

Tanulmány

MIT ÖRÖKLÜNK ÉS MIT NEM? PERSPEKTÍVA ÉS REALITÁS

Falus András

az MTA rendes tagja
falus.andras@med.semmelweis-univ.hu

Bevezetés

A modern biológia lényege az a hierarchikus komplexitás, amely az életfolyamatok komponenseinek hálózatosan rendezett és szabályozott rendszerében valósul meg. A hatalmas adathalmazokat tároló, interneten többségében szabadon elérhető genomprogramok felgyorsult kiteljesedése, a genetikai anyag (DNS, RNS) lineáris „betűsorrendjének elolvasása” újgenerációs szekvenálási eljárásokkal egyre hatékonyabb, ugyanakkor mind olcsóbb megvalósítása hatalmas mértékben növelte a genetikai/genomikai tudásunkat. Mindez legújabbban kiegészült a magasabbrendű és mikrobiális szervezetek ökoszisztémaként tekinthető együttélésének és szimbiotikus kölcsönhatásának tanulmányozásával is.

Ugyanakkor, a rendszerelvű biológia és orvostudomány korában, a szinte galaktikus dimenziójú adat bibliomikai narratívájában egyre nagyobb szerepet kap a külső és belső környezet hatásait tükröző epigenetika is. Az epigenetikai szabályozás azon változások összességét jelenti, amely a környezet hatásá-

ra szabályozza az örökölt információk aktivitását, bekapcsolhatja, felerősítheti vagy akár lecsendesítheti, sőt ki is kapcsolhatja azokat. Az epigenetikai következményekkel járó környezeti hatások közé tartoznak az anyai hatások a magzati élet során, a táplálkozás, a mozgás, a toxinok és fertőzések hatásai, valamint a klíma és annak változásai. Ezeken túl manapság egyre meggyőzőbb bizonyítékok utalnak a mentális, pszichoszociális és meditatív, valamint szociológiai tényezők sokaságának hatására a szüleinktől **örökölt biológiai jellegek érvényesülésére.**

A genomikai és epigenetikai adatok feldolgozása, algoritmusba sorolása egészen új, nagy halmazokat kezelő (bio)informatikai eljárásokat igényel. Létrejött a *computational biology*, amelyet ma már a világ első vonalbeli egyetemei tanszéki szerveződésekben reguláris tantárgyként oktatnak.

Ez a cikk a személyre szabott orvoslás perspektívájából kísérli meg bemutatni a genomikai és a fizikai, valamint mentális és kommunikációs faktorok együttes érvényesülését, továbbá a bioinformatikai gondolko-

dás és eszközrendszer felé irányuló, egyre nagyobb kihívásokat.

Genetika–epigenetika

Az örökítőanyag, a deoxiribonukleinsav (DNS) és a ribonukleinsav (RNS) úgy épül fel, mint egy csigavonalban (helikálisan) felcsavarodott létra, ahol a foszforsav és egy öt szénatomszámú cukor képezik a létra szárait. Maguk a „létrafokok” univerzálisak az egész élővilágban, négyfélék lehetnek, ezek az adenin (A), guanin (G), citozin (C) és timin (T) nukleotidbázisokat jelentik (az RNS-ben T helyett uracil [U] található). A kétlánú nukleinsavak helikális szerkezetében a G-hez mindig C, az A-hoz pedig a T/U kapcsolódik. Egy emberi ivarsejtben, 23 kromatinszállban (osztódáskor megrövidülve és megvastagodva kromoszómában) összesen mintegy 3,2 milliárd nukleotidbetű található, a testi sejtekben 23 pár (egy-egy apai és anyai) kromoszóma hordozza az örökölt információt a nukleotidok lineáris sorrendje által. A DNS-ről RNS-másolat készül (átírás=transzkripció), ezek egy része az ún. „küldönc” (messenger) mRNS, melyek nukleotidsorrendje alapján a sejt citoplazmájában fehérjék szintézise (lefordítás = transláció) jön létre. Az RNS-ek jelentős része nem kódoló RNS, azaz nem kerül translációra, hanem nagyon lényeges szabályozó funkciót lát el (például mikroRNS-ek, lásd később).

