

SZABAD JÁNOS

Mi van beleírva kromoszómáinkba?

Mindenki tudja, hogy öröklődő tulajdonságaink alapja a kromoszómáinkba csomagolt DNS, és azt is, hogy a genetikai információ nem más, mint a bázispárok sorrendje a DNS-ben. Az is ismert, hogy kromoszómáinknak vannak olyan „képességei” is, amelyekkel szabályozzák a gének működését. Vagyis, kromoszómáink nemcsak a DNS-ben kódolt genetikai információ tárházai, hanem olyan, ún. epigenetikai – a genetikai melletti – mechanizmusoknak is, amelyek szabályozzák a gének működését. Az epigenetika tárgyát a génműködést szabályozó olyan mechanizmusok alkotják, amelyek a kromoszómák révén úgy öröklődnek sejtről sejtre, generációról generációra, hogy közben nem változik a DNS genetikai információ tartalma. Az epigenetikai szabályozásban két szintet különíthetünk el: azt, amely sejtről sejtre öröklődik egyazon élőlényben, valamint azt, amely generációról generációra öröklődik. A jelen áttekintés egyrészt bepillantást nyújt az epigenézis világába, másrészt azt a kérdést feszegeti, hogy befolyásolható-e az epigenetikai program, és ha igen, milyen következményei lehetnek a génműködés epigenetikai átprogramozásának.

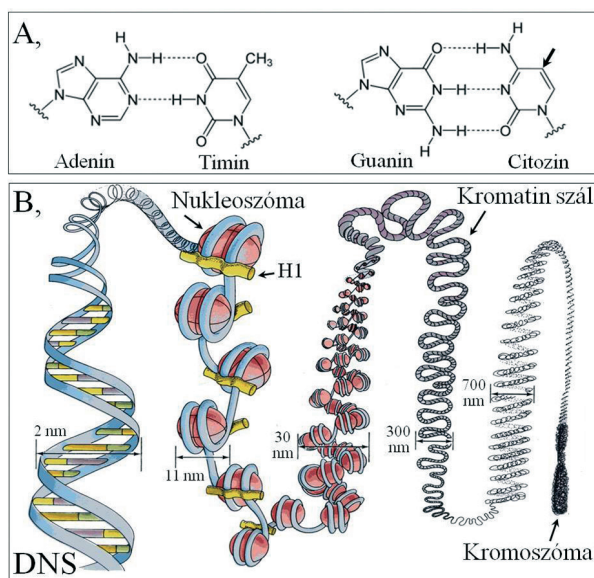
Minden gén minden sejtben?

Az ember genomjában – az egyszeres kromoszómakészlet DNS-ében – mintegy 3×10^9 bázispár, 20–22 ezer gén van. A genetikai információt az A=T és a G=C bázispárok sorrendje jelenti (1. ábra). Egy megtermékenyült petesejt két kromoszóma-garnitúrát hordoz: egy anyai, valamint egy apai eredetűt. Az első sejtéből az egymást követő mitózisok eredményeként, miközben százbilliónyi sejt képződik, a testünket alkotó, ún. testi sejtek differenciálódnak. Vannak olyan géneink, amelyek minden sejtünkben kifejeződnek: genetikai kódjaik alapján funkcióképes fehérjemolekulák képződnek. És vannak olyanok is, amelyek csak bizonyos sejt típus(ok)ban aktívak. Például az ún. opszin gének csak a retina fényérzékítő sejtjeiben, a csapokban és a pálcikákban fejeződnek ki. Vajon miért csak ott? Talán elveszték pl. a májsejtekből a sejtek differenciálódása során? Vagy léteznek olyan mechanizmusok, amelyek az opszin géneket a fényérzékítő sejtjeinkben folyamatosan bekapcsolva tartják, a többiben pedig örökre becsukják? Ha vannak ilyen mechanizmusok, miként működnek?

A kromoszómák, vagy kromoszómáriszek elvesztése a testi sejtek differenciálódása során jól ismert jelenség az alacsonyabb rendű élőlények világában. Az ún. kromatin diminúció során egész kromoszómák, vagy csak kromoszómáriszek előbb tömör kromatin-gombolyagokká válnak, amelyek aztán elvesznek a sejtosztódások, a sejt differenciáció folyamán, és hiányoznak azokból a sejt típusokból, amelyekben nincs szükség az elvesztett gének funkciójára. A kromatin diminúció megszokott esemény pl. a papucsállatka, a lóbelgiliszta, sok levéltetű és evezőslábú rákfaj, a sötétszárnyú gombalgéy, vagy a folyami ingola testi sejtjeiben. Am sohasem történik meg az ősvivar-sejtjeiben, amelyekből a faj fennmaradásá-

hoz szükséges ivarsejtek képződnek. Vajon a kromatin diminúció jelensége létezik a magasabb rendű élőlények életében is?

