

VENETIANER PÁL

# Mutasd meg DNS-ed, megmondom életkorod!

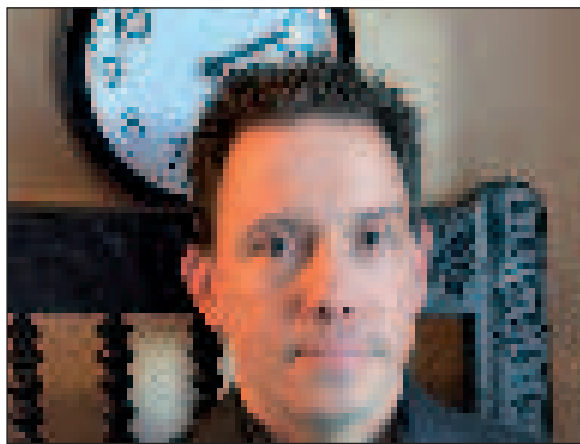
Immár több mint egy évtizede ismerjük az emberi DNS teljes nukleotidsorrendjét, általában és azóta már emberek tízezreinek egyedi DNS nukleotidsorrendjeit, így az emberi különbözőség genetikai alapjait is. Valamikor ebben a mondatban a „DNS nukleotidsorrend” szavak helyett írhattunk volna „teljes örökletes információ”-t is, ma azonban már tudjuk, hogy e két kifejezés nem ugyanazt jelenti. Az örökletes információ hordozója ugyanis nem *csak* a DNS nukleotidsorrendje. Ezen kívül létezik a génműködést és az átöröklést befolyásoló szerkezeti elemeknek egy olyan halmaza, amelynek a neve „epigenom”, és ezzel foglalkozik az „epigenetika” nevű tudományterület, amelynek egyre fontosabb szerepe van a mai orvosi és biológiai kutatásokban. Noha a fogalom tartalma még vitatott, és pontos, általánosan elfogadott definíciója nincsen, abban nagyjából megegyeznek a szakemberek, hogy az epigenom egyrészt jelenti a DNS-t alkotó nukleotidok másodlagos (azaz a kész DNS-láncon történő) kémiai módosulásait, másrészt pedig a DNS-el szoros kölcsönhatásban lévő fehérjék, azaz a kromatin olyan stabil kémiai módosulásait, amelyek befolyásolják a génműködést. Ez utóbbi tényezőről a közelmúltban *Boros Imre* írt kétrészes cikket lapunkban, a következőkben ebben a cikkben csak a DNS-nukleotidok módosulásairól lesz szó. Az egész epigenomra vonatkozóan általánosságban állítható, hogy az az egyed élete során történő sejtosztódások során lényegében megmarad (bár részleteiben változhat), míg az ivarsejtek érése során bekövetkező számcsökkentő osztódás (meiózis) többnyire letörli azt (kivételek vannak).

Azt már régen tudjuk, hogy a természetes DNS-ben az élőlények döntő többségében (itt is ismerünk néhány kivételt) a négy alkotó nukleotidbázis (adenin, citozin, guanin, timin) közül az egyik, a citozin, olykor módosult egy metilcsoportnak a kész DNS-lánca történő bevitelével. A metilált citozinok mennyisége és eloszlása a DNS teljes hosszában egyáltalán nem véletlenszerű, a metilált citozint többnyire guanin követi és ezek a CG-párok többnyire az egyes gének elején elhelyezkedő, a működés szabályozásáért felelős úgynevezett promoter-szakaszon koncentráló-

nak. A metilált citozinok mennyiségének és helyének meghatározására szolgáló hatékony rutinmódszerek csak az utóbbi évtizedben alakultak ki, de ez mindenképpen – ma is – nehezebb feladat, mint a nukleotidsorrend meghatározása, mivel ellentétben az utóbbival, ami egy soksejtű élőlény minden sejtjében, annak egész életében azonos, az epigenetikus mintázat, azaz a metilcsoportok helye szövetenként különböző és az egyedi élet során is változik.

A közhit szerint például az egyetétű ikrek genetikailag azonosak. Ez feltétlenül igaz a DNS nukleotidsorrendjére vonatkozóan. Sőt, születéskor még epigenomjuk is azonos, később azonban már nem. Kimutatták, hogy az egyetétű ikrek epigenomja annál jobban különbözik egymástól, minél idősebb az ikerpár. Azaz: minthogy az epigenomot (ellentétben a nukleotidsorrenddel) környezeti tényezők is alakítják, életük során az ikrek egyre több különböző külső hatásnak kitéve, egyre több különbséget szereznek epigenomjukban, azaz DNS-metilációs mintázatukban.

