

Juha Asteljoki ja Noora Kotaja

## Ympäristön ja elintapojen vaikutus miesten sukusolujen epigenomiin

Elintavoista ja ympäristöaltistuksista johtuvat terveyden häiriöt muodostavat suuren ongelman teollis-tuneessa länsimaisessa nyky-yhteiskunnassa. Näihin lukeutuvat myös miesten lisääntymisterveyden ongelmat, kuten siittiöiden laadun ja määrän laskeminen, joiden yhtenä tärkeänä aiheuttajaa pidetään ympäristötekijöitä. Epigeneettisellä geenisäätelyllä on merkittävä rooli hedelmöityskykyisen siittiön muodostuksessa. Sukusolujen epigenomi on altis ympäristön vaikutuksille, ja on selvää, että epigenomin häiriöillä voi olla vakavia seurauksia siittiön muodostukseen. Sukusolujen epigenomin häiriöillä saattaa olla myös kauaskantoisempia vaikutuksia aina seuraaviin sukupolviin saakka, sillä eläinkokeilla on osoitettu, että tieto hankitusta ominaisuudesta voi siirtyä jälkeläiselle siittiöiden epigeneettisen tiedon välityksellä.

Vaikka elimistömme kaikkien solutyyp-pien sisältämä geneettinen informaatio on identtinen, solutyypit poikkeavat toisistaan sekä ulkonäöltään että toiminnaltaan. Nämä erot johtuvat geenien erilaisesta ilmentymisestä eri solutyypin välillä. Geenien ilmentymisen säätely onkin keskeisessä asemassa sekä solun erilaistumisen että sen toiminnan aikana. Geenien ilmentymisen muutoksilla solu pystyy myös vastaamaan ympäristön ärsykeisiin ja sopeutumaan muuttuneisiin olosuhteisiin.

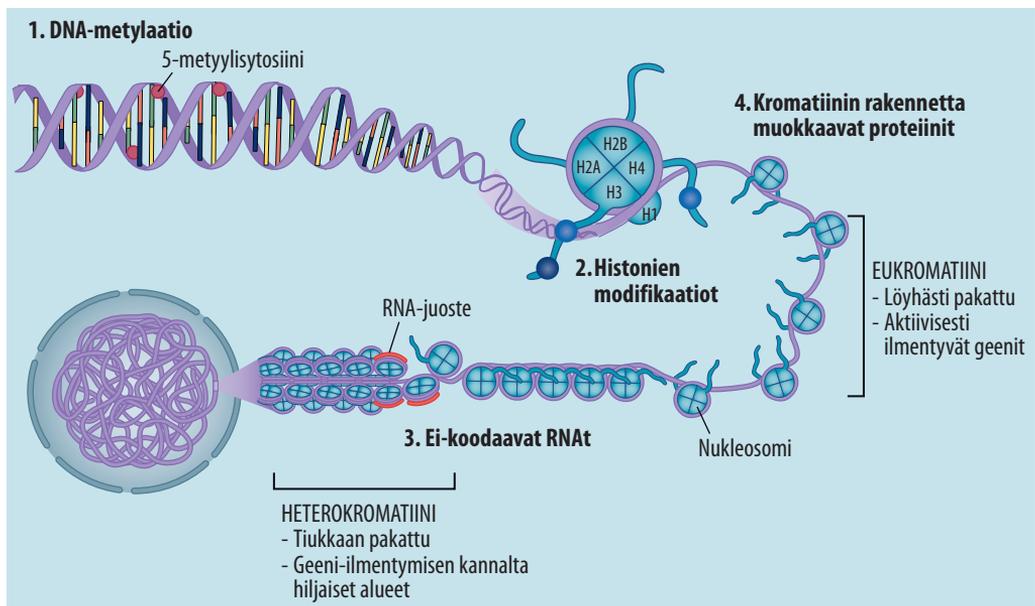
Geenien ilmentymisen säätely tapahtuu pitkälti epigeneettisten muutosten avulla. Epigenetiikalla tarkoitetaan sellaisia muutoksia geenien ilmentymisessä, jotka eivät johdu emäsmuutoksista DNA-juosteesta. Epigeneettinen geenisäätely vaikuttaa sen sijaan kromatiinin rakenteeseen, eli DNA:n pakkautumista ja järjestäytymistä hallitseviin tekijöihin ja tätä kautta geenien ja niiden säätelyalueiden tavoitettavuuteen (1).

Erilaisten kemiallisten ryhmien lisääminen joko DNA-sekvenssiin tai DNA:ta pakkaavien nukleosomien histoniproteiineihin toimii tärkeänä epigeneettisen säätelyn mekanismina (1) (KUVA 1). DNA metyyli transferaasien välittämä

DNA:n sytosiiniemäksen metylaatio 5-metyylisytosiiniksi on yksi parhaiten tunnettu epigeneettinen muutos, jonka tiedetään tavallisesti hiljentävän geenin luentaa muun muassa estämällä transkriptiota aloittavien proteiinien sitoutumisen geenin promootorialueelle tai aiheuttamalla kromatiinin tiukemman pakkautumisen. Metyylisytosiini voidaan asteittain välivaiheiden kautta palauttaa sytosiiniksi TET (ten-eleven translocation) -entsyymien avulla. Tämä lisää säätelyn monitasoisuutta, sillä eri välimuodoilla voi olla erilaisia vaikutuksia geenien ilmentymiseen.

Myös histoneiden aminohappojen sivuketjujen kemialliset modifikaatiot ovat keskeisessä osassa epigeneettisessä säätelyssä. Eniten tutkituja muunnoksia ovat asetylaatio, metylaatio ja fosforylaatio, ja niillä voi olla monenlaisia vaikutuksia riippuen siitä, mihin aminohappoon ryhmä liitetään. Tietyt entsyymit katalysoivat eri kemiallisten ryhmien liittämistä, ja toiset entsyymit voivat poistaa modifikaatiot, eli ne ovat palautettavissa olosuhteiden niin vaatiessa.

Erilaisten kemiallisten ryhmien lisäksi epigeneettisiä säätelijöitä ovat myös proteiinit, jotka pystyvät sitoutumaan kromatiiniin ja muokkaamaan nukleosomien sijaintia ja kromatiinin



**KUVA 1.** Epigeneettinen säätely kohdistuu DNA:n pakkautumista ja järjestäytymistä hallitseviin tekijöihin. DNA-kaksoisjuoste on tumassa kiertynyt nukleosomirakenteiden ympärille, jotka koostuvat histoneista H2A, H2B, H3 ja H4. Tämän lisäksi nukleosomeihin pakattu DNA järjestäytyy vielä edelleen monimutkaisemmiksi rakenteiksi. Pakattua DNA:ta sanotaan kromatiiniksi. Yleisempiä epigeneettisen geenien ilmentymisen säätelyn mekanismeja ovat 1) DNA-metylaatio, 2) histonien häntien kemialliset modifikaatiot, 3) ei-koodaavien RNA-molekyylien välittämät kromatiinin muutokset ja 4) kromatiinin rakennetta muokkaavat proteiinit. On selvää, että jos tietyn geenin sisältämä DNA on kovin tiukkaan pakattua heterokromatiinia, geenin ilmentyminen hankaloituu. Toisaalta löyhästi pakatussa eukromatiinissa olevia geenejä on helpompi lukea.

järjestäytymistä (KUVA 1). Näistä esimerkkinä ovat erilaiset ATP-riippuvaliset kromatiinin muokkauskompleksit, jotka löysentävät histoni-DNA-välisiä vetysidoksia. Myös ei-koodaavat-RNA-molekyylit toimivat epigeneettisinä säätelijöinä (KUVA 1) (2). Ne voivat sekvenssinsä avulla tunnistaa tiettyjä geenin alueita, ja niiden sitoutuminen saa aikaan geenin epigeneettisen tilan muutoksen. Esimerkiksi paljon tutkittu HOTAIR (HOX transcript antisense RNA) sitoo epigeneettisiä hiljentäjäproteiineja geenialueelle ja näin vaimentaa geenin luennan (2).

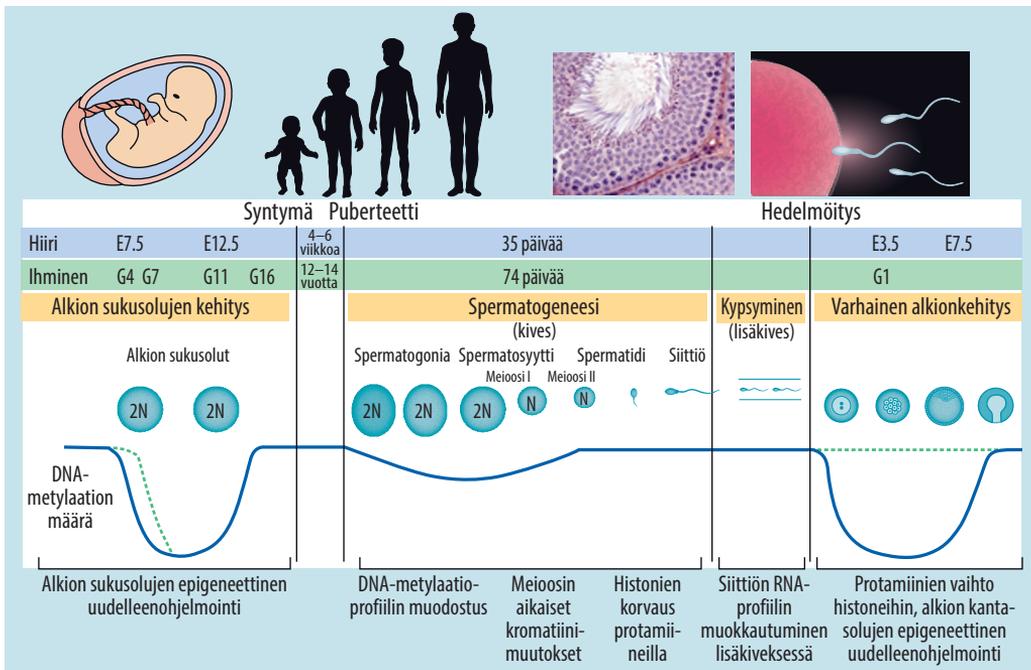
Kaiken kaikkiaan epigenomi, eli solutyypispesifinen kokonaisuus genomia pakkaavista ja säatelevistä epigeneettisistä tekijöistä, on hyvin monitahoinen, ja epigenomin kokonaistila määrää geenien ilmentymisen aktiivisuuden. Epigeneettiset muutokset geenien luennassa voivat olla stabiileja ja epigeneettisen muistin ansiosta solujakautumisessa syntyvät solut muistavat emosolunsa epigeneettisen tilan.

Toisaalta, epigenomi on altis ympäristön ärsykeille (1).

## Miten ympäristö vaikuttaa epigenomiin?

Yksi epigeneettisen säätelyn tärkeistä piirteistä on kyky reagoida muuttuviin olosuhteisiin. Muutokset solun epigeneettisessä tilassa ja tätä kautta geenien ilmentymisessä mahdollistavat solun toiminnan fysiologisen mukautumisen uusiin olosuhteisiin (3). Tästä hyvänä esimerkkinä on energia-aineenvaihdunnan sopeutuminen ruokavalion vaihtumisen tai säännöllisen urheilun seurauksena.

Ympäristön aikaansaama vaikutus perustuu muutokseen epigenomia säatelevien proteiinien toiminnassa, mikä puolestaan johtaa muutokseen geenialueen DNA-metylaatioissa tai histonimuokkauksessa. Epigenomin säätelyproteiinit tarvitsevat usein toimiakseen kofaktoreita, jotka ovat pitkälti samoja molekyylejä, joita



**KUVA 2.** Miesten sukusolut käyvät läpi mittavia epigeneettisiä muutoksia erilaistumisen aikana, ja ne ovat olleet alttiita ympäristön häirinnälle. Alkion sukusoluissa tapahtuu epigeneettinen uudelleenohjelmointi, jolloin lähes kaikki DNA-metylaatio poistetaan. Tämä mahdollistaa uuden, miesten sukusoluille tyypillisen DNA-metylaatio-profiilin muodostuksen. Aikuisiässä spermatogeneesin aikana sukusoluissa tapahtuu myös tärkeitä kromatiinin muutoksia. Näistä esimerkkeinä meioottiseen solujakautumiseen tarvittavat prosessit ja meioosin jälkeen tapahtuva histonien korvaus protamiineilla. Kun siittiöt kulkeutuvat lisäkiveksen läpi, niihin siirretään vielä suuri määrä ei-koodaavia RNA-molekyylejä. Hedelmöityksessä siittiön sisältämä epigeneettinen tieto siirretään munasoluun. Alkion kantasolut käyvät läpi toisen epigeneettisen uudelleenohjelmoinnin, joka ei ole niin mittava kuin alkion sukusoluissa, ja muun muassa isän tai äidin ohjeiden mukaan geneettisesti leimatut (imprinted) geenit säästävät uudelleenohjelmoinnilta (vihreä katkoviiva). E: sikiökehityksen päivä (embryonic day), G: raskausviikko (gestational week).

syntyy erilaisten metabolisten prosessien tuotteina. Näitä ovat muun muassa asetyyli-COA, S-adenosyylimetioniini, flaviinadeniinidinukleotidi,  $\alpha$ -ketoglutaraatti ja nikotiinadeniinidinukleotidi. Metaboliittien käyttö kofaktoreina mahdollistaa aineenvaihdunnan ja epigenomin välisen viestinnän ja ympäristövasteen (4).

Sekä fysiologiset signaalit (ruokavalio, vuorokausirytmii, ikäänntyminen, energiatasapaino) että patologinen stressi (UV-säteily, patogeenit, ympäristömyrkyt) voivat saada aikaan muutoksia epigenomissa. Sen lisäksi, että ympäristön aikaansaamat epigeneettiset vaikutukset ovat tärkeitä fysiologisessa mukautumisessa, ne voivat myös toisaalta johtaa häiriintyneeseen epigenomiin ja tätä kautta terveysongelmiin. Poikkeavuudet epigenomissa, kuten muutokset DNA:n metylaatio-profiilissa, histoneiden mo-

difikaatioissa ja kromatiinin pakkautumisessa onkin yhdistetty lukuisiin sairauksiin, joista yksi on miesten hedelmättömyys (5).

## Miesten sukusolujen epigeneettiset erityispiirteet

Miesten sukusolut käyvät läpi useita epigeneettisiä muutoksia, joita tapahtuu niiden koko elinkaaren ajan (KUVA 2). Kaikista mittavien epigeneettinen myllerrys tapahtuu alkion sukusoluissa. Näissä soluissa genomi käy läpi epigeneettisen uudelleenohjelmoinnin, jolloin lähes kaikki DNA:n metylaatiot poistetaan ja DNA metyloidaan uudelleen miehen sukusoluille tyypillisellä tavalla (6). Tämä mahdollistaa muun muassa sellaisten geenien leimaamisen (genomic imprinting), joiden halutaan olevan

joko hiljaisia tai aktiivisia spesifisesti vain isän puolelta perityvässä genomissa.

Siittion muodostus, spermatogeneesi, alkaa murrosiässä ja jatkuu aktiivisena koko aikuisiän. Myös spermatogeneesin aikana sukusoluissa tapahtuu laajamittaisia epigeneneettisiä muutoksia. Esimerkiksi meioosin aikana suuri osa nukleosomin perushistoneista vaihdetaan histonivarianteiksi, joista useat ovat sukusoluspesifisiä. Histonivariantit poikkeavat ominaisuuksiltaan perushistoneista, mikä muuttaa kromatiinin tilaa. Sukupuolikromosomit myös pakataan tiiviisti ja hiljennetään. Nämä meioosin aikaiset epigeneettiset muutokset mahdollistavat kromosomien pariutumisen ja rekombinaation (7). Meioosin jälkeen siittion muodostumisen loppuvaiheessa suurin osa histoneista ja histonivarianteista vaihdetaan siittiöille spesifisiin kromatiinia pakkaaviin proteiineihin, protamiineihin. Protamiinit ovat pieniä, paljon arginiiniaminohappoja sisältäviä proteiineja, jotka mahdollistavat siittiöille tyypillisen kromatiinin erittäin tiukan pakkautumisen (8). Histonit säilyvät vain pienessä osassa kromatiinia. Muun muassa ne geenit, jotka ovat tärkeitä varhaisessa alkionkehityksessä, pysyvät pakkautuneena histoneihin, minkä oletetaan tärkeällä tavalla säätelevän hedelmöityksen jälkeisiä tapahtumia (9).

Geenien ilmentyminen on erittäin aktiivista miesten erilaistuvissa sukusoluissa, ja varsinkin meioosin aikana sekä varhaisissa meioosin jälkeisissä haploideissa soluissa genomia luetaan epätavallisen laajasti. Näissä soluissa on monipuolinen kokoelma sekä proteiineja koodaavia että ei-koodaavia RNA-molekyylejä, joiden kohtalon säätely on hedelmällisyyden kannalta olennaisen tärkeää (10,11). Säätelyn tehostamiseksi miesten sukusoluissa on erityisiä RNA-sääteleykeskuksia (germ granules), jotka keräävät yhteen RNA:ita ja niitä sääteleviä proteiineja (12). Sukusoluissa myös tuotetaan monia RNA:ita, joita ei muissa solutyypeissä juuri havaita. Näitä ovat muun muassa PIWI-proteiineihin sitoutuvat pienet ei-koodaavat RNA:t, piRNA:t, joilla on keskeinen rooli esimerkiksi genomien eheyden säätelyssä, sillä ne hiljentävät liikkuvia elementtejä (13). Toisaalta siittion loppuvaiheessa tapahtuva kromatiinin

tiivis pakkautuminen estää geenien luennan suurelta osin, ja kypsät siittiöt ovatkin geenien ilmentymisen kannalta hiljaisia.

## Ympäristöaltisteet ja sukusolujen epigenomi

Miesten sukusolujen erilaistumisen aikana tapahtuvat mittavat epigeneettiset muutokset ovat alttiita ympäristön signaaleille (14). Ympäristöaltistuksen ajankohta vaikuttaa sen aikaansaamaan vasteeseen ja fenotyyppiin. On selvää, että alkiokehityksen aikana, jolloin solulinjat määräytyvät ja epigenomit vakiintuvat vastamaan määrättyjen solutyypin tarvitsemää geenien ilmentymistä, ympäristöaltistumisilla on usein erilaiset seuraukset, kuin jos altistuminen tapahtuu aikuisessa elimistössä. Nykyään tiedetään, että miesten lisääntymiserveiden kannalta kriittisin altistusajankohta ovat tietyt alkionkehityksen vaiheet, jolloin sukupuolielimet kehittyvät ja niiden solulinjat määräytyvät, ja jolloin sukusolut käyvät läpi epigeneettistä uudelleenohjelmointia (15).

Toisaalta myös aikuisen sukusolujen epigenomi voi reagoida ympäristöön ja aiheuttaa häiriöitä spermatogeneesissä tai siittion toiminnassa. Niin elämäntapaan liittyvien tekijöiden kuin ympäristömyrkyjen, sairauksien ja lääkkeidenkin (esimerkiksi kemoterapia) tiedetään aiheuttavan epigeneettisiä muutoksia sukusoluissa ja vaikuttavan hedelmällisyyteen (14). Näitä muutoksia on havaittu muun muassa siittion DNA-metylaatioprofilissa, sekä kromatiinin koostumuksessa ja kromatiinia pakkaavien proteiinien modifikaatioissa (9,14). Vaikka kypsässä siittiössä ei tapahdu geenien luentaa, on siittiöön pakkautunut suuri määrä erilaisia ei-koodaavia RNA:ita, jotka välittävät epigeneettistä tietoa. Viime vuosina näiden siittiön ei-koodaavien-RNA-molekyylien on näytetty reagoivan herkästi ympäristön altisteisiin (16).

Uuden eläinmalleilla tehdyn kokeellisen tutkimuksen ansiosta on käynyt ilmi, että sukusolujen epigenomin muutokset eivät vaikuta pelkästään altistuneeseen yksilöön vaan vaikutukset voivat ylettyä seuraavaan sukupolveen asti (9,17). Eläinkokeet ovat osoittaneet, että geneettisen materiaalin lisäksi myös siittiöiden

sisältämän epigeneettinen informaatio siirtyy munasoluun hedelmöityksessä, ja vaikuttaa muun muassa varhaisen alkionkehityksen tahtumiin ja tätä kautta jälkeläisen terveyteen. Ilmiötä kutsutaan epigeneettiseksi periytymiseksi, ja se mahdollistaa isän hankittujen ominaisuuksien siirtymisen jälkeläiselle siittion epigenomin muutosten välityksellä (9,17). Lukuisat korrelaatiot vanhempien altistusten ja jälkeläisten terveyden välillä tukevat ilmiön olemassaoloa myös ihmisillä, vaikka mekanistista näyttöä ei vielä olekaan (Raitakari ym. tässä numerossa).

## Elintavat

Ylipaino ja liikalihavuus, sekä niihin liittyvät muut terveysongelmat kuten tyyppin 2 diabetes ja sydän- ja verisuonisairaudet ovat yleistyneet. Miesten ylipaino on myös linkitetty miesten lisääntymisterveyden ongelmiin ja hedelmättömyyteen, mikä voi johtua muun muassa ylipainon aiheuttamasta hormonitoiminnan häiriöstä (18,19). Myös siittiöiden epigenomin on näytetty olevan erilainen normaalipainoisilla ja ylipainoisilla miehillä, ja eroja on löydetty sekä siittiöiden DNA-metylaatioissa että RNA-profilissa (20,21). Interventiotutkimuksilla on saatu selville, että siittion epigenomi reagoi sekä painonmuutoksiin että ruokavalioon ja liikuntaan. Sairaalloisen lihaviiden miesten siittiöiden DNA-metylaatio muuttui mahalaukun pienennysleikkauksen jälkeen painon pienemisen myötä (20). Myös normaalipainoisten miesten liikuntainterventiolla saatiin aikaan muutoksia siittion DNA-metylaatioissa ja RNA-profilissa (22).

Tuoreessa ihmistutkimuksessa näytettiin, että vain viikon pituinen ruokavalion vaihto terveellisestä sokeripitoiseen ruokaan muutti siittiöiden RNA-profilia (23). Varsinkin siirtäjä-RNA:sta (tRNA) tuotetut pienet RNA:t (tsRNA:t) reagoivat ruokavalioon (23). Vasteen ollessa näin nopea on selvää, että pienten RNA:iden muutokset eivät voi syntyä pelkästään spermatogeneesin aikana, vaan siittiöiden RNA-profilia muokataan vielä niiden matkalla lisäkiveksen läpi. Hiiritöissä onkin näytetty, että suurin osa siittion sisältämisestä dieettiin reagoi-

## Ydinasiat

- ▶ Ympäristön signaalit muuttavat geenien luentaa epigeneettisten muutosten kautta.
- ▶ Erilaiset ympäristöaltisteet, kuten ravinto, ympäristön kemikaalit tai psyykinen stressi voivat aiheuttaa muutoksia miesten sukusolujen epigenomissa.
- ▶ Ympäristöaltisteiden aiheuttamat muutokset sukusolujen epigenomissa saattavat johtaa lisääntymisterveyden ja hedelmällisyyden häiriöihin.
- ▶ Siittiöiden epigenomi ja ympäristön siihen aiheuttamat muutokset voivat siirtää epigeneettistä tietoa seuraavaan sukupolven hedelmöityksessä.

vista tsRNA:ista ovat peräisin lisäkiveksen epi-teelin soluista eritetyistä tsRNA:ta sisältävistä vesikkeleistä, jotka vapauttavat sisältönsä siittiöihin (24).

Lukuisat eläinkokeet vahvistavat ihmisillä saatuja tuloksia ravinnon vaikutuksista siittion epigenomiin. Jyrsijätutkimuksissa on esimerkiksi näytetty, että sekä runsasrasvainen (25,26) että pienen proteiinipitoisuuden (27) ravinto muuttaa siittiöiden epigenomia. Siittiö-RNA-profileissa on nähty muutoksia edellä mainittujen tsRNA:iden lisäksi myös mikroRNA:issa (miRNA) ja piRNA:issa. Hiirikokeiden avulla on myös pystytty todistamaan, että ruokavalion aiheuttaman hankitun fenotyypin (aineenvaihduntahäiriö) aikaansaamat muutokset siittiöiden RNA-profilissa voivat siirtää tiedon aineenvaihduntahäiriöstä seuraavaan sukupolven, ja tällöin jälkeläiset ovat myös alttiimpia häiriöille (17,21,25,27,28).

Myös esimerkiksi tupakointi on liitetty heikentyneeseen hedelmällisyyteen, ja ei-tupakoivien ja tupakoivien miesten siittiöiden DNA-metylaatioita vertailemalla havaittiin korrelaatio tupakoinnin ja useiden alueiden metylaatiomuutosten välillä (29). Mielenkiintoista kyllä, kannabikselle altistumisen yhteys siittiöiden DNA-metylaatiomuutoksiin näyttäisi olevan jopa monikymmenkertainen tupakointiin

verrattuna (30), ja kannabiksen käyttö on myös yhdistetty vähentyneeseen siittiöiden määrään sekä morfologisten poikkeavuuksien lisääntymiseen (31).

## Ympäristön kemikaalit

Joudumme elämään teollistuneessa maailmassa monenlaisten kemikaalien keskellä, ja useiden niistä tiedetään vaikuttavan fysiologisiin prosesseihin epigeneettisen säätelyn kautta. Näistä hyvänä esimerkkinä on endokriinista järjestelmää häiritsevät ympäristöstä peräisin olevat yhdisteet, joita yleisesti kutsutaan hormonaaliksi haitta-aineiksi (endocrine-disrupting chemicals) (32).

Rotta- ja hiirimalleilla on tutkittu paljon hormonaalisten haitta-aineiden prenataalisen altistuksen vaikutuksia altistamalla raskaana olevia naaraita erilaisille yhdisteille ja tutkimalla vaikutuksia seuraavissa sukupolvissa. Lukuisten hormonaalisten haitta-aineiden on näytetty aiheuttavan lisääntymisröydän ongelmia jyrksijöillä, varsinkin kun altistus tapahtuu sikiöaikana sukusolujen epigenomin uudelleenohjelmoinnin ja kiveksen kehityksen aikana (32). Aivan kuten ravinnon aiheuttamien metabolisten häiriöiden, myös monien ympäristön yhdisteiden (esimerkiksi tuholaismyrkyt atrasiini, metoksikloori, DDT ja vinklotsoliini sekä muovien lisäaineet kuten ftalaatit ja bisfenoli-A) vaikutusten on näytetty jyrksijöillä siirtyvän sukupolvelta toiselle sukusolujen epigenomin muutosten kautta, usein myös transgeneraationaalisesti yli usean sukupolven (32,33).

## Psykologinen stressi

Ympäristön kemikaalien lisäksi myös psykologinen stressi, kuten lapsuuden aikainen kaltoinkohtelu, vanhemmista eroon joutuminen tai koettu psyykinen stressi (esimerkiksi ahdistuneisuus tai masennus), voivat vaikuttaa sukusolujen epigenomiin (34,35). Hiirikokeilla näytettiin, että poikasten stressi, joka aiheutettiin vieroittamalla poikaset emostaan säännöllisesti tietyksi ajaksi, sai aikaan muutoksia aikuisten poikasten siittiöiden RNA-profilissa

(36). Myös kuuden viikon krooninen uroshiirten stressialtistus ennen parituksia muutti siittiöiden miRNA-tasoa (37). Krooninen stressi aiheuttaa hypotalamus-aiivolisäke-lisämunuaisakselin (HPA-akseli) toimintahäiriön, ja tämän muutoksen ajatellaan toimivan signaalina sukusolujen epigenomin muutokselle (37). Mielenkiintoista on, että jopa pelkkä kortikosteronin antaminen uroshiirille sai aikaan muutoksia siittiöiden miRNA-pitoisuuksissa (38). Vanhempien stressialtistumallissa on myös pystytty todistamaan, että stressin aiheuttamat käyttäytymishäiriöt siirtyvät jälkeläisiin siittiöiden RNA:iden välityksellä (36).