A genetika hagyományos szemlélete szerint a DNS-lánc bizonyos szakaszairól, a génekről tervrajzszerűen egy-egy fehérje képződik. Egyre több ismeretünk van az eddig mesterségesen (didaktikailag?) külön kezelt, bár az empiria által korábban is figyelembe vett, a DNS-betűsorrendet nem érintő, de az abban kódolt információ kifejeződését (génexpressziót) módosító hatásokról. Ismert

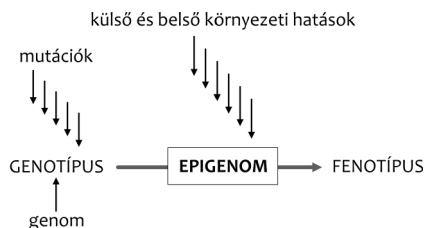
az is, hogy ezek a kovalens kémiai változásokat okozó hatások legtöbbször reverzibilisek és gyakran öröklődnek is (Jablonka, 2012).

Az elmúlt években közelebb kerültünk az epigenetika mechanizmusainak megértéséhez, nagyrészt a DNS-metiláció és a kromatin/hisztonstruktúra szabályozásának kutatásával.

Az *epigenom* a sejt epigenetikai módosulásainak összessége. Ahogyan egy megtermékenyített petesejt (a legalapvetőbb embrionális őssejt) is, a szervezet kifejlődése során több sejtvonalra differenciálódik, úgy egy genom és annak egyes szakaszai is, függően a külső és belső környezettől, többféle szinten „szólalhatnak meg”. Ennek megfelelően a genotípus az epigenomon keresztül, azaz jelentős részben a környezeti hatások által szabályozottan határozza meg a fenotípust, azaz lényeges hatást fejt ki a szervezet külső és belső, makroszkopikus és mikroszkopikus, kémiai és fizikai tulajdonságaira és funkcióira (1. ábra).

Az epigenetikai hatások molekuláris következményei

1. *Transzkripció szinten ható epigenetikai módosítások* • A sejtmagon végzett elektronmikroszkópos vizsgálatok régóta ismerik az eukromatin (lazább, kevésbé spiralizált, világosabb) és a heterokromatin (erősen spiralizált, tömöttebb, sötétebb) fogalmát. Előbbi aktív, utóbbi

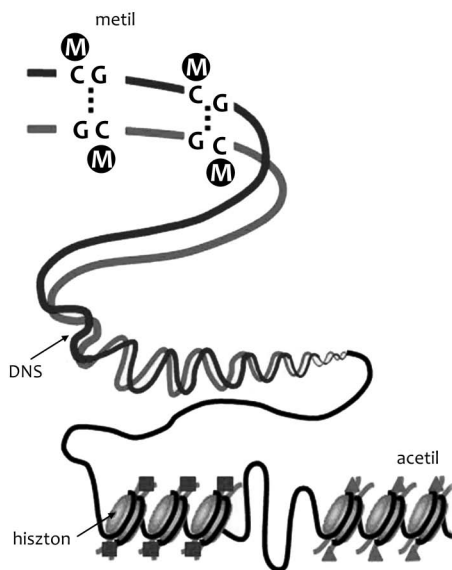


1. ábra • Az epigenom módosítja a genotípus érvényesülését

bi kevésbé aktív génaktivációra utal (Alberts et al., 2002). Ma egyre többet tudunk arról, hogy ezeket a változásokat többek között az említett kovalens és reverzibilis kémiai módosítók okozzák.

Az egyik legismertebb epigenetikai változás a DNS metilációja (Mamrut et al., 2013) (2. ábra). Ez utóbbi során az örökítőanyag citozin-guanin párijaihoz (CpG-szigetek) egyedi mintázatot követve kapcsolódnak a metilcsoportok. A metilált citozinhoz ezután metilkötő fehérjék sora kapcsolódhat. Ezek mind az adott helyen működő gén transzkripciójának gátlását okozzák. Nagyon lényegesek a demetiláz enzimek is, amelyek eltávolítják a metilcsoportot a citozinokról (ezzel lazítják, és így aktiválják a kromatinszerkezetet).

A hisztonfehérjék a kromatin szerkezeti elemei, a DNS-lánc ezek köré tekeredik fel, mintázatuk, módosulásaik (a „hisztonkód”) (Hunt et al., 2013) úgy befolyásolják a DNS



2. ábra • A DNS metilációja és a hisztonfehérjék acetilációja

működését, hogy az erősen spiralizált szakaszokról nem, a széttekeredettebb szakaszokról inkább képesek az általuk leírt fehérjék szintetizálódni. Számos kovalens hisztonmodifikációt ismerünk, például: foszforiláció, metiláció, acetiláció. Legtöbbet a hisztonacetilációról tudunk (Boros, 2012; Koutsounas et al., 2013). Függően attól, hogy melyik aminosavat érinti az acetiláció, fokozódhat (transzkripció csökken) vagy csökkenhet (transzkripció fokozódik) a kromatin spiralizációja (2. ábra).