Az a tény, hogy jószíval bármely növény bármely testi sejtéből szaporodóképes növényt lehet regenerálni, azt mutatja, hogy a növények sejtjeiből nem vesznek el sem kromoszómák, sem pedig kromoszómáriszek. Azok a kísérletek is erre a következtetésre vezettek, amelyekben állatok testi sejtjeinek magjait ültették olyan érett petesejtbe, amelyek sejtmagját eltávolították. A „mesterséges” zigóták egyikéből-másikából szaporodóképes állatok fejlődtek. E technika nyomán született pl. Dolly, a híres jerke 1996-ban. (Zárójelben jegyezzük meg, hogy Dolly 277 próbálkozásból az egyetlen sikeres volt. Vajon miért volt oly csekély a kísérlet hatékonysága?) Az itt említett eredmények alapján nyilvánvaló, hogy léteznek olyan mechanizmusok, amelyek azt biztosítják, hogy testi sejtjeink differenciálódása során azok a gének örökre „bezárulnak”, amelyek funkciójára bennük nincs szükség. Azok viszont „üzemképesek” maradnak, amelyek funkcionálnak az illető típusú testi sejtben. Melyek a géneket „becsukó” és „nyitva tartó” mechanizmusok?

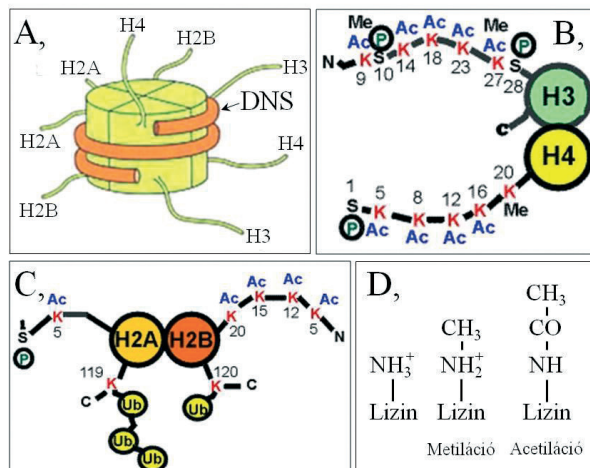


1. ábra. Bázispárok, DNS és kromatin. (A) A két bázispár. A genetikai információt a bázispárok sorrendje jelenti a DNS-ben. (A citozin \checkmark nyíljal jelölt pozíciója metilálható.) (B) A DNS-molekula hisztonfehérjékből álló labdacokra tekeredve nukleoszómákat alkot. A hiszton-1 (H1) -molekula stabilizálja a nukleoszómákat, és kapcsolatot teremt a kromatint alkotó fehérjeféleségek egyikével-másikával. A DNS-hez és a nukleoszómákhoz további fehérjék csatlakoznak, kialakítva a kromatint, a kromoszómák anyagát. Egy kromoszóma tízszereserövidebb, mint a benne levő DNS

Kromatin nyitva, csukva

Amint említettük, a DNS-molekulák olyan kis fehérjelabdacsokra tekerednek, amelyek mindegyikét nyolc hisztonfehérje-molekula alkotja. A hisztonmolekulák végei kiállnak a labdacokból (2. ábra). A kiálló végében gyakori a lizin aminosav. A lizinek oldalláncának pozitív töltésű nitrogénje köt a DNS negatív töltésű foszfátcsoportjait, biztosítva a nukleoszómák stabilitását.

(Egy-egy sejtünkben mintegy két méternyi DNS van. Hisztonlabdacokra tekeredve a nukleoszóma-füzér hossza mindössze 90 µm.)



2. ábra. Hisztonok, nukleoszómák, lizin. (A) A DNS 164 bázispárnyi szakasza a nyolc hiszton- (két-két H2A, H2B, H3 és H4) fehérjéből álló labdacra tekeredve egy nukleoszómát alkot. A hisztonmolekulák végei kiállnak a nukleoszómából. (B, C) A hisztonok végeiben gyakoriak a lizin (K) aminosavak. (N és C a fehérjék két végét jelzi, a számok pedig azt, hogy az illető aminosav hányadik a fehérjét alkotó aminosav sorrendjében.) A lizinek oldallánca metilálható (Me), acetylálható (Ac), a szerinek (S) foszforilálhatóak (P). (Ub az ubiquitin kis fehérjemolekula jele.) (D) A lizin oldalláncának végén levő pozitív töltésű nitrogén (N⁺) kapcsolódik a DNS negatív töltésű foszfátcsoportok egyikével. A lizin nitrogénjéhez metil- (egy, kettő, vagy akár három), vagy acetylcsoport kapcsolódhat. Az acetylált lizin nitrogénje elveszti töltését

A lizinekre – enzimek révén – metil- vagy acetylcsoportok „aggathatók”, illetve távolíthatók el, befolyásolva a nukleoszómák stabilitását. A szerinekre enzimek foszfátcsoportokat vihetnek, és távolíthatnak el (2. ábra). A nukleoszóma-füzérhez sok-sok további fehérjeféleség csatlakozik, és együttesen alkotják a kromatint, a kromoszómák anyagát. A kromatinfehérjék a sejt életszakaszának megfelelően tömörítik, vagy lazítják a kromatint, vagy gyakorta csak egyes szakaszait. Minél tömörödöttebb a kromatin, annál kevésbé, vagy egyáltalán nem hozzáférhetőek a gének. A viszony fordítva is igaz: a laza kromatinban levő gének kifejeződhetnek, a bennük tárolt genetikai információ kibontható.

A hisztonok lizinjeinek metilációja, attól függően, hogy melyik lizin metilálódik, és hogy hány metilcsoport kapcsolódik a lizin nitrogénjéhez, tömörebbé vagy lazábbá is teheti a kromatint. Általánosságban elmondható, hogy a hiszton-3 negyedik helyén levő lizin (H3K4) metilációja a gének aktiválásával jár. Ugyanennek a lizinek a kétszeres metilációja nyomán a kromatin tömörödik,

és elmarad a transzkripció, vagyis az átírás. A H3K9 és a H3K27 metilációja a gének inaktiválódását okozza. Am a hisztonmetiláció bonyolult jelenség.

A H4K20 lizin egyszeres metilációja a kromatin tömörödésével, a transzkripció elmaradásával jár. Ha ugyanez a lizin kétszeresen metilált, egy olyan fehérjemolekula-féleség kapcsolódik hozzá, amely létfontosságú a kettősszálú DNS-törések javításában. Ha a H4K20 háromszorosan metilált, a kromatin roppant erősen tömörödik. (Zárójelben jegyezzük meg, hogy ismertek olyan rákos daganatfélések, amelyekben a H4K20 háromszorosan metiláltságának szintje csökkent, illetve elmaradt.) A metiláció fontosságát tovább bonyolítja az a tény, hogy a metilált lizinekhez olyan fehérjeféleségek kapcsolódhatnak, amelyek a kromatint lazítják, vagy éppen tömörítik.

Bizonyosra vehető, hogy a metiláltság szintje függ a környezeti hatásoktól. Leírták például, hogy felelem hatására a patkányok hippocampus-sejtjeiben a H3K4 lizin háromszorosan metilálódik. Általánosan elfogadott vélemény, hogy a hisztonok metilációjának – más epigenetikus folyamatokkal egyetemben – fontos szerepe van az öregedésben, a különféle degenerációs betegségek kialakulásában, valamint az intellektuális képességek csökkenésében is.

A hisztonok lizinjeinek acetylációja nyomán elvesz a nitrogén pozitív töltése (2. ábra). Az acetyláció következményeként csökken a DNS kötődésének erőssége a hisztonlabdacokhoz, a DNS-hez olyan fehérjeféleségek férkőzhetnek, amelyek beindítják a transzkripciót. Ismeretes például, hogy a H3K9 és a H3K14 acetylációja transzkripciót eredményez. Vannak olyan fehérjemolekula-féleségek is, amelyek felismerik az acetylált lizineket, kapcsolódnak hozzájuk, és szabályozzák a kromatin szerveződését. A hisztonok acetylációját az ún. hiszton acetyltransferáz, és az acetylcsoportok eltávolítását a hiszton deacetyláz enzimek végzik. Eme enzimek funkcióját befolyásolva akár segíteni lehet beteg embertársainkon. Például a fenilvajsav, ami a hiszton deacetyláz

aktivitását gátolja, nyitott kromatint, és oly intenzív transzkripciót eredményez, amely végeredményben lehetővé teszi azoknak a fehérjemolekuláknak a lebontását, amelyek felhalmozódása Huntington-kór kialakulásához vezet.

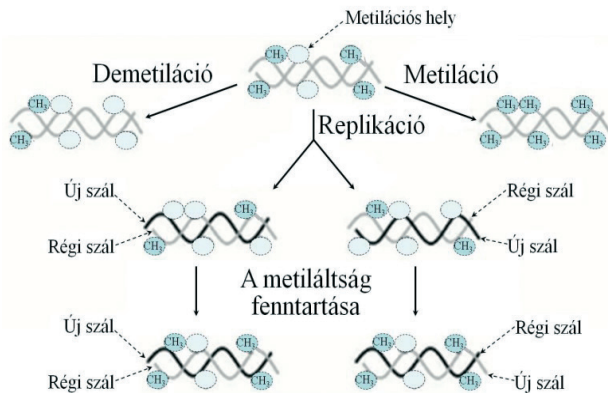
A szerinek foszforilációja nyomán nemcsak a foszforilált hisztonmolekula szerkezete és funkciója változik meg jelentősen, hanem a hozzájuk kapcsolódó fehérjék típusai is. Általánosan elfogadott vélemény, hogy a hisztonok foszforilációját a kromatin kondenzációja, tömörödése követi. Pl. a H3S10 foszforilációja a kromatin tömörödését, a mitózisra készülődést jelzi. A hisztonok foszforilációjának jelentősége van a DNS-hibák javításában, valamint a sejtek programozott halálában is.

DNS-metiláció

A kromatin tömörödése/lazulása nemcsak a hisztonok módosítása, hanem a DNS metilációja/demetilációja révén is szabályozott. Amíg az ún. metil-transferáz enzim a citozinra metilcsoportokat építenek (1. ábra), a demetiláz eltávolítja azokat. A DNS metilációja nyomán, különösen, ha az a gének ún. szabályozó régióiban történik, csökken a gének aktivitása. Sőt, a DNS metilációja nyomán az érintett gének többnyire örökre bezárulnak, és zárva is maradnak az elkövetkező sejtosztódások, a sejt élete során. A gének metiláción alapuló zárva tartását a replikációk, az egymást követő sejtosztódások során jól ismert mechanizmus biztosítja (3. ábra).

A DNS metiláltsága lényegében megszűnik az ivarsejtek, a zigóták képződése során, ám újraalakul az embriogenezis, a sejtek differenciálódása folyamán, miközben azok a gének be-, illetve kikapcsolhatók maradnak, amelyek funkcióját a sejtek igénylik, azok pedig örökre zárva maradnak, amelyek termékre nincs szükség az illető sejt típusban.

A DNS metilálódását, demetilálódását környezeti hatások is befolyásolják. Bizonyított tény, hogy a DNS metiláltsága jelentősen különbözik a dohányzók és a sohasem dohányzott emberek vérmintáiban. Több mint kétezer olyan géntünk van, amelyek metiláltsága jelentősen különbözik a kétféle ember között. A különbség nemcsak a DNS metiláltságában érhető tetten, hanem a gének kifejeződés-minőségében is. Bizonyosra vehető, hogy sok, a dohányzással kapcsolatos daganatfélésegek epigenetikai változás nyomán képződik. Az említett gének között vannak olyanok, amelyek metiláltsága a dohányzás abbahagyása után fokozatosan visszaáll a normális szintre, ám bőven vannak olyanok is, amelyek metiláltsága 22 évvel a dohányzásról leszokás után is eltér a normálistól. Az sem meglepő, hogy a várandósságuk alatt dohányzó nők



3. ábra. DNS metiláció. A DNS metilációja során valamelyik metiltransferáz enzim metil- (CH₃) csoportokat visz a DNS-re, tömörítve a kromatint, egyben csökkentve, vagy akár megszüntetve a gének hozzáférhetőségét. A demetiláció során metilcsoportok távolítódnak el a DNS-ről, miáltal a gének hozzáférhetővé válhatnak. Vannak olyan enzimek, amelyek a replikáció folyamán képződő új DNS-szálakat az eredeti mintázat szerint metilálják, fenntartva a DNS metiláltságát

gyermeküknek vérmintáiban is kimutatható a különbség a DNS metiláltságában a nemdohányzók gyermekeihez képest. Sőt, a különbség nemcsak újszülöttek vérmintáiban, hanem még 8-éves gyerekekében is kimutatható. Talaly megjelent tudományos közlemények azt valószínűsítik, hogy a különbség – egyebek mellett – a gyerekek olyan nyomorúságainak is oka lehet, mint a nyúlász kialakulása, vagy az asztma.

Vörös-fekete tarka macskák

A gének örökre kikapcsolásának jól ismert típusa az egyik X kromoszóma inaktivációja a gerincesek nőtényi embrióiban. Azért, hogy a nőtények (XX) és a hímek (XY) sejtjeiben az X kromoszómák géneinek termékeiből ugyanannyi legyen, a nőtények egyik X kromoszómája (java részben, de nem teljesen) inaktiválódik. (Az X kromoszóma inaktiváció mechanizmusát a bekeretezett szöveg mutatja be.) Az X kromoszóma inaktiváció jelenségét alighanem a vörös/fekete tarka macskákkal lehet legjobban illusztrálni. A macskák bundaszínét egy X kromoszómához kapcsoltan öröklődő gén szürke, vörös és fekete változatai, alléljai határozzák meg. Ha például egy nőtény macskában az egyik X kromoszóma bunda színét meghatározó génje a fekete (X^v), a másik X a gén vörös változatát hordozza (X^r), két lehetőség van. Ha valamely sejtben az X^v kromoszóma inaktiválódik, úgy az X^r hordozó marad aktív. Az ilyen sejt utódsejtjeiből a bunda egy vörös foltja fejlődik. Az olyan sejt leszármazottaiából viszont, amelyekben az X^v kromoszóma inaktiválódik, és az X^r ma-

Az X kromoszóma inaktivációja

Az X kromoszóma inaktivációnak két típusa van. Amíg az előprogramozott (imprintált, bevésődött) esetében az apai eredetű inaktiválódik, a véletlenszerűen fele-fele arányban van az apai és az anyai eredetű. A folyamat kezdetén az X kromoszóma XIC (X-inaktiváció centrum) génje alapján XIST (X-inactive specific transcript), 17 ezernyi nukleotidból álló RNS-féleség képződik. XIST az ún. nem-kódoló RNS-féleségek egyike: nem kódolja fehérjemolekula képződését. A XIST RNS-molekulák beborítják azt az X kromoszómát, amelyiknek az XIC génje aktív. A XIST RNS-molekulákhoz fehérjeféleségek kapcsolódnak. Némelyikük metilálja a DNS-t, másikuk alacsony szinten tartja a hisztonok acetilációját, a H3K4 metilációját, ismét mások metilálják a H3K9 és a H3K27 helyeket. Csupa olyan esemény, amely tömöríti a kromatint, örökre bezárja a benne levő géneket. Végeredményben az inaktív X kromoszóma 3/4-e inaktiválódik.

rad aktív, a bunda egy fekete foltja képződik (4. ábra).

