

VENETIANER PÁL

Mi az epigenetika?

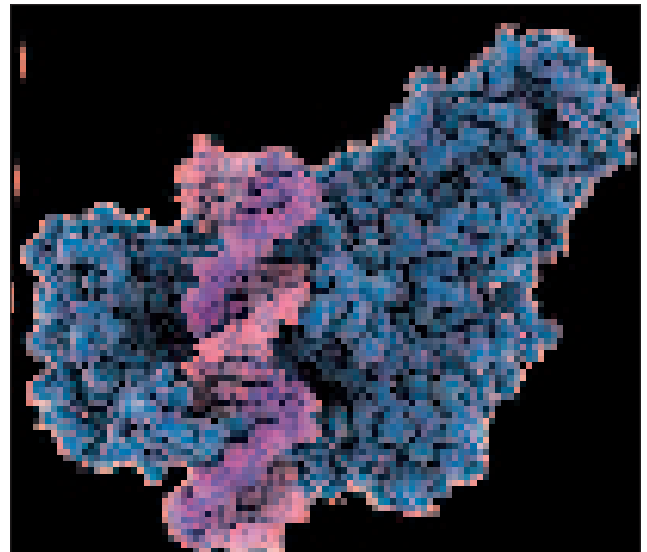
Esterházy Péter híres mondatát, nevezetesen, hogy „Kutya nehéz úgy hazudni, ha az ember nem ösmeri az igazságot”, átértelmezve elmondhatnánk, hogy nehéz egy fogalmat úgy népszerűsíteni, hogy nem ismerjük annak pontos tartalmát. Ez persze más – közismert – biológiai fogalmakról is elmondható, hiszen például a „gén” pontos és egyértelmű definíciójára sem merne ma vállalkozni egyetlen szakember sem, mégis mindenki tudja, hogy körülbelül mit jelent. Nos, az epigenom, és az azzal foglalkozó tudományág, az epigenetika, korunk biológiájának talán legfontosabb, vagy legalábbis legdivatosabb fogalmai, így ismertetésük – az egyértelműen elfogadott definíció híján is – igen csak időszerű.

Az elnevezés 1942-ben – tehát a molekuláris genetika kialakulása előtt – keletkezett, szülője *Waddington* brit tudós. Tartalma és jelentése azóta sokat változott, elsősorban annak köszönhetően, hogy megismertük az öröklési anyagot, a DNS-t és annak szerkezetét. Ma a legelfogadottabb meghatározás szerint az epigenetika azokkal a génműködést befolyásoló tényezőkkel és változásaikkal foglalkozik, amelyek örökletesek, és *nem* a DNS nukleotidsorrendje által meghatározottak. E tényezők összessége az epigenom. Ez a definíció egyértelműnek látszik, de valójában nem egészen az. Az első kétely az *örökletes* szót illeti. A laikus számára ez nyilván azt jelenti, hogy a szülők átadják tulajdonságaikat az utódoknak, azaz a jelenség a nemzedékek közötti (szakszóval: transzgenerációs) öröklést írja le. A biológus azonban tudatában van annak, hogy a soksejtű élőlények egyedfejlődése és élete során a sejtek számtalanszor osztódnak, ennek során a szülősejtek átadják tulajdonságaikat a leánysejteknek és ez is öröklés. Ennek során a sejtek kromoszómái megkettőződnek, így a leánysejtek kromoszómaszáma megegyezik a szülősejtekével – ez a mitózis. Ezzel szemben az új egyed kialakulásához szükséges hím és női ivarsejtek létrejöttéhez olyan osztódás vezet, amelynek során a sejtek kromoszómaszáma megfelelődik – ez a meiózis. Nos, az *örökletes* szó értelmezésénél látnunk kell, hogy az epigenom a mitózis során többnyire (nem mindig) változatlan marad, a meiózis során viszont többnyire (nem mindig) letörlődik. Erre a kérdésre később visszatérünk, de előbb át kell tekintenünk azt, hogy melyek az epigenetikus jelenségek szerkezeti alapjai, azaz milyen molekulák és azoknak milyen módosulásai lehetnek – a DNS nukleotidsorrendjén kívül – azok az örökletes tényezők, amelyek az epigenomot alkotják.

