

A jövő tudósai

DNS-METILÁCIÓ SZEREPE SZERVEZETÜNK EGYENSÚLYÁBAN¹

Oláh Péter

PhD, bioinformatikus, Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika,
Pécs; Klinik für Dermatologie, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Németország
olapeti87@gmail.com

Kulcsszavak: 5-metilcitozin, korai egyedfejlődés, X-inaktiváció, herpesz, epigenetika

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

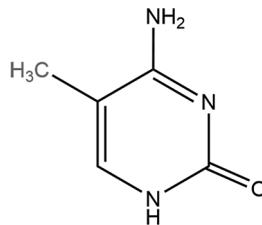
Az epigenetika („epi” – feletti, felett álló) az ismert adenin (A), citozin (C), guanin (G), timin (T) DNS-bázissorrenden felüli biokémiai variációkat és azok hatásait vizsgálja. Két főbb szintje különböztethető meg: az ún. hiszton modifikációk a DNS-szál „kötegelő orsóiként” szolgáló nukleoszómák módosulataival foglalkoznak, 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 génjeik 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 rá, hogy az epigenetikai módosulások a génexpresszió szabályzásának fontos eszközeül szolgálnak.

Ma már több mint húszféle különböző típusú módosított nukleotidot ismer a tudomány. Ezek közül számunkra legfontosabbak a 6-metiladenin (m6A), amely

¹ A publikáció az Emberi Erőforrások Minisztériuma Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült, korábbi változata megjelent az www.eduvital.net honlapon.

növényekben, valamint az 5-metilcitozin (m5C) (1. ábra), amely növényekben és állatokban fordul elő. Ezek mellett a prokarióták és a gombák még számos metilált bázist használnak genomjukban, esetükben tehát szélesebb körű 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 kismértékben fejeződik ki.



1. ábra. Az 5-metilcitozin szerkezeti képlete

Forrás: saját szerkesztés a Wikimedia Commons alapján (URL1)

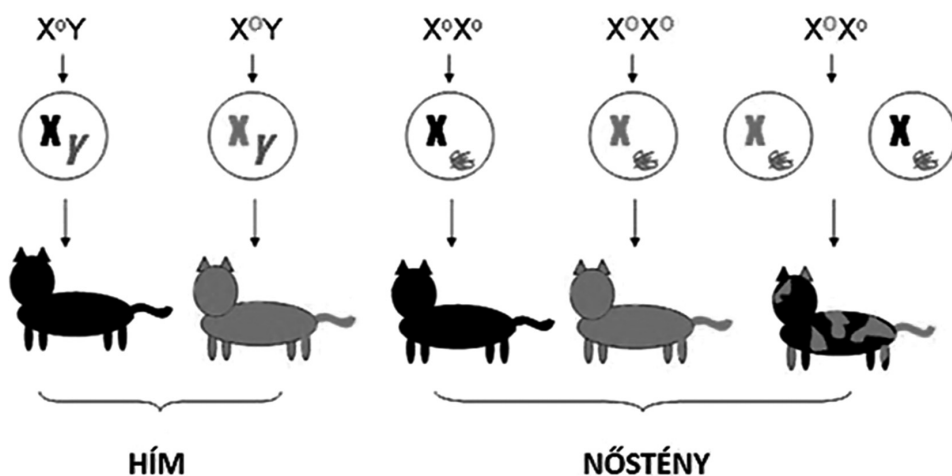
Emberi sejtekben az m5C-bázisok 98%-a ún. CpG-kontextusban fordul elő, ezért a metilált DNS-szakaszokat CpG-szigeteknek nevezik. Ezen CpG-szigetek feltérképezése a humán genomban nagyban segítette az öröklődésben, egyedfejlődésben és különböző betegségekben betöltött szerepük megértését. Az epigenetikai mintázatok, hasonlóan a DNS-bázissorrendhez, öröklődést mutatnak, azonban a mintázat minden zigótában törlődik, hogy azután újra kialakuljon, hozzávetőlegesen a beágyazódás során. A DNS-metilációt az ún. DNS-metiltranszferáz 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 ezer 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 például a kalikó macskák (2. ábra) foltos szőrzetében nyilvánul meg: az egyes sejtekben az egyedfejlődés során véletlenszerű, hogy melyik X-kromoszóma inaktiválódik, így történetesen a szőrszint kódoló gén egyes változatai is véletlenszerű foltokat alakítanak ki az állatokon (3. ábra). 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.



2. ábra. A háromszínűen foltozott kalikó macska csak nőstény lehet

Forrás: URL2



3. ábra. Kalikó macskák szőrszínének kialakulása

Forrás: a szerző saját rajza

Az utolsó cicában mind a sárga, mind a fekete foltok kialakulásáért felelős allélok 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. (URL3)

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 jelenséget leginkább a rákos megbetegedésekkel kapcsolatban kutatják, ahol előfordulhat egyes DNS-szakaszokon a szükséges metiláció hiánya (hipometiláció) – ennek következtében az adott sejtben nagy mennyiségben kifejeződnek olyan protoonkogének, melyek a rákos folyamatokhoz vezetnek; előfordulhat viszont ennek ellenkezője, hipermetiláció, melynek során a rákos folyamatoktól védő gének – tumorszuppresszorok – kifejeződése gátódik. 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 citomegalovírus-fertőzésben. Ezen kórokozók ugyanis élethosszig tartó fertőzést okoznak: miután akut tünetek elmúltak, bizonyos sejtípusokban az immunrendszer elől „elbújva” továbbra is fennmaradnak szervezetünkben, hogy később, például 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.

A kiragadott példából is jól látszik az epigenetika jelentősége, emellett azonban a rohamosan fejlődő technikai lehetőségek, a klinikai vizsgálatok egyre gazdaságosabb kivitelezése biztosítja, hogy a közeljövőben még többet megtudhassunk ezen szabályozórendszer működéséről.

IRODALOM

URL1: <https://sh.wikipedia.org/wiki/5-Metilcitozin>

URL2: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Calico_she-cat_with_short_hair.jpg

URL3: https://www.sciencebuddies.org/science-fair-projects/project-ideas/MamBio_p022/mammalian-biology/x-inactivation-cat-coat-color?from=Pinterest%5d+#background