Ahány tarka macska, a foltok eloszlása annyi féle, amiből arra következtethetünk, hogy az X kromoszó-

zata meglehetősen hasonlít, életkoruk előre haladtával egyre jobban különbözik. A különbség különösen az olyan esetekben szembevetűnő, amelyekben az ikrek eltérő körülmények között élnek életüket. Sokan úgy gondolják, hogy a betegségekkel szembeni eltérő fogékonyságuk oka is epigenetikus eredetű.

Genetikai bevésődés: szülői gondoskodás előprogramozott génekkel

Különös, hogy például az emlősök méhlepénysejtjeiben, vagy az erszényesek nőtényi embrióinak minden sejtjében az apai

ma inaktiváció véletlenszerűen következik be (4. ábra). A bundán csak kevés folt van, ám ezek nagyok, ami azt jelenti, hogy az X kromoszóma inaktiváció az embriógenézis korai szakaszában következik be. Akkor, amikor az embrió még csak néhány sejtből áll, és egy-egy sejtől sok utódsejt származhat. A nagy foltokon belül nincsenek apróbbak, ami azt mutatja, hogy az X kromoszóma inaktiváció irreverzibilis, vissza nem fordítható esemény, az inaktiválódott gének örökre bezáródtak. Minthogy a foltok határai élesen rajzolódnak ki és nem elmosódtak, arra is következtethetünk, hogy az X kromoszóma inaktiváció ún. sejtautonóm módon történik: a sejt saját döntése, és nincsenek rá hatással a szomszédos sejtek. Az X kromoszóma inaktiváció az ember lányembriókban is megtörténik. Tankönyvi példa az olyan lányok esete, akik testéről foltokban hiányoznak a verejtékmirigyek (5. ábra).

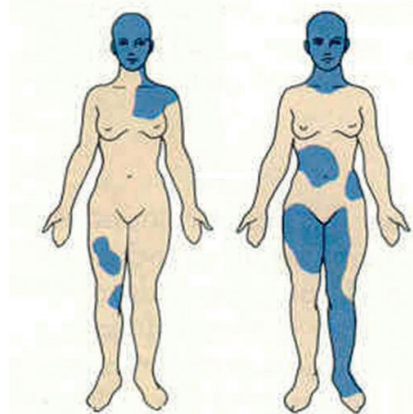
Az egyetűjű ikrek vizsgálata is szépen mutatja a környezeti hatások és az epigenetika közötti kapcsolatot. Amíg ugyanis a fiatal egyetűjű ikrek DNS-ének metilációs mintá-



4. ábra. Vörös/fekete/fehér tarka macskák. Az ábrán bemutatott macskák mindegyikének két X kromoszómája van. Az egyik a bunda fekete, a másik a bunda vörös színt kódolja. Annak a sejtnek a leszármazottaiából, amelyben a fekete színt kódoló X kromoszóma inaktiválódik, vörös folt képződik. Abból a sejtől pedig fekete folt ered, amelyben a vörös színt kódoló X kromoszóma inaktiválódik. (A fehér foltok az X kromoszóma inaktivációtól független esemény nyomán képződnek.)

eredetű X kromoszóma inaktiválódik. Vajon milyen alapon tesznek különbséget például a kenguruembriók az anyai és az apai eredetű X kromoszómák között? Nos, úgy, hogy a spermiummal érkező X kromo-

szóma már eleve meg van jelölve. A spermiumok képződése során egy ún. genetikai bevésődés (imprinting) történik, az X kromoszóma génjei mintegy előre vannak programozva: DNS-ük erősebben metilált, hisztonmolekulái pedig sokkal kevésbé acetiláltak, mint az anyai eredetű X kromoszómáé. Vajon a genetikai bevésődés érint olyan géneket is, amelyek az autoszómához



5. ábra. Verejtékmirigyekben hiányos mozaikok. Az ábrán bemutatott egypetéjű ikerlányok egyik X kromoszómája verejtékmirigyek képződést kódolja, a másik nem, mert a mirigyek képződését kódoló génje meghibásodott. Ha az ép gént hordozó X kromoszóma inaktíválódik, és a mutáns változatot hordozó marad aktív, olyan foltok képződnek, amelyek területén nincsenek verejtékmirigyek (világosbarnával jelölve). Fordított esetben viszont képződnek verejtékmirigyek a mozaikfoltok területén

kapcsoltan öröklődnek? Vajon vannak olyan gének, amelyek másként fejlődnek ki, ha anyai, és másként, ha apai eredetűek, előre programozódnak a szülőknél?

