

RADVÁNYI MIKLÓS

MOBILIS GENETIKAI ELEMELK SZEREPE AZ ÖREGEDