi czynnikami środowiska kosmicznego a zmianami w fenotypie, przybliży nas do szerszego i pełniejszego zrozumienia wpływu różnic występujących pomiędzy Ziemią i kosmosem na organizm człowieka.

## PIŚMIENNICTWO

- Brenner S, Jacob F, Meselson M (1961) An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis. *Nature* 190: 576–581
- Gros F, Hiatt H, Gilbert W, Kurland CG, Risebrough RW, Watson JD (1961) Unstable Ribonucleic Acid Revealed by Pulse Labelling of *Escherichia Coli*. *Nature* 190: 581–585
- Nirenberg MW, Matthaei JH (1961) The dependence of cell-free protein synthesis in *E. coli* upon naturally occurring or synthetic polynucleotides. *Proc Natl Acad Sci U S A* 47: 1588–1602
- Fedorowicz Z (1960) Ewolucjonizm na Uniwersytecie Wileńskim przed Darwinem. *Memorabilia Zoologica*
- Fryckowski E (1993) Jędrzej Śniadecki - wybitny myśliciel polskiego oświecenia. *Zeszyty Naukowe WSP Bydgoszcz* 10: 17-33
- Waddington CH (1942) The epigenotype. *Endeavour* 1: 18–20
- Wu CT, Morris JR (2001) Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence. *Science* 293: 1103–1105
- Waddington CH (1940) *Organisers and genes*. Cambridge University Press, Cambridge
- Maeshima K, Ide S, Hibino K, Sasai M (2016) Liquid-like behavior of chromatin. *Curr Opin Genet Dev* 37: 36–45
- Sacharowski SP, Sarnowski TJ (2019) Mechanizmy kontrolujące strukturę chromatyny. *Postępy Biochem* 65 9–20
- Hotchkiss RD (1948) The quantitative separation of purines, pyrimidines, and nucleosides by paper chromatography. *J Biol Chem* 175: 315–332
- Holliday R, Pugh JE (1975) DNA Modification Mechanisms and Gene Activity during Development. *Science* 187: 226–232
- Compere SJ, Palmiter RD (1981) DNA methylation controls the inducibility of the mouse metallothionein-I gene lymphoid cells *Cell* 25: 233–240
- Saxonov S, Berg P, Brutlag DL (2006) A genome-wide analysis of CpG dinucleotides in the human genome distinguishes two distinct classes of promoters. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 1412–1417
- Moore LD, Le T, Fan G (2013) DNA Methylation and Its Basic Function. *Neuropsychopharmacology* 38: 23–38
- Neigeborn L, Carlson M (1984) Genes affecting the regulation of SUC2 gene expression by glucose repression in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics* 108: 845–858
- Zraly CB, Dingwall AK (2012) The chromatin remodeling and mRNA splicing functions of the Brahma (SWI/SNF) complex are mediated by the SNR1/SNF5 regulatory subunit. *Nucleic Acids Res* 40: 5975–5987
- Archacki R, Yatusevich R, Buszewicz D, Krzyczmonik K, Patryn J, Iwanicka-Nowicka R, Biecek P, Wilczyński B, Koblowska M, Jerzmanowski A, Swiezewski S (2017) Arabidopsis SWI/SNF chromatin remodeling complex binds both promoters and terminators to regulate gene expression. *Nucleic Acids Res* 45: 3116–3129
- Kadoch C, Crabtree GR (2015) Mammalian SWI/SNF chromatin remodeling complexes and cancer: Mechanistic insights gained from human genomics. *Sci Adv* 1(5): e1500447
- Sarnowska E, Gratkowska DM, Sacharowski SP, Cwiek P, Tohge T, Fernie AR, Siedlecki JA, Koncz C, Sarnowski TJ (2016) The Role of SWI/SNF Chromatin Remodeling Complexes in Hormone Crosstalk. *Trends Plant Sci* 21: 594–608
- Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, Heine-Suner D, Cigudosa JC, Urioste M, Benitez J, Boix-Chornet M, Sanchez-Aguilera A, Ling C, Carlsson E, Poulsen P, Vaag A, Stephan Z, Spector TD, Wu YZ, Plass C, Esteller M (2005) Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci* 102: 10604–10609
- Webster AP, Plant D, Ecker S, Zufferey F, Bell JT, Feber A, Paul DS, Beck S, Barton A, Williams FMK, Worthington J (2018) Increased DNA methylation variability in rheumatoid arthritis-discordant monozygotic twins. *Genome Med* 10: 64
- Garrett-Bakelman FE, Darshi M, Green SJ, Gur RC, Lin L, Macias BR, McKenna MJ, Meydan C, Mishra T, Nasrini J, Piening BD, Rizzardi LF, Sharma K, Siamwala JH, Taylor L, Vitaterna MH, Afkarian M, Afshinnekoo E, Ahadi S, Ambati A, Arya M, Bezdian D, Callahan CM, Chen S, Choi AMK, Chlipala GE, Contrepois K, Covington M, Crucian BE, De Vivo I, Dinges DF, Ebert DJ, Feinberg JL, Gandara JA, George KA, Goutsias J, Grills GS, Hargens AR, Heer M, Hillary RP, Hoofnagle AN, Hook VYH, Jenkinson G, Jiang P, Keshavarzian A, Laurie SS, Lee-McMullen B, Lumpkins SB, MacKay M, Maienschein-Cline MG, Melnick AM, Moore TM, Nakahira K, Patel HH, Pietrzyk R, Rao V, Saito R, Salins DN, Schilling JM, Sears DD, Sheridan CK, Stenger MB, Tryggvadottir R, Urban AE, Vaisar R, Van Espen B, Zhang J, Ziegler MG, Zwart SR, Charles JB, Kundrot CE, Scott GBI, Mason CE, Mignot E, Rana BK, Smith SM, Snyder MP, Turek FW (2019) The NASA Twins Study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight. *Science* 364(6436): eaau8650
- Paula J, Asrani S, Rocha E (2016) Microgravity-induced ocular changes in astronauts: a sight odyssey. *Arq Bras Oftalmol* 79: V-VI
- Ding RX, Goh WR, Wu RN, Yue XQ, Luo X, Khine WWT, Wu JR, Lee YK (2019) Revisit gut microbiota and its impact on human health and disease. *J Food Drug Anal* 27: 623–631
- Moores CJ, Fenech M, O'Callaghan NJ (2011) Telomere dynamics: the influence of folate and DNA methylation. *Ann N Y Acad Sci* 1229: 76–88
- Greider CW, Blackburn EH (1985) Identification of a specific telomere terminal transferase activity in tetrahymena extracts. *Cell* 43: 405–413
- Honig LS, Kang MS, Eckfeldt JH, Thyagarajan B, Leiendecker-Foster C, Province MA, Sanders JL, Perls T, Christensen K, Lee JH, Mayeux RP, Schupf N (2015) Heritability of telomere length in a study of long-lived families. *Neurobiol Aging* 36: 2785–2790
- Zhao Y, Lai K, Cheung I, Youds J, Tarailo M, Tarailo S, Rose A (2006) A mutational analysis of *Caenorhabditis elegans* in space. *Mutat Res* 601: 19–29
- Berardinelli F, Antocchia A, Buonsante R, Gerardi S, Cherubini R, De Nadal V, Tanzarella C, Sgura A (2013) The role of telomere length



- modulation in delayed chromosome instability induced by ionizing radiation in human primary fibroblasts. *Environ Mol Mutagen* 54: 172-179
31. Zhang J, Rane G, Dai X, Shanmugam MK, Arfuso F, Samy RP, Lai MK, Kappei D, Kumar AP, Sethi G (2016) Ageing and the telomere connection: An intimate relationship with inflammation. *Ageing Res Rev* 25: 55-69
  32. Luxton JJ, McKenna MJ, Taylor LE (2020) Temporal Telomere and DNA Damage Responses in the Space Radiation Environment. *Cell Reports* 33: 108441
  33. Jones P, Lucock M, Scarlett C, Veysey M, Beckett E (2019) Folate and Inflammation – links between folate and features of inflammatory conditions. *J Nutr Intermed Metab* 18: 100-104
  34. Riemann A, Ihling A, Thomas J, Schneider B, Thews O, Gekle M (2015) Acidic environment activates inflammatory programs in fibroblasts via a cAMP-MAPK pathway. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 1853: 299-307
  35. Smith SM, Heer M, Shackelford LC, Sibonga JD, Spatz J, Pietrzyk RA, Hudson EK, Zwart SR (2015) Bone metabolism and renal stone risk during International Space Station missions. *Bone* 81: 712-720
  36. Smith SM, Abrams SA, Davis-Street JE, Heer M, O'Brien O, Wastney ME, Zwart R (2014) Fifty Years of Human Space Travel: Implications for Bone and Calcium Research *Annu Rev Nutr* 34: 377-400
  37. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G (2013) The Hallmarks of Aging. *Cell* 153: 1194-1217
  38. Zampieri M, Ciccarone F, Calabrese R, Franceschi C, Burkle A, Caifa P (2015) Reconfiguration of DNA methylation in aging. *Mech Ageing Dev* 151: 60-70
  39. O'Hagan HM, Wang W, Sen S, Shields CD, Lee SS, Zhang YW, Clements EG, Cai Y, Neste LV, Easwaran H, Casero RA, Sears CL, Baylin SB (2011) Oxidative Damage Targets Complexes Containing DNA Methyltransferases, SIRT1, and Polycomb Members to Promoter CpG Islands. *Cancer Cell* 20: 606-619
  40. Von Zglinicki T, Bürkle A, Kirkwood TBL (2001) Stress, DNA damage and ageing – an integrative approach. *Exp Gerontol* 36: 1049-1062
  41. Von Zglinicki T (2002) Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci* 27: 339-344
  42. Balaban RS, Nemoto S, Finkel T (2005) Mitochondria, Oxidants, and Aging. *Cell* 120: 483-495
  43. Stein TP (2002) Space flight and oxidative stress. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif* 18: 867-871
  44. Mittler R (2017) ROS Are Good. *Trends Plant Sci* 22: 11-19
  45. Kawanishi S, Oikawa S (2004) Mechanism of Telomere Shortening by Oxidative Stress. *Ann N Y Acad Sci* 1019: 278-284
  46. Poetsch AR, (2020) The genomics of oxidative DNA damage, repair, and resulting mutagenesis. *Comput Struct Biotechnol J* 18: 207-219
  47. McGrath M, Wong JYY, Michaud D, Hunter DJ, De Vivo I (2007) I. Telomere length, cigarette smoking, and bladder cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol. Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 16: 815-819
  48. Panossian LA, Porter VR, Valenzuela HF, Zhu X, Reback E, Masterman D, Cummings JL, Effros RB (2003) Telomere shortening in T cells correlates with Alzheimer's disease status. *Neurobiol Aging* 24: 77-84
  49. Steer SE, Williams FMK, Kato B, Gardner JP, Norman PJ, Hall MA, Kimura M, Vaughan R, Aviv A, Spector TD (2007) Reduced telomere length in rheumatoid arthritis is independent of disease activity and duration. *Ann Rheum Dis* 66: 476-480
  50. Hollander J, Gore M, Fiebig R, Mazzeo R, Ohishi S, Ohno H, Ji LL (1998) Spaceflight downregulates antioxidant defense systems in rat liver. *Free Radic Biol Med* 24: 385-390
  51. Furumoto K, Inoue E, Nagao N, Hiyama E, Miwa N (1998) Age-dependent telomere shortening is slowed down by enrichment of intracellular vitamin C via suppression of oxidative stress. *Life Sci* 63: 935-948
  52. Przybylska S (2020) Lycopene – a bioactive carotenoid offering multiple health benefits: a review. *Int J Food Sci Technol* 55: 11-32
  53. Grabowska M, Wawrzyniak D, Rolle K, Chomczyński P, Oziewicz S, Jurga S, Barciszewski J (2019) Let food be your medicine: nutraceutical properties of lycopene. *Food Funct* 10: 3090-3102
  54. Joshi B, Kar SK, Yadav PK, Yadav S, Shrestha L, Bera TK (2020) Therapeutic and medicinal uses of lycopene: a systematic review. *IJRMS* 8(3):1195
  55. Imran M, Ghorat F, Ul-Haq I, Ur-Rehman H, Aslam F, Heydari M, Shariati MA, Okuskhanova E, Yessimbekov Z, Thiruvengadam M, Hashempur MH, Rebezov M (2020) Lycopene as a Natural Antioxidant Used to Prevent Human Health Disorders. *Antioxidants* 9: 706

# Epigenetic on Earth and in Space

Emilia A. Korczmar<sup>1</sup>, Agnieszka Belter<sup>2</sup>✉, Mirosława Z. Naskręt-Barciszewska<sup>2</sup>, Stefan Jurga<sup>3</sup>, Jan Barciszewski<sup>2,3</sup>✉

<sup>1</sup>Department of Biotechnology, Wrocław University

<sup>2</sup>Institute of Bioorganic Chemistry Polish Academy of Sciences, Poznań

<sup>3</sup>NanoBioMedical Centre, Adam Mickiewicz University in Poznań

✉Corresponding author email: abelter@ibch.poznan.pl, Jan.Barciszewski@ibch.poznan.pl

Keywords: epigenetic, nucleic acids, space flights

## SUMMARY

The year 1961 went down in history with exceptional scientific achievements. On May 13, the journal Nature published two articles on the first isolation of messenger ribonucleic acid (mRNA), which is an intermediate product between a gene and a protein. Just two weeks later, on May 27, the first letter of the genetic code, phenylalanine, was discovered. These discoveries made it possible to understand how genetic information is encoded and processed, thus causing the dynamic development of molecular biology. The breakthroughs of 1961 concerned not only nucleic acids. On April 12, the first human, Yuri Gagarin, entered space. Eight years later, in 1969, Neil Armstrong made his first walk on the moon, uttering the famous phrase: It is a small step for man, but a great leap for humanity. The era of conquering and learning about the cosmos has begun, mainly motivated by the natural curiosity of man and the desire to learn about the surrounding reality. The environmental factors in space are very different from terrestrial conditions, which raises questions about their effects on living organisms. In search of answers, a variety of scientific research has been carried out at the International Space Station (ISS) for over twenty years. As space travel is set to become more common in the near future, detailed studies of the effects of long-term space missions on the human body are required. These studies are currently carried out, among others using molecular biology techniques that enable detailed analysis of nucleic acids and proteins, but not only. The breakthrough achievements of 1961 initiated the development both in the field of molecular biology and the science of space, thanks to which today, 60 years after those events, we can combine knowledge and technological achievements from both fields to analyze and understand changes at the molecular level that occur as a result of being in organisms in outer space.