Igen, vannak. A klasszikus példa a Prader-Willi- és Angelman-szindrómák esete. A Prader-Willi- és az Angelman-szindrómás emberek genetikai tartalma azonos: mindkettőjükben hiányzik a 15. kromoszóma egy 4 milliónyi bázispárból álló szakasza. És bár a másik 15. kromoszóma eme részén levő gének épek, minthogy másként vannak előprogramozva az anyai és az apai eredetűek, különös szindrómákat mutató embertársaink fejlődnek (6. ábra). A Prader-Willi-szindrómás emberekben az apai eredetű *SNRPN* (*Small Nuclear Ribonucleoprotein-Associated Protein N*) gén eleve hiányzik, az anyai eredetű viszont úgy van előprogramozva, hogy ne funkcionáljon. Vagyis a Prader-Willi-szindrómás emberekben lényegében hiányzik az

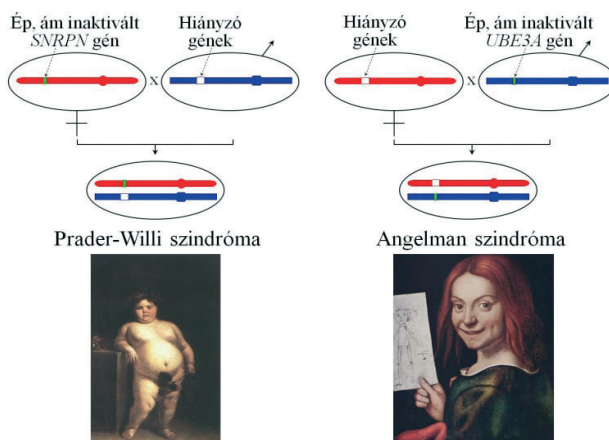
SNRPN gén. Az *SNRPN* gén terméke a pre-mRNS-molekulák szövetspecifikus érésében játszik fontos szerepet. Az Angelman-szindrómás emberekből pedig az *UBE3A* (az ubiquitin protein ligase E3A) gén funkciója hiányzik. Az anyai eredetű a 4 milliónyi hiányzó bázispár miatt eleve hiányzik, az apai eredetű pedig bár jelen van, nem funkcionál (6. ábra). Azért nem, mert a spermatogenezis folyamán genetikai bevésődés történik, amely kikapcsolja a gént. Az *UBE3A* gén terméke egy olyan enzim, amelynek a fehérjék lebontásában van fontos szerepe, különösen az agy egyes területein, ahol csak az anyai eredetű *UBE3A* gén aktív. A génfunkció hiányában érthető az Angelman-szindrómásak különös viselkedése.

A genetikai bevésődés tehát lényegében olyan, az ivarsejtek képződése során történő szabályszerű esemény, amely a DNS és/vagy a kromatin módosítása révén befolyásolja az utódok életét. Kérdés, hogy vannak-e olyan környezeti hatások, amelyek epigenetikai módon befolyásolják az utódok, vagy talán még az utódok utódainak életét is? Igen, vannak. Íme, néhány példa. Miközben kretcükbe cseresznyevirág illatát fűjték, áramütésekkel sokkoltak egeereket. A két hatás között hamar kialakult az ún. pavlovi reflex: a cseresznyevirág illatát megérezve az egeerek pánikreakciót mutattak. Különös, hogy cseresznyevirág-illat hatására a kezelt egeerek utódai is pánikba estek, bár őket sohasem elektrosokkolták. A jelenséget a kutatók annak az M71 jelű génnek az epigenetikai bevésődésével magyarázzák, amely gén terméke a cseresznyevirág illatának specifikus receptora. Sőt, a szülők és utódaik agyában nagyon hasonló típusú változások is kimutathatóak voltak.

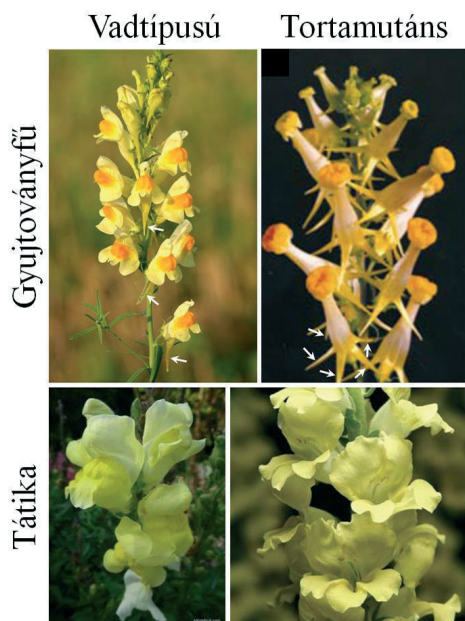
Leírták, hogy a patkányok alaptermészetét erősen befolyásolja, hogy életük kezdetén mennyit nyalogatja őket anyjuk. Minél nagyobb az anyai gondoskodás mértéke, annál sikeresebbek az utódok. Az anyai gondoskodás az utódok DNS-metiláltságában is kimutatható. Talán meg-

