



A DNS-metiláció szerepe szervezetünk egyensúlyában

Az emberi szervezetet felépítő egyes sejtek genetikai állománya megegyezik, hiszen egy-egy élőlény sejtjei ugyanazt a genetikai „információcsomagot” hordozzák, DNS formájában. A minket felépítő sejtek mégis rendkívüli formai és funkcióbeli változatosságot mutatnak – szerveinket mintegy 200 különböző típusú sejt építi fel. A tudományt régóta foglalkoztatja ennek a sokszínűségnek a forrása, melyre a választ részben az epigenetika tudományágának létrejötte adta, az 1940 –es évektől kezdődően.

Az epigenetika („epi” – mint feletti, felett álló) az ismert adenin (A), citozin (C), guanin (G), timin (T) DNS bázissorrenden felüli biokémiai variációkat és azok hatásait vizsgálja. Két főbb szintje különböztethető meg: az ún. hiszton modifikációk a DNS-szál „kötegelő orsóiként” szolgáló nukleoszómák módosulataival foglalkozik, míg a DNS-metiláció közvetlenül a DNS építőköveit jelentő nukleotidok módosításait vizsgálja. Jelen írás az epigenetikai módosítások utóbbi kategóriájával foglalkozik.

Szervezetünket azért alkothatja számos eltérő tulajdonságú sejt, mert DNS-bázissorrendjük ugyan megegyező, a géneik kifejeződése azonban eltérő. Számos gén csak bizonyos sejt típusokban fejeződik ki, egyesek sajátos módosításokon mennek keresztül, de kifejeződésük mértéke is nagyban befolyásolja az adott sejt fejlődését. A DNS így biztosítja az élőlények „alaprajzát”, a gének kifejeződése – a génexpresszió – pedig a tervrajz „kivitelezését”. Az utóbbi évtizedek kutatásai pedig arra mutatnak, hogy az epigenetikai módosulások a génexpresszió szabályzásának fontos eszközeül szolgálnak.

Ma már több mint 20-féle különböző típusú módosított nukleotidot ismer a tudomány. Ezek közül számunkra legfontosabbak a 6-metiladenin (m6A), amely növényekben, valamint az 5-metilcitozin (m5C), amely növényekben és állatokban fordul elő. Ezek mellett a prokarióták és gombák még számos metilált bázist használnak genomjukban, esetükben tehát szélesebb



körü vizsgálatokat igényel epigenetikai kódjuk megismerése. Állati szervezetekben az m5C jelenléte egy adott génszakaszon a szabályozott gén inaktív állapotát jelzi, ilyenkor tehát az adott gén nem, vagy csak kis mértékben fejeződik ki. Emberi sejtekben az m5C bázisok 98%-a ún. CpG kontextusban fordul elő, innen a metilált DNS-szakaszok CpG-szigeteknek nevezik. Ezen CpG-szigetek feltérképezése a humán genomban nagyban segítette az öröklődésben, egyedfejlődésben és különböző betegségekben betöltött szerepük megértését. Az epigenetikai mintázatok, hasonlóan a DNS-bázissorrendhez, öröklődést mutatnak; az epigenetikai mintázat azonban minden zigótában törlődik, hogy azután újra kialakuljon, hozzávetőlegesen a beágyazódás során. A DNS-metilációt az ún. DNS-metiltransferáz enzimek végzik, melyek a sejtosztódás során az utódsejtben lemásolják a szülősejt mintázatát (genetikai imprinting, azaz bevésődés), ugyanakkor képesek *de novo*, újonnan is metilálni DNS-szakaszokat.

Az epigenetikai szabályzás egyik fontos pontja az X-inaktiváció biztosítása. A nemi kromoszómákon minden nőstény egyed kétszer annyi X-kromoszómán kódolt gént hordoz (XX), mint a hímek (XY). Amennyiben ez a különbség nem lenne kiegyenlítve, az X-kromoszóma mintegy 1000 génjének kétszeres kifejeződése akár halálos eltéréseket is okozhatna: az X-inaktiváció biztosítja, hogy a nőstények minden sejtjében csak az egyik X-kromoszóma legyen aktív. Ez a jelenség okozza a genetikai mozaikosságot, amely pl. a Calico-macskák foltos szőrzetében nyilvánul meg: az egyes sejtekben az egyedfejlődés során véletlenszerű, hogy melyik X-kromoszóma inaktíválódik, így történetesen a szőrszín kódoló gén egyes változatai is véletlenszerű foltokat alakítanak ki az állatokon. A nem használt X-kromoszóma a rendkívül erős metiláltság, és bizonyos szabályozó RNS-ek hatására kondenzált állapotban marad a sejt teljes életciklusában, és a felfedezőjéről Barr-testként elnevezett formában figyelhető meg mikroszkóp alatt.