Az első, és legegyszerűbben megfogható ilyen tényező a DNS másodlagos kémiai módosítása (a „másodlagos” szó azt jelenti, hogy a kémiai módosulás a kész DNS-láncon történik, és nem változtat a nukleotidsorrenden). Ilyen kémiai módosulás elvileg sokféle lehet, gyakorlatilag azonban a soksejtű élőlényeken mindig csak azt jelenti, hogy DNS-t alkotó négy elem (A, T, G, C) közül egyre, a citozinra (C) a lánc több pontján egy metilcsoport kerül, azaz a DNS „metilálódik” (1. ábra). Erről az epigenetikus módosulásról lapunk egy korábbi cikkében már írtam (Mutasd meg DNS-ed, megmondom az életkorod!). Minthogy ma már gyors és hatékony módszerek állnak rendelkezésre a metilált citozinok számának és helyének meghatározására, az epigenetikus módosulásoknak erről a típusáról tudunk a legtöbbet.

A másik fontos lehetőség az öröklés epigenetikus módosulására, a DNS-hez szorosan kapcsolódó fehérjék (a kromatin-fehérjék) szerkezeti megváltoztatása, különböző kisebb molekulák (metil-, acetil-, foszforilgyök) hozzákapcsolásával. (A kromatinról is megjelent lapunkban a közelmúltban egy kétrészes cikk Boros Imre tollából: Jelzések a kromatin tájon címmel.) Ezek a kémiai módosítások megváltoztathatják a kromatinfehérjék kötődését a DNS-hez, ezáltal szabadabbá tehetnek, vagy éppen blokkolhatnak bizonyos DNS-szakaszokat, így hatva egyes gének működésére. A kromatin egyes meghatározott szakaszaiban történő epigenetikus megváltozások (azaz a fehérjék kémiai módosulásai) pontosan elemezhetők, de olyan módszerünk, amellyel a teljes kromatin részletes epigenetikai térképe (mint a DNS metiláltsági állapota) megállapítható volna, még nem áll rendelkezésünkre.

Az epigenetikai módosulások harmadik (legvitatottabb) kategóriája a DNS-el kölcsönhatásba lépő, annak működésére ható kis RNS-molekulák jelen-, vagy távolléte (a mikro-RNS-ről is közölt lapunk egy cikket néhány éve, azóta azonban e terület kutatása rohamosan fejlődött). A mikro-RNS-eknek rendkívül sokféle típusát ismerjük, ezek száma napról napra bővül, de többségük nem köz-



1. ábra. Egy metiláló enzim (kék) metilcsoportot tesz a DNS-re (rózsaszín) (Forrás: *Nature* (2014) 508, 22. Callaway, E.: *Epigenomics starts to make its mark.*)

vetlenül a DNS-el kölcsönhatásban fejt ki szabályozó szerepét. Az epigenomhoz csak azokat a típusaikat sorolják (azokat sem minden szakember), amelyek ismert hatása a DNS-el kölcsönhatásban érvényesül.

A nem-szakember számára természetesen nem az epigenom kémiai szerkezete érdekes elsősorban, hanem annak biológiai szerepe: mennyiben hasonlít, illetve különbözik a szorosabb értelemben vett genomtól, azaz a DNS nukleotidsorrendjétől.

Anyai simogatás → Megnövekedett szerotonin szint → ciklikus AMP → PKA (ciklikus AMP-dependens protein kináz) → CBP (CREB-kötő fehérje) → NGFIA (ideg-növekedési faktor által indukált faktor) → AP2 (Adaptor fehérje) → Glukokortikoid receptor gén (promóter demetilációja) → Magas glukokortikoid receptorszint a hippocampus területén

2. ábra. Hogyan hat a környezet az epigenomra?

Az első és legfontosabb különbség az, hogy míg a genom (azaz a DNS nukleotidsorrendje) a soksejtű élőlények minden sejtjében azonos és az egész életük során változatlan, addig az epigenom az egyedfejlődés során változik és a különböző szövetekben, szervekben különböző lehet.

A másik különbség, hogy a genomra általában nem hat a külvilág, környezeti hatásokra nem reagál jól definiált adaptív változásokkal. Ezt fejezi ki a molekuláris biológia *Crick* által megfogalmazott „centrális dogmája”, miszerint a biológiai információ a DNS-től halad a fehérjék felé, sohasem megfordítva. Ezzel szemben az epigenom változhat a környezet hatására.

Végül a harmadik különbség, amiről korábban már volt szó: a DNS nukleotidsorrendje lényegében változatlan marad mind a mitotikus, mind a meiotikus sejtosztódás során. Ezzel szemben az epigenom örökletessége csak a mitotikus osztódásra vonatkozik, a meiózis általában letörli azt, azaz nemzedékeken át – többnyire – nem öröklődik. Ez alól a szabályszerűség alól azonban vannak kivételek és ezek nagyon érdekesek és fontosak.