2. *Transzlációs szinten ható epigenetikai módosítások* • A korábban említett, nemkódoló RNS-ek a transzláció szabályozásában vesznek részt, azáltal, hogy a specifikusan mRNS-ekhez kötődve azok transzlációját gátolják (Falus – Molnár, 2008). Ezek a kicsi RNS-ek szekvenciaspecifikusan kapcsolódnak a mRNS-ek 3' végéhez, amivel a mRNS lebontását (például növényekben) vagy blokkolását (állatokban, emberben) idézik elő. A folyamatban számos fehérje is részt vesz. A mikroRNS-ek mellett legújabban a kivágódott intronok (mirtronok) mRNS-t blokkoló hatását is igazolták.

3. *Pozicionális hatások és telomerek* • Legújabban a kromatinstruktúra-pozicionálás megváltozását, a sejtmagon belüli kromatinátrendeződéseket is epigenetikai hatásoknak tulajdonítják (Zhu et al., 2013). Egyes epigenetikai hatások a DNS-struktúra hozzáférhetőségét, mások a rendkívül jelentős sejtleletani funkciót ellátó telomerek hosszát befolyásolják. Ettől a szakasztól függ ugyanis a kromoszómák stabilitása, a telomera nélküli kromoszómák hajlamosabbak a fúzióra, ami rendellenes működéshez vezet. Másik funkciójuk, hogy a sejtosztódáskor bekövetkező DNS-másolás során fenntartják a lánc normális hosszát. A régió jellegzetes, guaninban gazdag szakaszát egy telomeráz nevű enzim szinteti-

zálja (Beery et al., 2012). A telomerák a kromoszómák végén található, a kromoszómák integritásának, stabilitásának megőrzésében elengedhetetlenül fontos „kupakszerű” régiók. A telomeráknak valószínűleg szerepük lehet a sejtmag háromdimenziós szerkezetének kialakításában is.

Légújabb eredmények szerint bizonyos környezeti hatások (például vírusfertőzések) a genomon belül jelentős arányban előforduló ugráló genetikai elemek (transzpozonok) aktiválására hatnak, tehát a genetikai elemek mobilitása is, legalább is részben, epigenetikai kontroll alatt áll (Fedoroff, 2012).

Az epigenetikai változásokat előidéző hatások

Ezek közé soroljuk az anyai hatást a magzat kihordása során, az egyedfejlődést irányító külső faktorokat, a külső és belső környezet tényezőit, mint amilyen a stressz, a táplálkozás, a sport, a fény, a dohányzás, az alvásmennyiség, vagyis az életmód, valamint a pszichoszociális környezet. Ezek mind módosíthatják a genom aktivációját, ezért a kutatók *epigenetikai* tényezőknél nevezik őket.

A sokrétű anyai hatásban, az átlag negyven hetes közvetlen anya–magzat kapcsolat során túlmenően az anya táplálkozásán, mozgási aktivitásán és esetleges betegségeinek hatásán túl sok más hatás érvényesül (Soubry et al., 2013). Ilyen az anyai hang, beszéd is, amelynek jelentőségét ma már epigenetikai mérések is igazolják. Az anyai hatás folytatódik a születés után az érintés és illatingerek hatására is. Kiemelt epigenetikai jelentőséget tulajdonítanak a szoptatásnak.

A táplálkozás feltételezhető epigenetikai vonatkozásaira (Ivanova et al., 2012) utal például az egerek szőrzetszínének öröklődésmentete, melyet a vemhes anyák táplálékának módosításával lehet befolyásolni. Egy genisz-

tein nevű szójaösszetevő például a DNS-molekula egyes szakaszain hipermetilációt okoz, amely az ivadékokban mozaikos, foltos szőrzetet eredményez, de hatására az allergiás légúti betegségek gyakorisága is nő.

Nagyon lényeges epigenetikai tényező a mozgás, a sport (Ehlert et al, 2013). Kiderült például, hogy a rendszeres testmozgás gyulladásgátló hatású, mivel a vázizomzatban is termelődik interleukin-6, amely fokozóan hat a cukor- és zsírbontásra.

Ami a pszichoszociális környezet epigenetikai hatásait illeti, már végeztek vizsgálatot például olyan anyákon, akik krónikusan beteg gyereket gondoztak. Bennük aktívabban ment végbe a DNS-végeken elhelyezkedő telomerrégiók rövidülése, azaz a sejttöregedés és a telomeráz a megfigyelt anyákban alacsonyabb aktivitást mutatott a kontrollcsoporthoz képest. Ezt a jelenséget állatmodellekben is észlelték (Lieberman et al., 2012; Combs-Orme, 2013).