lepő, de a patkányok génjeinek megfelelő emberi génekben is kimutathatóak az epigenetikai hatások. Öngyilkosok génjeit vizsgálva kiderült, hogy egész más volt a DNS metilációs mintázata azokéban, akiket gyerekkorukban bántalmaztak, mint a kontrollcsoportban. Nem hiába mondják a szakemberek, hogy gyermekeink életének első éveiben semmi sem fontosabb, mint a szerető, elfogadó és bátorító családi környezet. Az elmondottakkal összecsengenek azoknak a vizsgálatoknak az eredményei is, amelyek azt írták le, hogy a holokauszot túlélők gyermekeinek génjeiben kimutathatóak a szülőket ért traumák. Vagy például a bételt rágó szülők gyermekei, akik sohasem rágtak bételt, sokkal gyakrabban szenvednek olyan anyagcsere-betegségeken, amelyek a kontrollcsoportban jószérivel ismeretlenek. Úgy tűnik, hogy fiatalon a dohányzás rabjaivá váltak gyermekei 5–10 kilóval nehezebbek, mint a sohasem dohányzott szülők gyermekei. (Noha szüleik nem voltak elhízottak.)

Bizonyítottak vehető, hogy vannak olyan génjeink, amelyek epigenetikusan öröklődnek, és utódainkra örökítik a környezeti hatásokat. A legújabb vizsgálatok azt mu-



6. ábra. Prader-Willi- és Angelman-szindróma. Az azonos genetikai tartalmak következményei attól függenek, hogy az ép géneket hordozó kromoszóma anyai, vagy apai eredetű-e. Minthogy a gének másként vannak előprogramozva a petesejt, illetve a spermiumok képződése során, eltérően funkcionálnak az utódokban. A Juan Carreño „La Monstrua Desnuda” című festményén (1860) bemutatott Eugenia Martinez Vallejo (Prado múzeum, Madrid) minden bizonnyal Prader-Willi-szindrómás volt. Minthogy nem ismerik a jóllakottság érzését, és kényeseres evők, hat éves korukra elhíznak. Alacsonyak, arcuk kerek, szeméik mandulavágásúak, nemi szerveik fejletlenek, szellemi fejlődésük visszamaradott. A Gian Francesco Caroto (1480–1555) „Gyermek portréja rajzzal” című festményén (Castelvecchio Museum, Verona) ábrázolt gyerek minden bizonnyal az Angelman-szindróma tüneteit mutatta: fejlődésben visszamaradt, beszéd- és egyensúlyzavarai voltak, boldogságban úszott, gyakran nevetett, mosolygott, koncentrációképesége csekély volt



7. ábra. Vadtípusú és tortaszimmetrikus virágok. Amíg a gyújtóványfű (*Linaria vulgaris*) és a tátika (*Antirrhinum majus*) vadtípusú virágai kétoldali szimmetrikusak, addig a tortamutáns-változat virágai – mint a torták – sugarasan szimmetrikusak. Azért, mert a gyújtóványfű *Lcyc*, valamint a tátika *cycloidea* génje funkciójának hiányában csupa ventrális típusú szirmolevelek képződnek (melyeket nyilak mutatnak)

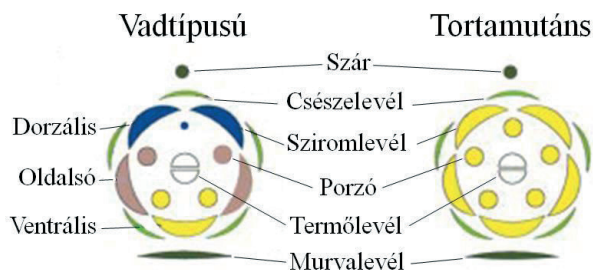
tartják, hogy mintegy 100 olyan génünk van, amelyek aktivitása genetikai bevéso-dés révén szabályozott. Közöttük kétszer annyi az apai, mint az anyai ágon előreprogramozott gén (<http://www.genemprint.com/site/genes-by-species>).

Ismertek olyan esetek is, amelyekben a genetikai bevéso-dés nemcsak egyetlen, hanem több generációra is epigenetikusan öröklődik. Normális körülmények között ugyanis az epigenetikai program az ivarsejtek, a meiózis során törlődik, hogy aztán az embriogenezis folyamán újraalakuljon. Vannak viszont olyan gének, amelyek epigenetikai státusza mintegy „túléli” az ivarsejtek képződését, és változatlanul megy generációról generációra. A legismertebb példa alighanem a gyújtóványfű (*Linaria vulgaris*) ún. tortamutánsának öröklődése (7. ábra). Amíg a vadtípusú növény virágai kétoldali szimmetrikusak, addig a tortamutáns-változat, mint a torták, sugarasan szimmetrikus (8. ábra). Bár a kétfajta virágú növény *Lcyc* génjében a

bázispárok sorrendje azonos, a tortamutáns-változat *Lcyc* génje erősen metilált, ami miatt nem funkcionál. Olyan, mintha nem is létezne. A tortamutáns-jelleg – mint egy mutáció – recesszív tulajdonságként öröklődik generációról generációra. Megmegegesik, hogy a tortamutáns gyújtóványfűvektől olyan növények származnak, amelyek virágai vadtípusúak, kétoldali szimmetrikusak. Az ilyen növények *Lcyc* génje nem metilált, és ellátja funkcióját.