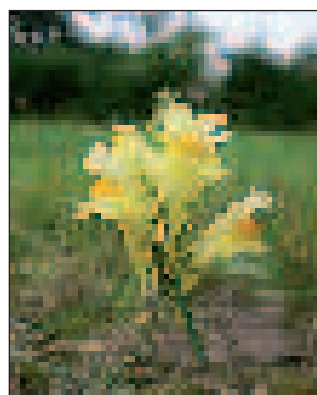
Azt, hogy az epigenomról szerzett, a fentiekben vázlatosan összefoglalt elméleti ismeretek mit jelenthetnek a gyakorlatban, a következőkben néhány példával szeretném illusztrálni.

Érdekes egy pillantást vetni arra, hogy miért érdekli az orvostudományt az epigenom. Ahogy nagy nemzetközi összefogásban készülnek úgynevezett GWAS-vizsgálatok (Genome-wide association studies, amelyekben egyes mutációk, illetve genetikai variánsok összefüggéseit vizsgálják fontos betegségekkel), készülnek EWAS-felmérések is (Epigenome-wide association studies), amelyek az epigenom és a különböző kórképek összefüggéseit elemzik. Nem kétséges, hogy az epigenomban létrejövő változásoknak szerepe lehet egyes rákokban, de vannak adatok az epigenomiális változások szerepéről a cukorbetegség egyes komplikációiban, a reumás izületi gyulladásban, vagy a magas vérnyomásban. Sőt, megszülettek az első próbálkozások az epigenom specifikus, terápiás célú módosítására is. Az persze külön probléma, hogy ha megállapítanak egy határozott korrelációt, akkor nehezen eldönthető kérdés, hogy az epigenetikus megváltozás oka, vagy esetleg csak következménye a betegségnek.

A környezet által előidézett epigenetikus változásra egyetlen konkrét példát mutatnék be. Már régen ismert, hogy a laboratóriumi patkányok „személyiségét” döntően befolyásolja, hogy életük első hetében mennyit nyalogatja, szeretgeti őket anyjuk. Az ilyen „szeretettel nevelt” patkányok felnőtt korukban határozottabbak, kockázattalalóbbak, szorongás-mentesebbek, mint a rossz, gondatlan anyák gyermekei. Nos, ez a különbség tettenérhető az epigenomban és kialakulásának biokémiai mechanizmusai is többé-kevésbé tisztázottak (2. ábra). Talán még érdekesebb, hogy ez az eredmény bizonyos fokig reprodukálható embernél is. Kanadai kutatók nagyszámú öngyilkos epigenomját vizsgálták ugyanabban a régióban, ahol a patkányoknál különbség volt az anyai gondosság függvényében, majd két részre osztva a mintákat, kiderült, hogy azok, akiknek az élettörténetében kimutathatók voltak súlyos gyermek-

kori traumák, állandó bántalmazás, szexuális abúzus, alkoholisták szülőik stb., más epigenetikus mintázatot mutattak, mint a többiek, illetve a nem öngyilkos kontrollcsoport.

Mint már korábban szó volt róla, első közelítésben azt mondhatjuk, hogy az epigenom az egyedi életen belül továbbadódik, azaz a testi sejtek osztódása (szaknyelven: mitózis) során megmarad, viszont az ivarsejtek kialakulásához vezető meiózis letörli azt, és a következő generációban újraprogramozódik. Igen, de számos adat bizonyítja, hogy ez a letörlődés nem százszázalékos, helyenként bizonyos valószínűséggel megmaradhat az epigenetikus mintázat. Ha pedig ez így van, akkor feltételezhető, hogy ez a részleges megmaradás magyarázhatja azokat az olykor régen ismert, más esetekben friss példákat, amelyek generációk közötti epigenetikus öröklődésről tanúskodnak. Ennek a legismertebb példái a növényvilágból származnak. A gyujtoványfű (*Linaria vulgaris*, 3. ábra) két változatát már Linné leírta, az egyiknek bilaterális, a másiknak sugaras szimmetriájú a virága, ezek évszázadok óta öröklődnek, és ma már tudjuk, hogy a két típus DNS-szekvenciája azonos, csak az epigenomban különböznek. A sugaras szimmetria kialakulásáért egyetlen gén felelős, amely pontosan ugyanolyan nukleotidsorrenddel megvan a bilaterális változatban is, ott azonban a metilálás (vagyis az epigenetikus különbség) elnémítja azt. A paradicsomnak is van egy szintelen, éretlenül maradó variánsa, amelyre ugyanez igaz. A liszenkóizmus egyik alapjelensége, a jarovizáció (tavasziasítás), az, hogy ha a magot hosszabb ideig hidegen tartjuk, előbbre hozza a virágzást, szintén valós tény (nem is Liszenko a felfedezője), és ma már pontosan ismerjük a molekuláris, epigenetikus változást is, ami jellemzi, és ennek hatása is átterjedhet a következő nemzedékre. Az állatvilágban ritkább a jelenség, de ott is ismerünk rá példákat. Ha a *Caenorhabditis elegans* nevű fonalféreggel (4. ábra) csecsemőkorban szagoltatnak egy bizonyos vegyi anyagot, akkor az felnőtt korában is vonzódni fog ehhez a



