

Előprogramozott gének

Szabad János dr.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Biológiai Intézet, Szeged

Sejtjeink akkor érzik jól magukat, látják el tökéletesen funkcióikat, ha bennük a rájuk jellemző fehérjeféleségekből éppen annyi van, amennyi szükséges. Nyilván léteznek olyan mechanizmusok, amelyek biztosítják, hogy mely sejt-típusban mely géneink és milyen intenzitással fejeződjenek ki: képződjenek a DNS-ben kódolt genetikai információ alapján funkcióképes fehérjék. A gének kifejeződése szabályozható a kromatin tömörségének, lényegében a gének hozzáférhetőségének változtatásával. A kromoszómák ugyanis nemcsak a genetikai információ (a bázispárok sorrendje a DNS-ben), hanem a genetika melletti, úgynevezett epigenetikai információk tárházai is. Olyan mechanizmusokéi, amelyek a DNS módosítása és/vagy a kromatin tömörségének változtatásával érik el, hogy a megfelelő gének a megfelelő sejt-típusban a megfelelő intenzitással fejeződjenek ki. A jelen összefoglaló az epigenézis lényegét mutatja be az érdeklődő olvasónak. Azt, hogy miként ismertük meg az epigenézis jelenségét, mi annak értelme, milyen „megoldásai” vannak, és azok miként befolyásolják az élőlények életét. És persze azt is, hogy megismerve az epigenézis jelenségét, miként jobbíthatjuk életünket.

Orv Hetil. 2017; 158(34): 1323–1330.

Kulcsszavak: nem-mendeli genetika, reciprok keresztezés, genetikai bevésődés, monoallélikus öröklődés, környezeti hatások

Pre-programmed genes

Cells feel good and carry on perfect functions when they contain the right types of proteins in the right concentration, at the right time and sites. There are mechanisms that ensure the right level of gene expression in the different cell types: the formation of protein molecules based on the DNA-encoded genetic information. Gene expression can also be regulated through the compactness of chromatin, i.e. the accessibility of the genes. The chromosomes are repositories of the genetic information – the sequence of base pairs – and also of the so-called epigenetic mechanisms that control gene expression through the regulation of chromatin compactness. The epigenetic mechanisms operate through DNA methylation and/or the regulation of chromatin compactness. The present overview takes a look into the phenomenon of epigenesis. It summarizes how genetic crosses reveal the involvement of epigenesis, explains its meaning and impact on life of the organisms. An understanding of epigenesis provides guidance to improve our life.

Keywords: non-mendelian genetics, reciprocal cross, genetic imprinting, monoallelic inheritance, environmental effects

Szabad J. [Pre-programmed genes]. Orv Hetil. 2017; 158(34): 1323–1330.

(Beérkezett: 2017. június 29.; elfogadva: 2017. július 28.)

Az Orvosi Hetilap alapításának 160. évében, a Szerkesztőség felkérésére készített tanulmány.

Mendeli tulajdonságok és öröklődésük

Mindenki ismeri Mendel klasszikus kísérleteinek egyikét, a borsó sárga és zöld színének öröklődését. Sárga és zöld borsószülöket keresztezve az első generációban minden borsóutód sárga (*1. ábra*). A megfigyelés nyomán fogal-

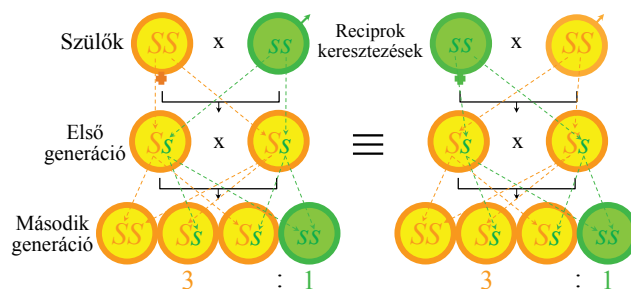
mazta meg Mendel egyik szabályát 1865-ben: ha homozigóta szülőket keresztezünk, az utódok mindegyikének azonos a geno- és a fenotípusa. Az első generáció tagjainak keresztezése nyomán képződő második generációban kihasadnak a nagyszülők tulajdonságai (*1. ábra*). A 3:1-es hasadási arányból Mendel arra következtetett,

hogyan az utódok mindegyike egy faktort kap az egyik és egyet a másik szülőjétől. (A faktorokat ma géneknek nevezzük.) Az utódok tulajdonságát az allélok viszonya határozza meg. (Allélok a gének változatai. Példánkban a sárga domináns, a zöld recesszív.) Bár a zöld allél hatása az első generáció tagjaiban nem látszik, biztos, hogy funkcionál, hisz' szerepe a szülők egyikében, valamint az unokák negyedében is megnyilvánul.

Mendel olyan, úgynevezett reciprok keresztezéseket is végzett, amelyekben felcserélte a szülők nemét (1. ábra). A reciprok keresztezések eredményei azonosak voltak, vagyis mindegy volt, hogy a nővirág sárga vagy zöld, a pollen pedig zöld vagy sárga eredetű. A XX. század kezdetétől sok faj sok tulajdonságának öröklődését tanulmányozva derült arra fény, hogy az öröklődés törvényszerűségei univerzálisak, és hogy a legtöbb faj legtöbb tulajdonságának öröklődése követi a Mendel-szabályokat. Az ilyen tulajdonságokat szokás mendeli tulajdonságoknak nevezni. Olyan gének kódolják őket, amelyek a sejtmagban vannak, a kromoszómák, a DNS részei.

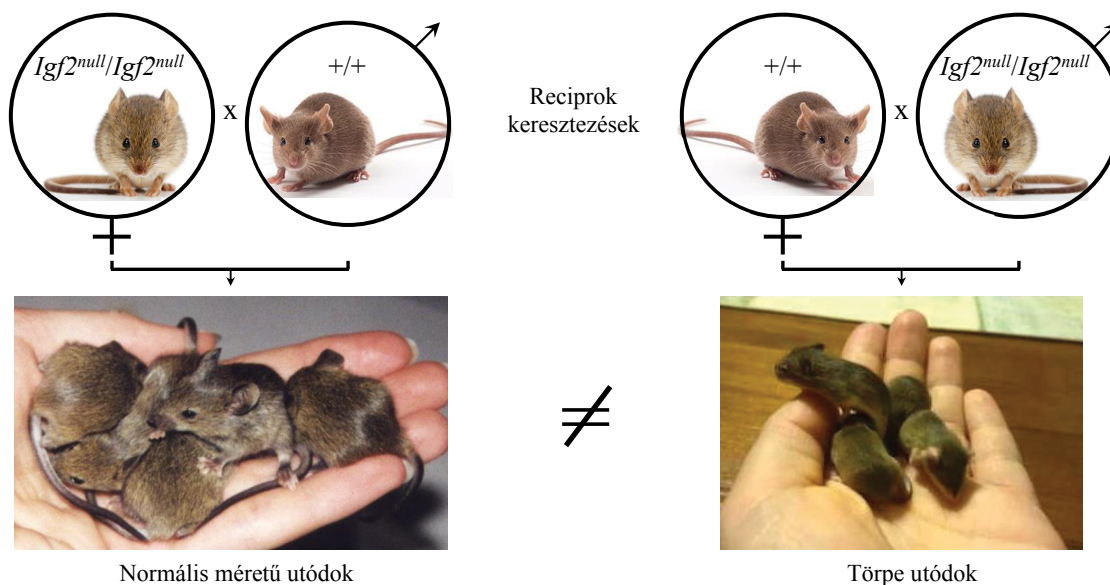
Különleges öröklődésmenetek

Nagy meglepetést keltett az olyan tulajdonságok öröklődése, amelyek esetében a reciprok keresztezések eredményei különböztek. A különleges öröklődésmenetek olyan érdekes jelenségekre hívták fel a figyelmet, mint a nemhez kapcsolt öröklődés, az anyai hatás, az anyai öröklődés, valamint a genetikai bevésődés. Az utóbbira szép példa az egerek törpeségének öröklődése [1]. Az olyan keresztezésből, amelyekben az *Igf2^{null}* mutációra homozigóta nőstény egereket vad típusú (+/+) hímeikkel kereszteznek, csupa normális méretű utód származik (2. ábra). Nyilvánvaló, hogy az apai eredetű ép (+) allél funkcionál és biztosítja az utódok normális fejlődését.

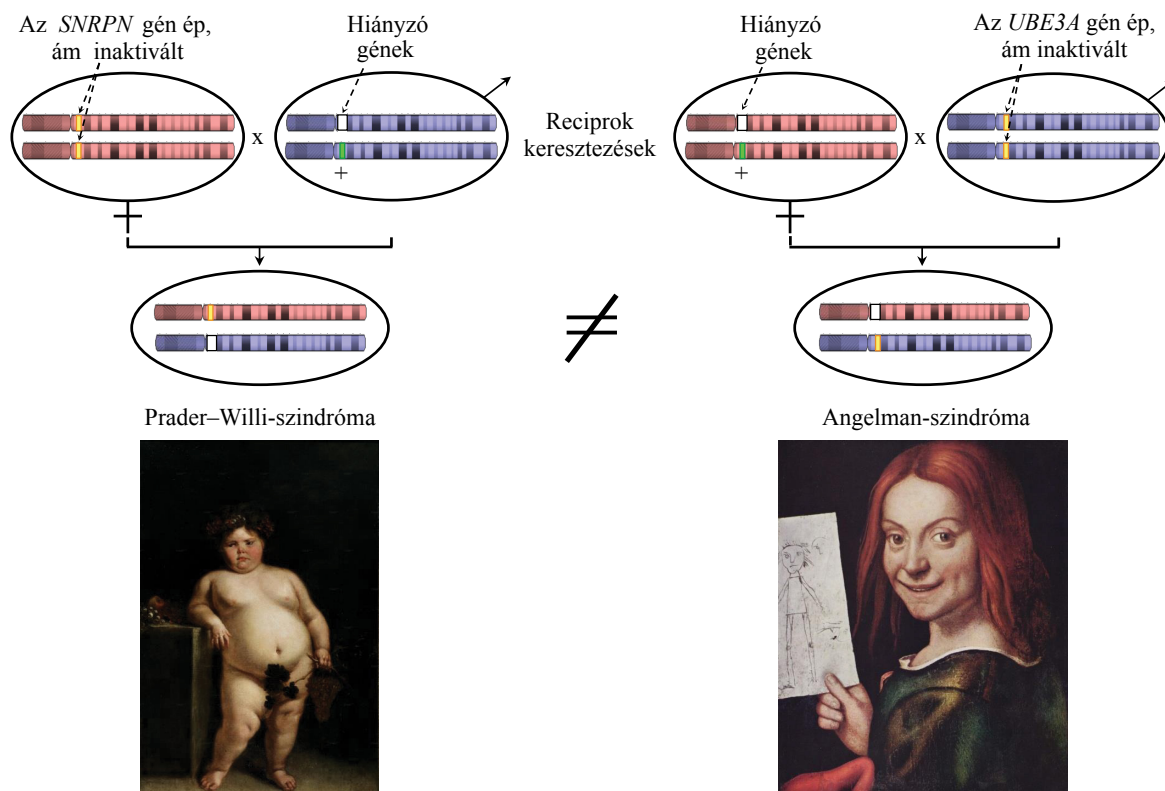


1. ábra | A mendeli tulajdonságok öröklődése követi a Mendel-szabályokat. A reciprok keresztezések eredményei azonosak. A sárga (S) allél domináns, a zöld (s) recesszív

(*Igf2^{null}* az inzulinszerű növekedési faktor 2 gén funkcióját vesztett alléljának jele. Az ép *Igf2* gén terméke a májban képződő hormon, amelynek a magzati életkorban a növekedés szabályozásában van szerepe.) A reciprok keresztezésből, amelyben vad típusú nőstény egereket *Igf2^{null}* homozigóta hímeikkel kereszteznek, csupa törpe egér fejlődik (2. ábra). Ők az apjuktól nem kaphatnak funkcióképes *Igf2* gént, és úgy tűnik, mintha az anyjuktól sem kapnának. A DNS-szintű vizsgálatok alapján kiderült, hogy bár a törpe egerek az anyjuktól megkapták az ép *Igf2* gént, ám az ki van kapcsolva, nem funkcionál. Az ép *Igf2* gén ugyanis a petesejt képződése során inaktiválódik, úgy programozódik előre, hogy az utódokban a benne kódolt genetikai információ nem bontható ki. Az *Igf2* gén az úgynevezett monoallélikus génkifejeződés jellegzetes példája. Azt mutatja, hogy léteznek olyan gének, amelyekből bár mindkét szülőnél öröklődnek egyet-egyét az utódok, ám vagy csak az anyai, vagy csak az apai eredetű funkcionál. (Kérdés az olvasóhoz: Mi lehet az értelme a monoallélikus génkifejeződésnek?)



2. ábra | Az egerek törpeségének öröklődése. (*Igf2^{null}* a funkcióját vesztett allél jele.) Magyarázat a szövegben



3. ábra

A Prader-Willi- és az Angelman-szindróma kialakulásának genetikai alapjai. Juan Carreño de Miranda „La Monstrua Desnuda” című festményén (1860; Museo del Prado, Madrid) bemutatott Eugenia Martínez Vallejo minden bizonnyal Prader-Willi-szindrómás volt. Gian Francesco Caroto (1480–1555) „Gyermek portréja rajzzal” című festményén (Castelvecchio Museum, Verona) ábrázolt gyermek alighanem az Angelman-szindróma tüneteit mutatta (A + jel az ép gének jele)

A genetikai bevésődés

Az *Igf2* gén esete az úgynevezett genetikai bevésődés (genomic, genetic imprinting) jellegzetes példája, a gombák, a növények és az állatok világában egyaránt létező jelenség. Emberben talán a legismertebb példa a Prader-Willi-, valamint az Angelman-szindróma kialakulása [2, 3]. Az olyan párcapcsolatból, amelyben a nő mindkét 15. kromoszómájának minden génje ép, ám a férfi egyik 15. kromoszómájából egy négymilliónyi bázispárból álló szakasz hiányzik, olyan gyermek származhat, aki a Prader-Willi-szindróma jellegzetes tüneteit mutatja (3. ábra). (Kis születési súly, izomgyengeség, lassú súlygyarapodás, majd – 1–6 éves koruktól – fékezhetetlen étvágy, falánkság, kóros elhízás. Alacsonyak, arcuk kerekded, szemek mandulavágásúak, nemi szerveik fejletlenek, szellemi fejlődésük visszamaradott, magatartási problémákkal küszködnek. Magyarországon születési gyakoriságuk körülbelül 1/18 000.) A Prader-Willi-szindrómás emberekből az apai eredetű *SNRPN* (*small nuclear ribonucleoprotein-associated protein N*) gén a deficiencia miatt eleve hiányzik, és bár az anyai eredetű ép allél jelen van, ám a petesejtek képződése során úgy lett előprogramozva, genetikailag bevésődve, hogy nem funkcionál. A Prader-Willi-szindrómás emberekből lényegében nincs funkcióképes *SNRPN* gén. Vagyis a nor-

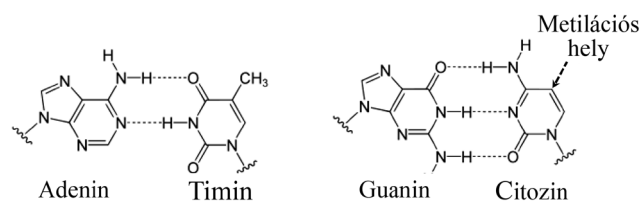
mális fejlődéshez csak az apai eredetű *SNRPN* gén funkciójára van szükség. A gén terméke a pre-mRNS-molekula szövetspecifikus érésében játszik fontos szerepet. Funkciójának hiányában a Prader-Willi-szindrómára jellemző tünetegyüttes alakul ki.

A reciprok keresztezés – amelyben a fent említett deficiencia anyai, a 15. kromoszóma ép génjei apai eredetűek – „eredménye” olyan gyermek születése, aki az Angelman-szindróma tüneteit mutatja (3. ábra). (Fejlődésben visszamaradott, beszéd- és egyensúlyzavarai vannak, testtartása merev, boldogságban úszik, gyakran mosolyog, nevet, koncentrációképesége csekély. Születési gyakoriságuk nagyjából 1/20 000.) Az Angelman-szindrómás emberekből hiányzik az *UBE3A* (*ubiquitin protein ligase E3A*) gén. Az anyai eredetű kópia a deficiencia miatt eleve hiányzik, az apai eredetű pedig bár jelen van, nem funkcionál. Azért nem, mert a spermatogenezis folyamán lejátszódó genetikai bevésődés következtében inaktívulódik. Vagyis a normális fejlődéshez csak az anyai eredetű *UBE3A* gén funkciójára van szükség. Az *UBE3A* gén terméke egy olyan enzim, amelynek a fehérjék lebontásában van fontos szerepe, különösen az agy egyes területein. Ott, ahol csak az anyai eredetű *UBE3A* gén aktív. A génfunkció hiányában alakul ki az Angelman-szindrómás embertársainkra jellemző tünetegyüttes.

DNS-metiláció és a hisztonok módosítása

A genetikai bevésődés alapja a DNS metilációja és/vagy a hisztonmolekulák módosítása. A DNS-metiláció azt jelenti, hogy a DNS kitüntetett helyein – többnyire a gének kifejeződését szabályozó szakaszokban – a citozinokra enzimek metilcsoportot visznek (4. ábra). Természetesen a DNS metilálódása során annak genetikai információtartalma, a bázispárok sorrendje nem változik. A DNS metilálódása akadályozza a gének kifejeződését, a bennük tárolt genetikai információ kibontását. Egyrészt úgy, hogy a metilált DNS-hez csak nehezen vagy egyáltalán nem férnek hozzá azok a fehérjék, amelyek a géneket aktiválhatnák. Másrészt a metilált DNS-hez olyan fehérjeféleségek kapcsolódnak, amelyek tömörítik a kromatint. Sokuk úgy, hogy módosítja azokat a hisztonmolekulákat, amelyek labdacsokat alkotnak, amelyekre a DNS-fonalak feltekeredve nukleoszómákat alkotnak (5. ábra).

A hisztonok nukleoszómákból kiálló végeiben gyakoriak a pozitív töltésű lizinaminosavak (5. ábra). A lizinek pozitív töltése a DNS foszfátcsoportjainak negatív töltésével kapcsolódva nemcsak biztosítja a nukleoszómák stabilitását, hanem lehetőséget teremt a kromatin tömörségének, a gének aktivitásának szabályozására. A lizinekre a metiltranszferáz enzimek metilcsoportokat (egyet, kettőt vagy hármat) vihetnek, amiket a demetilázok eltávolíthatnak. A metilált lizinekhez olyan fehérjemolekulaféleségek kapcsolódhatnak, amelyek szabályozzák a kromatin tömörségét. A lizinek acetilációjuk során elvesztik pozitív töltésüket, ami nyomán lazul a kromatin tömörsége, hozzáférhetővé válnak a gének. A DNS-metiláció, a hisztonok módosítása – egyéb mechanizmusokkal egyetemben – azt biztosítja, hogy a különféle sejttípusokban azokról a génekről és annyi géntermék képződik, amelyek biztosítják a sejtek tökéletes funkcióját. A folyamat felborulásának nincs jó vége. Például a metilált citozinhoz kapcsolódó MeCP2 (methyl-CpG-binding protein 2) fehérje hiányában Rett-szindróma alakul ki. (Az X-kromoszómához kapcsolatlan öröklődő, MeCP2-kódoló gén funkciójának hiányában egy-másfél éves kortól lelassul az agy fejlődése, mozgás-, légző- és emésztőszervi rendellenességek, autisztikus tünetek alakulnak ki, visszafejlődik a mozgás- és a kommuniká-



4. ábra | A két bázispár. A genetikai információt a bázispárok sorrendje jelenti a DNS-ben. A citozin a megjelölt helyen metilálható. A DNS erősen metilált helyei tömörödnek, miáltal bezárul a bennük tárolt genetikai információ

ciós készség. A betegség jószerivel csak a lányokat érinti. A Rett-szindrómára „ítélt” fiúmagzatok legtöbbször a méhen belül elhal.)

Genetikailag bevéshető gének, epigenézis

A modern molekuláris biológiai technikák (mint például a DNS szekvenálásával kombinált kromatin-immunprecipitáció – ChIP-Seq – vagy a metilált citozinok detektálása) és a genetikai adatok kombinálása alapján az derült ki, hogy az ember 20 412 fehérjét kódoló génje között 91 olyan van, amelyek genetikai bevésődése bizonyított (köztük az *SNRPN* és az *UBE3A*), valamint 108 olyan, amelyek bevésődése – a molekuláris biológiai adatok alapján – valószínű (1. táblázat) [4–6].

1. táblázat | Az ember genetikailag bevésődő génjei

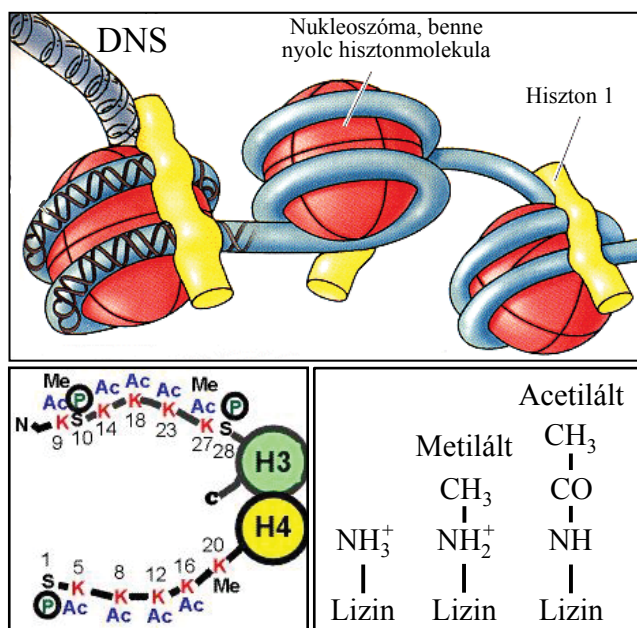
Genetikai bevésődés	A bevésődés eredete	Gén	Összesen
Bizonyított	Anyai	30	91
	Apai	59	
	Véletlenszerű	2	
Valószínű	Anyai	66	108
	Apai	42	

Lényegében tehát génjeinknek mintegy egy százaléka lehet előprogramozva az ivarsejtek képződése során, véssődhet be genetikailag. Nyilvánvaló, hogy a kromoszómák nemcsak a genetikai információ tárházai, hanem olyan, úgynevezett epigenetikai – a genetikai melletti – mechanizmusoknak is, amelyek szabályozzák a gének működését. Az epigenetika tárgykörét az olyan mechanizmusok alkotják, amelyek a kromatin, a kromoszómák szerkezete révén szabályozzák a gének működését, és úgy öröklődnek sejtről sejtre, generációról generációra, hogy közben nem változik a DNS genetikai információ-tartalma.

Génműködés az egyedfejlődés folyamán

A DNS-metilációnak és a kromatin állapotának nemcsak a gének előprogramozásában van fontos szerepe, hanem a génműködés szabályozásában is az egyedfejlődés folyamán. Miközben az úgynevezett háztartási gének funkciójára minden sejtnak szüksége van, nagyon sok olyan gént ismerünk, amelyek csak egyetlen vagy csak néhány sejttípusban funkcionálnak, miközben a többiben örökre bezárulnak. (A májsejtjeinkben például a géneknek csak az 59%-a fejeződik ki – meglehetősen különböző intenzitással –, a többi zárva van [7].)

A gének örökre kikapcsolásának talán legismertebb példája az X-kromoszóma-inaktiváció az emlősök nőstényeiben. Az erszényesek embrióiban, csakúgy, mint a méhlepényesek úgynevezett extraembrionális szövetei-



5. ábra

Nukleosómák, hisztonok és lizinek. A DNS 164 bázispárnyi szakasza a nyolc hisztonfehérjéből álló labdacstra tekeredve egy nukleosómát alkot. A hisztonmolekulák végei (itt a H3 és a H4 jelűek) kiállnak a nukleosómákból. 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 aminosavak sorrendjében.) A lizinek oldallánca metilálható (Me), acetylálható (Ac), a szerinek (S) foszforilálhatóak (P). A lizin oldallancának végén levő pozitív töltésű nitrogén (N⁺) kapcsolódik a DNS negatív töltésű foszfátcsoportjainak valamelyikével. A lizin nitrogénjéhez metil- (egy, kettő vagy akár három) vagy acetylcsoport kapcsolódhat. Az acetylált lizin nitrogénje elveszti töltését

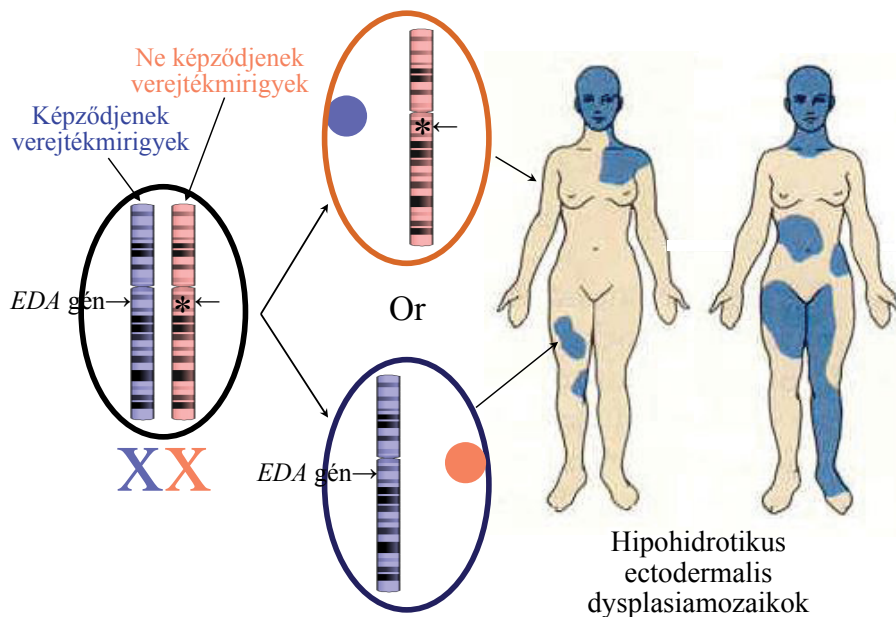
ben (méhlepény, amnion és korion) mindig az apai eredetű X-kromoszóma inaktiválódik: oly' mértékben tömörödik, hogy a benne levő gének hozzáférhetetlenné válnak. (Részben a DNS-metiláció, részben pedig a hisztonok módosítása következményeként.) Az apai eredetű X-kromoszóma a spermatogenezis folyamán úgy vésődik be, hogy az embrió sejtjei felismerik és fenntartják a bevésozás állapotát. Jól ismertek azok az enzimek, amelyek a DNS megkettőződése során képződő új DNS-szalakat a mintaszálak metiláltsága alapján metilálják, fenntartva a DNS metiláltságát, zárva tartva a géneket. A méhlepényesek embrióiban viszont vagy az apai, vagy az anyai eredetű X-kromoszóma inaktiválódik (nem teljes egészében), és marad inaktív a DNS-metiláció és a hisztonok módosítása nyomán az egyedfejlődés hátralevő részében. A jelenségre két példát említünk.