A DNS-metiláció a szervezet egészséges egyensúlyának fenntartásában is szerepet játszik: a hibásan kialakult epigenetikai mintázat abnormális génexpresszióhoz, ezen keresztül különböző betegségekhez vezet. Napjainkban ezen jelenség leginkább a rákos megbetegedésekben kutatott, ahol előfordulhat egyes DNS-szakaszokon szükséges metiláció hiánya (hypometiláció) – ennek következtében az adott sejtben nagy mennyiségben kifejeződnek olyan proto-onkogének, melyek a rákos folyamatokhoz vezetnek; előfordulhat



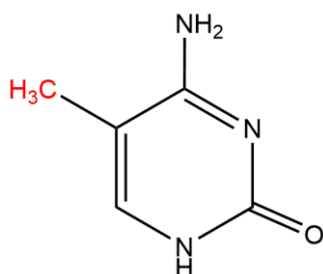
viszont ennek ellenkezője, hypermetiláció, melynek során a rákos folyamatoktól védő gének –tumor szupresszorok- kifejeződése gátlódik. A gyógyszerfejlesztés, terápiás célpontok azonosítása szempontjából ezért főképp az utóbbi kategória kiemelt fontosságú.

Végül, a DNS-metilációnak szintén fontos szerepe van bizonyos humán vírusok, például a herpesz, Epstein-Barr vírus, vagy a cytomegalovírus- fertőzésben. Ezen kórokozók ugyanis élethosszig tartó fertőzést okoznak: miután akut tüneteik elmúltak, bizonyos sejttípusokban az immunrendszer elől „elbújva” továbbra is fennmaradnak szervezetünkben, hogy később pl. stresszhatásra, legyengült immunrendszer esetén visszatérjenek. Ebben a rejtőzködő fázisban a vírus DNS-ének nagy része metilált állapotban van, és csak néhány, fennmaradáshoz szükséges gén fejeződik ki.

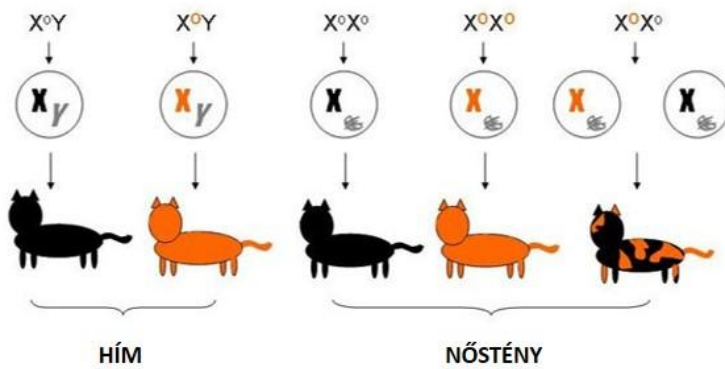
Ezen néhány, kiragadott példából is jól látszik az epigenetika jelentősége, emellett azonban, a rohamosan fejlődő technikai lehetőségek, a klinikai vizsgálatok egyre gazdaságosabb kivitelezése biztosítják, hogy a közeljövőben még többet megtudhassunk ezen szabályozó rendszer működéséről

A PUBLIKÁCIÓ AZ EMBERI ERŐFORRÁSOK MINISZTERIUMA ÚJ NEMZETI KIVÁLÓSÁG PROGRAMJÁNAK TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT.

Illusztrációk: Wikimedia Commons alapján



Az 5-metilcitosin szerkezeti képlete.



Calico macskák szőrszínének kialakulása. Az utolsó cicában mind a sárga, mind a fekete foltok kialakulásáért felelős allélokat hordozó X-kromoszómák megtalálhatók, amelyek véletlenszerű inaktivációja alakítja ki a jellegzetes háromszínű mintázatot (a fehér színű foltokért felelős gén eltérő kromoszómán található). A gombolyagok az inaktivált, Barr-testként megfigyelhető X kromoszómát jelölik.



A háromszínűen foltozott calico macska csak nőstény lehet.

Oláh Péter

olapeti87@gmail.com