3. ábra. A gyujtoványfű

szaghoz, gyorsabban igyekszik közelebb jutni a szag forrásához, mint a „tanulatlan” kontroll állatok, és ezt a tulajdonságot negyven generáción át is megőrzi. Ennél még érdekesebb az a nemrég elvégzett kísérlet, amelyben hím egerekkel a keserűmandula-illatú acetofenont szagoltatták, és ezzel egyidőben áramütést kaptak a lábukra. Néhány megerősítés után ez stabil feltételes reflexszé vált, vagyis az acetofenon szagának érzékelése pánikreakciót váltott ki náluk. Ezeket a hímeket normál

nőtényekkel párosítva, az első generációs utódok, sőt az unokák közül is több mutatott pánikreakciót az acetofenon szagára.

Embernél is akad példa szerzett tulajdonság egy-két generáción át történő öröklésére. Ezek – a dolog természeténél fogva – nem kísérletek, hanem nagyobb embercsoportokon végzett statisztikus jellegű megfigyelések. Megállapították például, hogy a második világháború során az éhező hollandok unokái között sokkal nagyobb (négyeszeres) volt a cukorbetegség halálózása, mint a kontrollcsoportban. Vagy: Tajvanon a bételt rágó szülők gyermekei, akik maguk soha nem rágtak bételt, bizonyos a bételrágástól eredő anyagcserebetegségekben jóval gyakrabban szenvedtek, mint a kontrollcsoport. Hasonló eredményeket mutattak ki Angliában olyan dohányosok gyermekeinél, akik igen korán kezdték a dohányzást. Ezek a gyermekek átlagosan 5–10 kilóval nehezebbek voltak, mint a kontrollcsoport, noha maguk a dohányos szülők nem voltak elhízottak.



4. ábra. A molekuláris biológusok kedvenc kísérleti állata, a fonalféreg

a külső hatás milyen biokémiai mechanizmusokkal, hogyan módosít egyes géneket, és e változásoknak mi a következménye az érintett szervezet külső megjelenésére, tulajdonságaira (szakszóval: a fenotípusra).

A modern biológia egyik közismert törvénye, hogy a szerzett tulajdonságok nem öröklődnek. Azaz Lamarck tévedett: a zsiráfoknak nem azért van hosszú nyaka, mert nemzedékeken át nyújtózkodnia kellett, hogy elérje a magas fák leveleit. Kétségtelen azonban, hogy a biológia történetében már igen sokszor, és jelenleg is, többen számoltak be kivételekről, az egyedi élet során történő alkalmazkodás révén kialakult új tulajdonságok örökléséről. E megfigyelések közül sokat később megcáfoltak, de voltak olyan tapasztalatok, kísérletek, amelyek vitathatatlanul valósnak bizonyultak. Ezek közül egyesekről (a növényvilágban) immár biztosan tudjuk, hogy olyan epigenetikus megváltozások, amelyek azért öröklődtek, mert az epigenom a meiózis során nem törődött le teljesen. Vagyis: nem kizárt, hogy ez az általában érvényes letörődés olykor nem teljes. Noha az állatvilágban és az embernél a szerzett tulajdonságok nemzedékek közötti (transzgenerációs) átöröklésének megfigyelt eseteinél még sehol sem bizonyították egyértelműen a konkrét epigenomiális mintázat megmaradását, az a tény, hogy ez lehetséges, igen valószínűvé teszi, hogy a jelenségnek ez lehet a magyarázata, vagyis, hogy az epigenom részlegesen fennmarad a meiózis során.