A macskák bundájának színét meghatározó gén alléljai (szürke, vörös, fekete) az X-kromoszómához kapcsolatosan öröklődnek. Az egy fekete (X^f) és egy vörös (X^v) allélt hordozó cicaembrióban két lehetőség van. Azokból a sejtekből, amelyekben az X^f kromoszóma inaktiválódik (és képez Barr-testet), az X^v marad aktív, a bunda egy vörös foltja képződik (6. ábra). Azokból viszont, amelyekben az X^v inaktiválódik és az X^f marad aktív, egy-egy fekete folt származik. Ahány tarka macska, a foltok eloszlása annyi féle, jelezve, hogy véletlenszerű, melyik X-kromoszóma inaktiválódik (6. ábra; [8]). Csak kevés, ám nagy folt képződik, ami azt jelenti, hogy az X-kromoszóma-inaktiváció az embriógenézis korai szakaszában történik. Akkor, amikor az embrió még csak néhány



6. ábra

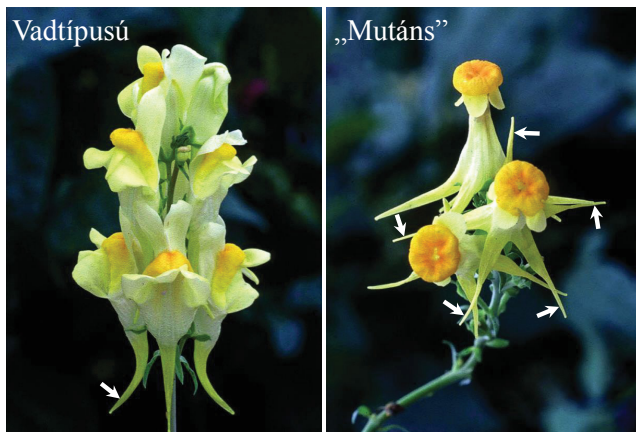
Vörös/fekete/féher tarka macskák. Az ábrán bemutatott cicák mindegyikének két X-kromoszómája van. Az egyik a bunda fekete, a másik a bunda vörös színét kódolja. Annak a sejtnek a leszármazottai, amelyben a fekete színt kódoló X-kromoszóma inaktiválódik, egy vörös foltot képeznek. Abból pedig fekete folt ered, amelyben a vörös színt kódoló X-kromoszóma inaktiválódik (A fehér foltok az X-kromoszóma-inaktivációtól független esemény nyomán képződnek)



7. ábra Verejtékmirigy-hiányos mozaikok. Az ábrán bemutatott egypetűjű iker lányok egyik X-kromozómájának *EDA* (*ectodysplasin A*) génje ép és a verejtékmirigyek képződését kódolja. A másik X-kromozómája az *EDA* gén funkcióját vesztett allélját (* \leftarrow) hordozza, és nem kódolja verejtékmirigyek képződését. Ha az ép *EDA* gént hordozó X-kromozóma inaktiválódik, a mutáns változatot hordozó marad aktív, olyan foltok képződnek, amelyek területén nincsenek verejtékmirigyek (rózsaszínnel jelölve). Fordított esetben viszont képződnek verejtékmirigyek a mozaik foltok területén

sejtből áll, és egy-egy sejtből sok utódsejt származhat. A nagy foltokon belül nincsenek apróbbak, ami azt mutatja, hogy az X-kromozóma-inaktiváció irreverzibilis,

vissza nem fordítható esemény, az inaktiválódott gének örökre bezáródnak. A foltok határai élesen rajzolódnak ki, amiből arra következtethetünk, hogy az X-kromozóma-inaktiváció sejtautonóm jelenség: a sejt saját döntése, a szomszédos sejtek nem befolyásolják. Az X-kromozóma-inaktiváció az ember lányembriókban is megtörténik. Tankönyvi példa az olyan lányok esete, akik testéről foltokban hiányoznak a verejtékmirigyek (7. ábra).