A jövő: személyre szabott orvoslás

A személyre szabott medicina és a tudatos egészségnevelés: a primer prevenció (Najafzadeh et al., 2013) az epigenom szintjén történik.

A betegségek genetikai struktúrájának felderítése óriási jelentőségű az orvoslás szempontjából, hiszen számos esetben ugyanaz a gyógymód (vagy gyógyszer) mindenkén segít, míg gyakran minden betegnél más beavatkozás lesz a leghatékonyabb.

A távlati célok megvalósulásáig azonban még több kritikus problémát kell megoldani.

Először is szükség lesz még sokkal több ember genomszekvenciájának ismeretére. 2010 végén fejeződött be az ún. „1000 genom projekt”, ennek alapján 2012-ben publikálták *ENCODE* cím alatt (Encode Project Consortium, 2012) az eredményeket. Kínai genetiku-

sok közeli célul tűzték ki több millió ember teljes genomjának elolvasását. Az „új generációs szekvenálási módszerek bekerülése és rohamosan csökkenő költségei miatt igen valószínű, hogy ez a cél pár éven belül meg fog valósulni. Ez valóban genomszintű asszociációs vizsgálatokat (GWAS) tesz majd lehetővé.

Másodszer, meg kell tudnunk mondani minden egyes variánsról, hogy hozzájárul-e a betegséghez vagy például egy adott gyógyszer lebontásának kinetikájához, és ha igen, milyen mértékben. Ennek megállapítása igen nehéz feladatnak ígérkezik, mert a betegségeket okozó variánsok száma valószínűleg nagy és a legtöbb emberben különböző.

Mindazonáltal ennek a genetikai információnak a birtokában megbecsülhető lesz majd a betegségek kialakulásának genetikai kockázata még azok bekövetkezte előtt, ami tudatos epigenetikai beavatkozási lehetőséget nyújthat a megelőzésre. A primer prevenció egyik lehetősége az epigenetikai hatások

módosítása. Például az elhízásra hajlamosító genetikai variánsokat hordozó gyerekeknél korai életmódváltoztatással a későbbi, az elhízással fokozottabban hajlamosító megbetegedés elkerülhető lehet. Ezen a szinten is lényeges a teljes epigenom vizsgálata (EWAS).

Végül a genetikai információra alapuló orvoslás talán legnagyobb kihívása a variánsokat hordozó gének működését célzottan befolyásoló és legkisebb mellékhatást előidéző gyógyszerek, illetve személyre szabott vakcinák kifejlesztése lesz.

Nem kétséges, hogy a személyre szabott orvoslás, a rendszerszemléletű medicina megoldandó problémái között a 21. század orvosi genetikai/genomikai kutatásai mellett a társadalmi, szociális és nevelési (mentális epigenetikai) kérdések is kiemelt jelentőséggel jelentkeznek a közeljövőben.

Kulcsszavak: *genetika, epigenetika, DNS, metiláció, acetiláció, mikroRNS*

IRODALOM

- Alberts, Bruce – Bray, D. – Lewis, J. – Raff, M. – Roberts, K. – Watson, J. D. (eds.) (2002): *The Molecular Biology of The Cell*. Fourth Edition, Garland
- Beery, Annaliese K. – Lin, J. – Biddle, J. S. – Francis, D. D. – Blackburn, E. H. – Epel, E. S. (2012): Chronic Stress Elevates Telomerase Activity in Rats. *Biology Letters*. 8, 6, 1063–1066. DOI: 10.1098/rsbl.2012.0747 • <http://rsbl.royalsocietypublishing.org/content/roybiolett/early/2012/10/03/rsbl.2012.0747.full.pdf>
- Boros Imre M. (2012): Histone Modification in Drosophila. *Briefing in Functional Genomics*. 11, 4, 319–331. DOI: 10.1093/bfpg/els029
- Combs-Orme, Terri (2013): Epigenetics and the Social Work Imperative. *Soc Work*. 58, 1, 23–30. DOI: 10.1093/sw/sws052
- Ehlert, Tobias – Simon, P. – Moser, D. A. (2013): Epigenetics in Sports. *Sports Medicine*. 43, 2, 93–110. DOI: 10.1007/s40279-012-0012-y
- Encode Project Consortium (2012): An Integrated Encyclopedia of DNA Elements in the Human