Az *Lcyc* gén annak a *cycloidea* génnek a megfelelője, amely funkciója a tátika virágában a dorzális szirmolevelek és porzók kialakulását szabályozza (8. ábra). A *cycloidea* gén funkciójának hiányában tortamutáns tátikavirágok képződnek: a dorzális szirmolevél- és porzókezdemények a ventrális programot hajtják végre, és végeredményben csupa olyan ventrális jellegű szirmolevél képződik, amelyek elrendeződése szimmetrikus.

Úgy tűnik, hogy az emberek esetében is vannak generációkon átnyúló epigenetikus hatások. A második világháború idején éhező hollandok unokái között négyszer több volt a cukorbeteg, mint a kontrollcsoportban. Vagy például a XIX.



8. ábra. A vadtípusú és a tortamutáns virágok szerkezete. A tortamutáns-változatban a *cycloidea* gén funkciójának hiányában a dorzális (felülső) szirmlevek és a porzók a ventrális (alulsi) fejlődési programot hajtják végre

században a svédországi éhínség idején éhező férfiak fiúunokái között ritkák voltak azok, akik keringési rendellenesség miatt haltak meg.

1865 óta, midőn Mendel feltárta az öröklődés törvényszerűségeit, a jelenség további érdekes aspektusait ismerjük meg, köztük az epigenezist. Általa a környezet és a tulajdonságok öröklődése közötti kapcsolat fontosságát értettük, értjük meg.

Vajon kiderülne néhány marsi homokszemből, hogy milyen közeg szállította őket? Ha víz, akkor csak időszakos áradás volt, mint egy földi vihar esőzése után a sivatagban, avagy esetleg egy ősi tó partján lökdösték a hullámok a szemcsét? Erre és hasonló kérdésekre keresi a választ a következő európai Mars-szonda – mindezt természetesen az élet lehetősége szempontjából vizsgálva.

A Hold után sok ember számára a második legérdekesebb objektum a világűrben a Mars, nem véletlen, hogy ide küldték a legtöbb űreszkozót. Az űrszondás Mars-kutatás története a 60-as évek elején kezdődött, amikor elindították a legelső szondát (a szovjet Mars-1-et) a bolygó felé. Az évek alatt a kutatások fő célja folyamatosan változott, először a felszín általános felderítése, majd víz kutatása, jelenleg pedig a lakhatóság feltérképezése zajlik. A közeljövőben a fő cél az élet nyomának keresése, illetve minták Földre hozatala lesz. [1] Napjaink programjának fontos eleme a 2020-as indulással tervezett ExoMars rover küldetés is (1. ábra). A program és a marsi munka tervezése, illetve az eredmények értelmezése miatt is szükséges az ún. Mars analóg területek tanulmányozása a Földön (Izland vagy a sivatagos területek), bár bolygónkon csak részleges analógiákat találhatunk. Az itt végzett vizsgálatok lehetőséget adnak olyan folyamatok (pl. folyóvíz vagy szél munkájának) megértéséhez, amelyek már az egykori környezetek rekonstrukálásban segítenek, ami főleg akkor hasznos, ha olyan műszereket használunk, mint amilyenek például az ExoMars roveren lesznek.

De a látványos sivatagok és sarkvidékek mellett nem kell lebecsülni hazánkat sem [1], mivel itt is találhatunk a Mars analóg kutatáshoz megfelelő területeket, üledékeket, folyóvíz vagy szél által szállított és lerakott képződményeket. A magyar COOP-NN-116927 program célja „lemásolni” azokat a vizsgálati módszereket, melyeket az ExoMars végez majd, és bemutatni, mennyire könnyű vagy nehéz ezekkel az üledékek eredetét azonosítani. Ezért itt a Földön is a furatlyuk elkészítése után végigpásztázzuk, majd a megfelelő műszerekkel megvizsgáljuk a mintákat. Utóbbi tekintve „erősebbek vagyunk” a küldetést indító ESA-nál, igaz, mi bármekkora és bármilyen bonyolult labor-műszereket használhatunk. Ha itthon azonosítjuk a szállítási mód jellegzetes bélyegeit, indikátorait, ezek célzott marsi keresésével hatékonyabbá tehetjük a rover munkáját (a folyóvízi és szél által szállított üledékek elkülönítése nem mindig egyszerű) (1. táblázat).