8. ábra Vadtípusú és tortaszimmetrikus „mutáns” virágok. Amíg a vad típusú gyujtoványfű (*Linaria vulgaris*) virágai kétoldali szimmetrikusak, addig a tortamutáns változat virágai, mint a torták, sugarasan szimmetrikusak. A *Lcyc* gén funkciójának hiányában a megszokott egy ventralis sziromlevél (∇) helyett virágonként öt képződik

Generációról generációra

A fentiek azt mutatják, hogy a genetikai információ (a bázispárok sorrendje) nem minden. Fontos, hogy a génekben kódolt üzenetek hozzáférhetők, kibonthatók vagy sem. A gének hozzáférhetősége, a DNS metiláltságtól és a kromatin állapotától is függ. A DNS metiláltságának fontosságát szépen mutatja a gyujtoványfű (*Linaria vulgaris*) tortamutánsa [9]. A gyujtoványfű vadtípusú virágai kétoldali szimmetrikusak: az *Lcyc* gén funkciójának eredményeként a virágok alkotói oldalsó és dorsalis fejlődési programot valósítanak meg, miáltal kialakulnak a jellegzetes virágok (8. ábra). És bár az úgynevezett „tortamutáns” változatban ugyan jelen van az ép *Lcyc* gén, annak metiláltsága miatt a *Lcyc* gén nem funkcionál, ami miatt a virág minden alkotója a ventralis programot valósítja meg (8. ábra). Fontos megjegyezni, hogy bár a két génben a bázispárok sorrendje azonos, a metilált allél nem funkcionál. A „mutáns” jelleg, mint egy recesszív mutáció, generációról generációra öröklődik. (Az *Lcyc* gén a tátika *cycloidea* génjének homológja. A *cycloidea* gén a tátika virágaiban a dorsalis sziromleve-

lek és porzók kialakulását szabályozza. Funkciójának hiányában az egyébként dorsalis virágalkotók is a ventralis programot hajtják végre.)

Környezeti hatások és epigenetikus öröklődés

Említettük, hogy vannak olyan génjeink, amelyek úgy érkeznek a zigótába, hogy az ivarsejtek képződése folyamán elő vannak programozva. Úgy, hogy az embriogenezis során – legalábbis egy ideig – ne működjenek. Sok génünk a testi sejtek differenciálódása során epigenetikusan örökre bezárul. Érdekes kérdés, hogy környezeti hatásokkal befolyásolható a genetikai bevésődés vagy sem? Lehet, hogy a különféle környezeti tényezők bár nem befolyásolják a DNS genetikai információtartalmát (a bázispárok sorrendjét), ám hatással lehetnek annak megnyilvánulására? Úgy, hogy megváltoztatják a DNS metilálódását és/vagy a kromatin szerkezetét. A lenti példák a környezet fontosságát példázzák a génműködés epigenetikus szabályozásában.

Tény, hogy a DNS metiláltsága jelentősen különbözik a dohányzók és a sohasem dohányzott emberek vérmintáiban [10, 11]. Több mint kétezer olyan génünk van, amelyek metiláltsága jelentősen különbözik a kétféle ember között. A különbség nemcsak a DNS metiláltságában érhető tetten, hanem a gének kifejeződésmintázatában is. Ami érthető, hisz' a gének között sok olyan van, amelyek terméke más gének kifejeződését is befolyásolja. 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 dohányzástól leszokás után is eltér a normálistól [10]. Az sem meglepő, hogy a várandósságuk alatt dohányzó nők gyermekeinek vérmintáiban is kimutatható a különbség a DNS metiláltságában a nemdohányzók gyermekeihez képest. Sőt, a különbség nemcsak újszülöttek vérmintáiban, hanem még nyolcéves gyerekekében is nyilvánvaló. 2016-ban megjelent tudományos közlemények azt valószínűsítik, hogy a különbség – egyebek mellett – a gyerekek olyan nyomorúságainak is oka lehet, mint a nyúlászaj kialakulása vagy az asztma [11]. Bizonyosra vehető, hogy sok, a dohányzással kapcsolatos daganatfésülés epigenetikai változás nyomán képződik [12, 13].

Íme néhány további példa. Miközben ketrecükbe cseresznyevirág illatát fújtak, áramütésekkel sokkoltak egereket. A két hatás összekapcsolódott és kialakult az úgynevezett pavlovi reflex: a cseresznyevirág illata az egerekben pánikreakciót váltott ki. Különös, hogy cseresznyevirág-illat hatására a kezelt egerek utódai is pánikba estek, bár őket sohasem elektrosokkolták [14]. A jelenséget a kutatók az M71 jelű gén epigenetikai bevésődésével magyarázzák. Az M71 gén terméke a cseresznyevirág illatának specifikus receptora. Kanadai kutatók írták le 2004-ben, hogy a patkányok alaptermészetét erősen befolyásolja, hogy életük első hetében mennyit

nyalogatja őket anyjuk [15, 16]. Minél nagyobb az anyai gondoskodás mértéke, annál sikeresebbek az utódok. Az anyai gondoskodás az utódok DNS-metiláltságában is kimutatható. Talán meglepő, de emberek génjeiben is látszanak az epigenetikai hatások. 2014-ben jelent meg az a dolgozat, amely öngyilkosok génjeinek metiláltságát vizsgálta [17]. Kiderült, hogy a DNS metilációs mintázata egészen más volt azokban az emberekben, akiket gyerekkorukban bántalmaztak, mint a kontrollcsoportban. Mondogatják is 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 holokausztot túlélők gyermekeinek génjeiben kimutathatóak a szülőket ért traumák [18]. Úgy tűnik, hogy fiatalon a dohányzás rajainak gyermekei 5–10 kilóval nehezebbek, mint a sohasem dohányzott szülők gyermekei [19]. (Noha szüleik nem voltak elhízottak.)