Nyilván ez a tény ihlette *Steve Horvath* amerikai bioinformatikust arra az elemzésre,



Steve Horvath

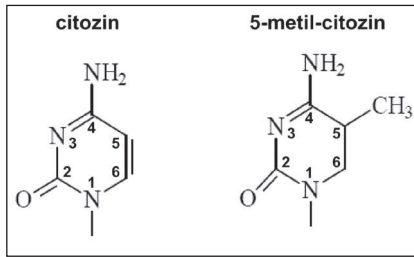
amelynek tavaly ősszel megjelent eredményei szenzációként hatottak nemcsak a szakmai közvéleményben, hanem a napisajtóban is. Neve alapján Horvath nyilván magyar eredetű családból származik, bár publikus

életrajza nem utal erre. Németországban született, ott járt egyetemre, de már az Egyesült Államokban doktorált és jelenleg Los Angelesben a kaliforniai egyetemen dolgozik.

Horvath bioinformatikus, azaz semmiféle saját kísérleti, biokémiai munkát nem végzett. Kizárólag nyilvánosan hozzáférhető adatbázisokból kiindulva, óriási számítógépes apparátust felhasználva állította fel meglepő, de igen jól alátámasztott és dokumentált elméletét. Ez egyetlen mondatban összefoglalható és így szól: az emberi genom 353 meghatározott pontján elhelyezkedő citozinok metiláltsági állapotából pontosan meghatározható az egyén életkora.

Vajon hogyan jutott erre a következtetésre? Közel 8000 egyedi DNS-mintát vizsgált át ismert életkorú személyek 51 különböző egészséges szövetéből (mivel a vizsgálati minták zöme orvosi intézményekből jött, a személyek egy része ugyan beteg volt, de a minták mind egészséges, a betegség által nem érintett szövetekből származtak). Minthogy a mintákat adó személyek életkora ismert volt, a minták felének számítógépes elemzésével sikerült megállapítania, hogy a DNS-eken található sokmillió metilálható, illetve metilált hely közül melyek azok, amelyeknek metiláltsági állapota a legpontosabban korrelál a vizsgált személy életkorával. 353 ilyen helyet választott ki. Ezután a minták másik felénél (figyelmen kívül hagyva az életkort) megnézte ugyanezeket a helyeket, és a metiláltsági állapotból (a kidolgozott algoritmus alapján) megállapította az adott személy életkorát. Az így kapott eredmény 0,97 korrelációt mutatott a tényleges, dokumentált életkorral. Más

szavakkal: a becslés standard hibája mindössze 2,9 év volt. A legpontosabb értékeket gyerekeknél és serdülőknél kapta. Az elemzésnek e fő következtetése mellett számos orvosi és biológiai szempontból érde-



A citozin és a metilcitozin szerkezeti képlete

kes egyéb eredményei is voltak. Így például két (ritka) örökletes betegségben, amelyek rendkívül gyors öregedéssel járnak (a Werner és a Hutchinson-Gilford progeria) a DNS-metilációban nem látszott ennek a jele, a betegek DNS-metiláltság alapján számított életkora megegyezett valós életkorukkal, azaz fiatalabbnak bizonyultak, mint klinikai állapotuk és külsejük alapján. További érdekes eredmény, hogy az algoritmus alkalmazhatónak bizonyult csimpánzokra is. Mivel a minták különböző szövetekből származtak, az is megállapítható volt, hogy mely szövetekben jár a legpontosabban a metilációs „óra” (vérben és agyban) és melyekben a legkevésbé pontosan (női mell, méh, bőr, izom).

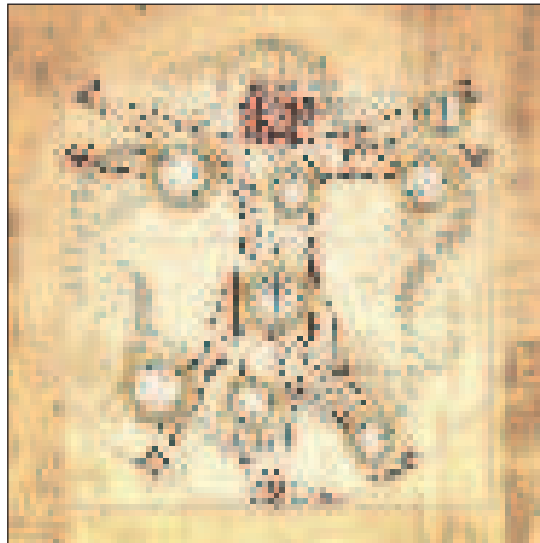
Az utóbbi évek egyik legjelentősebb orvos-biológiai eredménye volt annak az eljárásnak a kidolgozása, amelyvel differenciált szöveti sejtekből összejetelet lehet előállítani (ezért kapott tavaly Nobel-díjat *Shinya Yamanaka* japán tudós). Horvath megállapította, hogy az így előállított összejetelet, a valódi embrionális összejetelekhez hasonlóan, a metiláció alapján nulla életkorúnak tekinthetők, viszont a szövettenyésztés során metilációs életkoruk gyorsan növekszik.