- Genome. *Nature*. 489, 7414, 57–74. DOI: 10.1038/nature11247 • <http://www.nature.com/nature/journal/v489/n7414/full/nature11247.html>
- Falus András – Molnár Viktor (2008): Closer to the Completed Unity: Messenger and MicroRNA Profiling. An Introduction. *Seminars in Cancer Biology*. 18, 2, 77–78. DOI:10.1016/j.semcancer.2008.01.006
- Fedoroff, Nina V. (2012): Presidential Address. Transposable Elements, Epigenetics, and Genome Evolution. *Science*. 338, 6108, 758–767. DOI: 10.1126/science.338.6108.758 • <http://www.sciencemag.org/content/338/6138/758.long>
- Hunt, Clayton R. – Ramnarain, D. – Horikoshi, N. – Iyengar, P. – Pandita, R. K. – Shay, J. W. – Pandita, T. K. (2013): Histone Modifications and DNA Double-strand Break Repair after Exposure to Ionizing Radiations. *Radiation Research*. 31 Jan. Epub Ahead of Print DOI: 10.1667/RR3308.2
- Ivanova, Elena – Chen, J. H. – Segonds-Pichon, A. – Ozanne, S. E. – Kelsey, G. (2012): DNA Methylation at Differentially Methylated Regions of Imprinted Genesis Resistant to Developmental Programming

- by Maternal Nutrition. *Epigenetics*. 10, 1200–1210. DOI: 10.4161/epi.22141 • <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/epi.22141>
- Jablonka, Eva (2012): Epigenetic Variations in Heredity and Evolution. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 92, 6, 683–688. DOI: 10.1038/clpt.2012.158 • <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/clpt.2012.158/abstract>
- Koutsounas, Ioannis – Giaginis, C. – Patsouris, E. – Theocharis, S. (2013): Current Evidence for Histone Deacetylase Inhibitors in Pancreatic Cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 19, 6, 813–828. DOI: 10.3748/wjg.v19.i6.813 • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3574878/>
- Liberman, Shayna A. – Mashoodh, R. – Thompson, R. C. – Dolinoy, D. C. – Champagne F. A. (2012): Concordance in Hippocampal and Fecal Nr3c1 Methylation Is Moderated By maternal Behavior in the Mouse. *Ecology and Evolution*. 12, 3123–3131. DOI: 10.1002/ece3.416 • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3539005/pdf/ece30002-3123.pdf>
- Mamrut, S. – Harony, H. – Sood, R. – Shahar-Gold, H. – Gainer, H. – Shi, Yj. – Barki-Harrington, L. – Wagner, S. (2013): DNA Methylation of Specific CpG Sites in the Promoter Region Regulates the Transcription of the Mouse Oxytocin Receptor. *PLOS ONE*. 8, 2, E56869. DOI: 10.1371/Journal.Pone.0056869 • <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0056869>
- Najafzadeh, Mehdi – Davis, J. C. – Joshi, P. – Marra, C. (2013): Barriers for Integrating Personalized Medicine Into Clinical Practice: A Qualitative Analysis. *American Journal of Medical Genetics A*. 161, 4, 758–763. DOI: 10.1002/Ajmg.A.35811
- Soubry, Adelheid – Schildkraut, J. M. – Murtha, A. – Wang, F. – Huang, Z. – Bernal, A. – Kurtzberg, J. – Jirtle, R. L. – Murphy, S. K. – Hoyo, C. (2013): Paternal Obesity Is Associated with IGF2 Hypomethylation in Newborns: Results From a Newborn Epigenetics Study (NEST) Cohort. *BMC Medicine*. 11, 1, 29. DOI:10.1186/1741-7015-11-29 • <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/11/29>
- Zhu, Jiang – Adli, M. – Zou, J. Y. – Verstappen, G. – Coyne, M. – Zhang, X. – Durham, T. – Miri, M. – Deshpande, V. – De Jager, P. L. – Bennett, D. A. – Houmard, J. A. – Muoio, D. M. – Onder, T. T. – Camahort, R. – Cowan, C. A. A. – Meissner, A. – Epstein, C. B. – Shores, N. – Bernstein, B. E. (2013): Genome-Wide Chromatin State Transitions Associated with Developmental and Environmental Cues. *Cell*. 152, 642–654. DOI: 10.1016/j.cell.2012.12.033 • http://ac.els-cdn.com/S0092867412015553/1-s2.0-S0092867412015553-main.pdf?_tid=f9ca2032-f03a-11e4-a5b5-00000a0b0f02&acdnat=1430509861_8098300e783d7b6b5c25d7bbcc99d76e