## Lopuksi

On selvää, että epigeneettiset mekanismit ovat tärkeässä asemassa miesten hedelmällisyyden säätelyssä, ja eläinkokeiden tulokset tukevat niiden roolia myös tiedonsiirrossa muuttuneista olosuhteista vanhemmalta jälkeläisille. Miesten lisääntymisröyden on huonontunut huolestuttavasti viime vuosikymmenten aikana, mikä heijastuu muun muassa siittiöiden määrän ja laadun jatkuvana heikentymisenä (39). Noin puolella pareista, jotka hakeutuvat hedelmöityshoitoihin, vika löytyy miehestä johtuvista tekijöistä, mutta jopa 60–70 % miesten hedelmättömyystapauksista on idiopaattisia (40). Ympäristöllä on ajateltu olevan tärkeä merkitys miesten hedelmättömyyden taustatekijänä, ja ottaen huomioon ympäristön vaikutuksen sukusolujen epigenomiin, epigeneettiset häiriöt voisivat mahdollisesti selittää osan ongelmista. Muutokset siittiön epigenomissa onkin yhdistetty miehen subfertiliteettiin, ja epigeneettiset määritykset kuten siittiöiden DNA-metylaatioanalyysi ja siittiöiden tai siemenplasman ei-koodaavien RNA:iden pitoisuuksien määritykset ovat nousseet uudeksi mahdollisuudeksi seuloa siittiöiden laatua.

Epigenomin muutosten mahdolliset vaikutukset jälkeläisten terveyteen entisestään korostavat tarvetta ymmärtää sukusolujen epigenetiikkaa. Epigeneettinen periytyminen on vakuuttavasti osoitettu eläinmalleilla, mutta tulevaisuudessa on tärkeää selvittää, minkälainen rooli sillä on ihmisten terveyden määräy-

tymisessä. Riippuen altistuksen ajankohdasta ja altistuneesta solutyypistä, sukusolujen epige-neettiset muutokset saattavat joissakin tapauk-sissa olla palautettavissa elämäntapoja muutta-malla. Näin ollen yksi tulevaisuuden haasteista

on selvittää, voisiko lisääntymis-terveyttä paran-taa ja esimerkiksi metabolisia häiriöitä ehkäis-tä vaikuttamalla siittiön epigenomiin erilaisilla elämäntapainterventioilla ja ympäristöaltistei-den hallinnalla. ■

JUHO ASTELJOKI, fil. yo.

NOORA KOTAJA, FT, molekyyliiläketieteen professori  
Turun yliopisto, Biolääketieteen laitos  
Twitter: @NKotaja @Kotajalab

VASTUUTOIMITTAJA  
Tuomas Mirtti

SIDONNAISUUDET  
Juho Asteljoki: Ei sidonnaisuuksia  
Noora Kotaja: Ei sidonnaisuuksia