Külön fejezetet jelentett Horvath elemzésében a rák. 6000 rákos szövetmintát vizsgált meg 20 különböző ráktípusból. Gyakorlatilag mindegyikük metilációjában igen jelentékeny volt az eltérés a normál, egészséges szövetekhez képest, és az egyes ráktípusok egymástól is igen nagymértékben eltértek. Átlagosan mintegy 36 évvel öregítette a rák az érintett szöveteket, azaz a rákos szövet metiláltsága alapján átlag ennyivel magasabb életkort lehetett volna diagnosztizálni, mint a személy tényleges életkora.

Meglehetősen nyilvánvaló, hogy Horvath eredményei igen fontosak és hasznosak az epigenetika kutatói számára. Ma még nagyrészt tisztázatlanok azok a mechanizmusok, amelyekkel külső környezeti hatások ala-

kítják az epigenomot. Nem tudjuk, hogy milyen szerepe van az epigenomnak az egyes betegségekben (ha megállapítják, hogy valamely kórkép korrelál bizonyos epigenetikai szerkezettel – erre számos példát ismerünk – nem lehet tudni, hogy ez a szerkezeti változás oka, vagy éppen következménye a betegségnek), mi a jelentősége az epigenom szöveti különbségeinek stb. Érdekesekek lehetnek azonban ezek az eredmények gyakorlati szempontból is.

Tömegszerencsétlenségek áldozatainak azonosításánál már eddig is használták a DNS-vizsgálatot. Ha rendelkezésre állt közeli rokon DNS-e, akkor az azonosítás lehetséges. Ha azonban ilyen nincs, akkor fontos támpont lehet, ha az áldozat DNS-éből megállapítható életkora. Egy másik lehetséges alkalmazás a kriminológia. Ha egy véryom DNS-éből megállapítható az elkövető életkora, az nyilvánvalóan segít-



A Horvath-féle koncepció jelképes illusztrációja Leonardo híres rajzán

heti a nyomozást. Sajnos nemi erőszak esetén ez nem jön szóba, mert a spermiumok metilációs életkora nulla, ezért a sperma nem is szerepelt a Horvath által vizsgált szövetek között.

## Irodalom

- Fraga, M. F. et al. (2005) Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102, 10604–10609.
- Petronis, A. (2006) Epigenetics and twins: three variations on the theme. *Trends in Genet.*, 22, 34–350.
- Horvath, S. (2013) DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology*, 14: R115

## ZSUGORODIK A PACIFIKUS-LEMEZ

Az a tektonikus lemez, amely domináns a Csendes-óceánt körülvevő tűzgyűrű mentén, nem is olyan merev, mint eddig hitték. Az amerikai Rice Egyetem (Houston) és a Nevada Egyetem kutatói megállapították, hogy a litoszféra hülése nyomán a Pacifikus-lemez némely régiójában horizontálisan összehúzódik, ráadásul gyorsabban, mint másutt és ez a lemez deformációját okozza. Ez a hatás ott a legerősebb, ahol a litoszféra a legfiatalabb (2 millió éves, vagy annál fiatalabb), márpedig ez alkotja a Pacifikus-lemez legnagyobb részét, az óceáni aljzatot. A kutatók számításai szerint az összehúzódás tízszer gyorsabb, mint a lemez idősebb, kb. 20 millió éves részein és még ennél is sokkal gyorsabb, mint a 160 millió éve létrejött szakaszokon.

Helyi szinten a litoszférolemezek mozgása csak néhány centiméteres és ugyanez mondható el a zsugorodásról is, ám mindez már mérhető és az eredmény immár szignifikánsnak mondható. Az új számítások szerint a Pacifikus-lemez kicsit gyorsabban (kb. évi 2 milliméterrel) távolodik az Észak-amerikai-lemezénél, mint ahogy azt a korábbi merev lemez teória szerint gondolták. Összességében a lemez évi 50 mm-es sebességgel mozog északnyugati irányban. A klasszikus elmélet szerint a litoszférolemezek merevek, ám már a mostani kutatások előtt is feltételezték, hogy nem egészen. Már öt évvel ezelőtt kimutatták, hogy a kőzetlemezek horizontális összehúzódásának mértéke fordítottan arányos a tengeraljzat korával, és ennek a legnagyobb hatása a Pacifikus-lemez keleti, legfiatalabb részén mutatható ki.

(*Rice University News & Media*, 2014. augusztus 27.)

## SZILÍCIUM-ÖKOSZISZTÉMA

Képesek vagyunk szimulálni a klímát, de még egy újszülöttet is. Akkor miért ne szimulálhatnánk a földi életet is, bolygónk élőlények hatalmas és komplex, kölcsönhatásokban álló rendszerét? Egy angliai település, Madingley után neveztek el azt a matematikai modellt, mely segítségünkre lehet a jövő megértésében. Megtudhatjuk belőle például azt, mi történne, ha az összes méh eltűnne, ha kihalnának a pandák, és milyen lenne a Föld, ha az emberiség soha nem kezdett volna bele az intenzív mezőgazdaságba. A kutatás azt is megmutatja, hogy valamennyi ökoszisztéma alapvető struktúrái igen kis számú univerzális ökológiai alapelv alkalmazásával megjósolhatók.