Összefoglalva megállapítható, hogy az epigenom – ellentétben a DNS nukleotidsorrendjével – változik az egyedi élet során, a környezeti hatások módosíthatják azt. Noha általánosságban nem ismerjük e hatások törvényszerűségeit, egyes esetekben pontosan megállapítható, hogy

Gratulálunk testvérlapunknak!



A Tudományos Ismeretterjesztő Társulat Élet és Tudomány hetilapja ez évben elnyerte a MagyarBrands kiöntetű díjat. Az Élet és Tudomány a fogyasztói márkák kategóriájában a médiumok, sajtótermékek közül a legelőkelőbb helyen végezve bekerült a legjobb húsz hazai brand sorába.

A Superbrands Magyarország szakértői bizottsága ötödik alkalommal tette közzé a vezető hazai márkák listáját. A díj célja olyan magyar vonatkozású márkák elismerése,

amelyek a hazai vállalkozások legméltóbb képviselői az ország határain belül és azokon túl.

Szívvel gratulálunk az Élet és Tudomány szerkesztőségének, hazai „tudásfeldolgozó-műhelyünknek”, ahol gondos munkával, szakszerű, közérthető és érdekes írásokkal teremtik hétről-hétre újra vonzó lapjukat.

Az Élet és Tudomány igazi hungarikum, ezt az 2006-ban elnyert Magyar Örökség-díjuk is nyomatékosítja. A 2014-es MagyarBrands a jelen és a jövő márkáját díjazta az Élet és Tudományban.

Testvérlapunknak további értékes munkálkodást és szép jövőt kíván

a Természet Világa Szerkesztősége

A százéves Móczár László köszöntése Rovarok tudósa

– Tisztelt Professzor Úr, Kedves Laci Bácsi! Amikor ez az írás megjelenik, már elfűjták a születésnap tortán a 100 darab gyertyát! Szinte belegendolni is szédítő, hogy a magyar történelem utolsó, viharos évszázadából mennyi mindennek volt szemtanúja, amiről mi csak a történelemtulajdonosoktól tudhatunk. Kérem, meséljen pár szót magáról és a családjáról!



Móczár László pár nappal 100. születésnapja előtt
(Vig Károly felvétele)

– Kiskunfélegyházán, 1914. december 10-én születtem. Apám 1909-től Kassán, a Tanítónőképző Intézetben az állattan–növénytan–kémia–természettan szakcsoporthoz tanította. Az első világháború vihara elől a család a Kiskunfélegyházán élő rokonokhoz költözött. A harcok elmúltával visszatértünk Kassára, de a trianoni békediktátum után egy tehervagonban a család újra menekülni kényszerült. Apám a kiskunfélegyházi tanítónőképzőben kapott állást, majd 1930-tól a Jászberényben épült új tanítónőképző igazgatójává nevezték ki. Így én is Jászberényben érettségiztem 1933-ban.

Az egyetemre Budapesten jártam: a Pázmány Péter Tudományegyetemen 1937. június 7-én szereztem állattan–földrajz–ásványtan tárgyakból doktori diplomát, majd 1938 októberében természetrajz–földrajz tárgyakból középiskolai tanári oklevelet. Ebben az időben már rendszeresen bejártam a Természettudományi Múzeumba is.

– Úgy tudom, első munkahelye is a Múzeum volt.

– Elsőévesként, 1933-ban kerestem meg Szabó-Patay József múzeumi igazgatót azzal a kéréssel, hogy azonosítsa a Jászberényben fogott rovarjaimat. Célként egy nagyobb gyűjtemény létrehozása lebegett a szemem előtt, és az összehasonlító anyag kiváló alapot jelentett volna a továbblépéshez. Szabó-Patay válasza némileg elkeserített: „Édes öcsém, ez olyan, mint egy kásahegy, nem segíthet itt senki, csak saját maga. Egyedül kell átrágnia a hegyet!” Megfogadva a tanácsát, nekialltam a példányok azonosításához. Ettől kezdve szorgalmasan látogattam a Múzeumot.

Másodéves voltam, amikor a Múzeumban találkoztam Dudich Endrével, a Pázmány Péter Tudományegyetem tanárával, aki korábbi kollégáit kereste fel. Ez a múzeumi találkozás döntő fordulatot hozott életemben. Dudich felajánlotta, hogy készítem nála a doktori disszertációm. Témát is meghatározott, amit örömmel fogadtam el. Így kezdtem el a kúrtósdarazsakkal foglalkozni, és ebből a témából született doktori értekezésem is.