Vannak, akik úgy gondolják, hogy az emberek esetében is vannak generációkon átnyúló epigenetikus hatások. *Lars Olov Bygren* svéd professzor [20] úgy vélekedik, hogy az éhező férfiak fiúunokái között sokkal ritkábbak a cukorbetegség és a keringési rendszerességben szenvedők, mint a jól táplálkozó nagyapák unokái között. *Bygren* professzornak igaza lehet. 2016-ban jelent meg az a közlemény, amely azt írja le, hogy az elhízott hím egerek unokái cukor- és zsírsavcsere-betegségre hajlamosak [21]. Még akkor is, ha édesapjuk (nagyapjuk fia) nem volt elhízott. A különös tulajdonságot a spermiumokkal „utazó” nem kódoló RNS-molekulák öröklítik generációról generációra. A környezet és az epigenetikus öröklődés a tudomány intenzíven kutató területe. Alighanem még sok érdekes és meglepő felfedezésre számíthatunk.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A cikk végleges változatát a szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőnek nincsenek érdekeltségei.

Irodalom

- [1] DeChiara TM, Robertson EJ, Efstratiadis A. Parental imprinting of the mouse insulin-like growth factor II gene. *Cell* 1991; 64: 849–859.
- [2] https://en.wikipedia.org/wiki/Prader%E2%80%93Willi_syndrome
- [3] https://en.wikipedia.org/wiki/Angelman_syndrome
- [4] <http://www.geneimprint.com/site/genes-by-species>
- [5] https://en.wikipedia.org/wiki/Human_genome
- [6] <http://www.geneimprint.com/site/genes-by-species>
- [7] <http://www.proteinatlas.org/humanproteome/liver>
- [8] <http://www.nature.com/scitable/topicpage/x-chromosome-x-inactivation-323>

- [9] Cubas P, Vincent C, Coen E. An epigenetic mutation responsible for natural variation in floral symmetry. *Nature* 1999; 401: 157–161.
- [10] Ambatipudi S, Cuenin C, Hernandez-Vargas H, et al. Tobacco smoking-associated genome-wide DNA methylation changes in the EPIC study. *Epigenomics* 2016; 8: 599–618.
- [11] Joubert BR, Felix JF, Yousefi P, et al. DNA methylation in newborns and maternal smoking in pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis. *Am J Hum Genet.* 2016; 98: 680–696.
- [12] Jirtle RL. Genomic imprinting and cancer. *Exp Cell Res.* 1999; 248: 18–24.
- [13] Oligny LL. Cancer and epigenesis: a developmental perspective. *Adv Pediatr.* 2003; 50: 59–80.
- [14] Dias BG, Ressler KJ. Parental olfactory experience influences behavior and neural structure in subsequent generations. *Nat Neurosci.* 2014; 17: 89–96.
- [15] Meaney MJ. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Ann Rev Neurosci.* 2001; 24: 1161–1192.
- [16] Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci.* 2004; 7: 847–854.
- [17] Haghghi F, Xin Y, Chanrion B, et al. Increased DNA methylation in the suicide brain. *Dialogues Clin Neurosci.* 2014; 16: 430–438.
- [18] Yehuda R, Daskalakis NP, Bierer LM, et al. Holocaust exposure induced intergenerational effects on *FKBP5* methylation. *Biol Psychiatry* 2016; 80: 372–380.
- [19] Davis CL, Tingen MS, Jia J, et al. Passive smoke exposure and its effects on cognition, sleep, and health outcomes in overweight and obese children. *Child Obes.* 2016; 12: 119–125.
- [20] <http://www.radiolab.org/story/251885-you-are-what-your-grandpa-eats/>
- [21] Cropley JE, Eaton SA, Aiken A, et al. Male-lineage transmission of an acquired metabolic phenotype induced by grand-paternal obesity. *Mol Metab.* 2016; 5: 699–708.

(Szabad János dr.,
Szeged, Somogyi u. 4., 6720
e-mail: szabad.janos@med.u-szeged.hu)

NOTA

Új fejlesztés az egészségügyben dolgozók, tanulók részére!

A magyar nyelvű szakirodalmi keresőszolgáltatás

Mi a NOTA?

Napivízit Orvosi Tudástár Alkalmazás

Mit tud a NOTA portál?

Megkönnyíti a magyar nyelvű szakirodalmi források keresését.

Eszköztől függetlenül, akár okostelefonról, a betegágy mellett állva is használható.

Miben kereshet a NOTA-val?

Az Akadémiai Kiadó folyóirataiban: Orvosi Hetilap, Magyar Sebészet, Mentálhigiéne és Pszichoszomatika.

Más kiadók magyar nyelvű szakfolyóirataiban: pl. *Lege Artis Medicinae*, *Hypertonia és Nephrologia*, *Ideggyógyászati Szemle*.

A hatályos szakmai irányelvekben.

Magyar nyelvű kérdésekre adott angol nyelvű találatokban, a PubMeden.

nota.hu

Amennyiben további információra lenne szüksége, keressen minket elérhetőségeinken:
journals@akademiai.hu / hirdetes@akademiai.hu



Akadémiai Kiadó
A Wolters Kluwer Csoport tagja
1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 21-35. / Telefon: (1) 464-8246
www.akademiai.hu / www.akademiai.com