#### KIRJALLISUUTTA

- Gibney ER, Nolan CM. Epigenetics and gene expression. *Hereditary* (Edinb) 2010;105:4–13.
- Holoch D, Moazed D. RNA-mediated epigenetic regulation of gene expression. *Nat Rev Genet* 2015;16:71–84.
- Machnik M, Oleksiewicz U. Dynamic signatures of the epigenome: friend or foe? *Cells* 2020;9:653.
- Berger SL, Sassone-Corsi P. Metabolic signaling to chromatin. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, julkaistu verkossa 1.11.2016. DOI: 10.1101/cshperspect.a019463.
- McSwiggin HM, O'Doherty AM. Epigenetic reprogramming during spermatogenesis and male factor infertility. *Reproduction* 2018;156:9–21.
- Hackett JA, Zyllicz JJ, Surani MA. Parallel mechanisms of epigenetic reprogramming in the germline. *Trends Genet* 2012;28:164–74.
- Meikar O, Da Ros M, Kotaja N. Epigenetic regulation of male germ cell differentiation. *Subcell Biochem* 2012;61:119–38.
- Gaucher J, Reynoird N, Montellier E, ym. From meiosis to postmeiotic events: the secrets of histone disappearance. *FEBS J* 2010;277:599–604.
- Gold HB, Jung YH, Corces VG. Not just heads and tails: The complexity of the sperm epigenome. *J Biol Chem* 2018;293:13815–20.
- Kimmins S, Kotaja N, Davidson I, ym. Testis-specific transcription mechanisms promoting male germ-cell differentiation. *Reproduction* 2004;128:5–12.
- Soumillon M, Necsulea A, Weier M, ym. Cellular source and mechanisms of high transcriptome complexity in the mammalian testis. *Cell Rep* 2013;3:2179–90.
- Lehtiniemi T, Kotaja N. Germ granule-mediated RNA regulation in male germ cells. *Reproduction* 2018;155:77–91.
- Czech B, Hannon GJ. One loop to rule them all: the ping-pong cycle and piRNA-guided silencing. *Trends Biochem Sci* 2016;41:324–37.
- Marcho C, Oluwayiose OA, Pilsner JR. The preconception environment and sperm epigenetics. *Andrology*, julkaistu verkossa 4.1.2020. DOI:10.1111/andr.12753.
- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, ym. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility. *Physiol Rev* 2016;96:55–97.
- Lehtiniemi T, Mäkelä M, Kotaja N. Small non-coding RNAs and epigenetic inheritance. Kirjassa: Teperino R, toim. *Beyond our genes*. New York: Springer International Publishing 2020, s. 209–30.
- Chen Q, Yan W, Duan E. Epigenetic inheritance of acquired traits through sperm RNAs and sperm RNA modifications. *Nat Rev Genet* 2016;17:733–43.
- Oliveira PF, Sousa M, Silva BM, ym. Obesity, energy balance and spermatogenesis. *Reproduction* 2017;153:173–85.
- Liu Y, Ding Z. Obesity, a serious etiologic factor for male subfertility in modern society. *Reproduction* 2017;154:123–31.
- Donkin I, Verstehe S, Ingerslev LR, ym. Obesity and bariatric surgery drive epigenetic variation of spermatozoa in humans. *Cell Metab* 2016;23:369–78.
- Donkin I, Barrés R. Sperm epigenetics and influence of environmental factors. *Mol Metab* 2018;14:1–11.
- Ingerslev LR, Donkin I, Fabre O, ym. Endurance training remodels sperm-borne small RNA expression and methylation at neurological gene hotspots. *Clin Epigenetics* 2018;10:12.
- Nätt D, Kugelberg U, Casas E, ym. Human sperm displays rapid responses to diet. *PLoS Biol*, julkaistu verkossa 26.12.2019. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000559.
- Sharma U, Sun F, Conine CC, ym. Small RNAs are trafficked from the epididymis to developing mammalian sperm. *Dev Cell* 2018;46:481–94.
- Chen Q, Yan M, Cao Z, ym. Sperm tsRNAs contribute to intergenerational inheritance of an acquired metabolic disorder. *Science* 2016;351:397–400.
- de Castro Barbosa T, Ingerslev LR, Alm PS, ym. High-fat diet reprograms the epigenome of rat spermatozoa and transgenerationally affects metabolism of the offspring. *Mol Metab* 2016;5:184–97.
- Sharma U, Conine CC, Shea JM, ym. Biogenesis and function of tRNA fragments during sperm maturation and fertilization in mammals. *Science* 2016;351:391–6.
- Radford EJ. Exploring the extent and scope of epigenetic inheritance. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:345–55.
- Jenkins TG, James ER, Alonso DF, ym. Cigarette smoking significantly alters sperm DNA methylation patterns. *Andrology* 2017;5:1089–99.
- Murphy SK, Itchon-Ramos N, Visco Z, ym. Cannabinoid exposure and altered DNA methylation in rat and human sperm. *Epigenetics* 2018;13:1208–21.
- Payne KS, Mazur DJ, Hotaling JM, ym. Cannabis and male fertility: a systematic review. *J Urol* 2019;202:674–81.
- Brehm E, Flaws JA. Transgenerational effects of endocrine-disrupting chemicals on Male and female reproduction. *Endocrinology* 2019;160:1421–35.
- Nilsson EE, Sadler-Riggleman I, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Environ Epigenet* 2018;4:dvy016.
- Yeshurun S, Hannan AJ. Transgenerational epigenetic influences of paternal environmental exposures on brain function and predisposition to psychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2019;24:536–48.
- Rowold E d'Harcourt, Schulze L, Van der Auwera S, ym. Paternal transmission of early life traumatization through epigenetics: Do fathers play a role? *Med Hypotheses* 2019;109:59–64.
- Gapp K, Jawaid A, Sarkies P, ym. Implications of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. *Nat Neurosci* 2014;17:667–9.
- Rodgers AB, Morgan CP, Bronson SL, ym. Paternal stress exposure alters sperm microRNA content and reprograms offspring HPA stress axis regulation. *J Neurosci* 2013;33:9003–12.
- Short AK, Fennell KA, Perreau VM, ym. Elevated paternal glucocorticoid exposure alters the small noncoding RNA profile in sperm and modifies anxiety and depressive phenotypes in the offspring. *Transl Psychiatry* 2016;6:837.
- Virtanen HE, Jørgensen N, Toppari J. Semen quality in the 21st century. *Nat Rev Urol* 2017;14:120–30.
- Kothandaraman N, Agarwal A, Abuelmagd M, ym. Pathogenic landscape of idiopathic male infertility: New insight towards its regulatory networks. *npj Genomic Med* 2016;1:1–9.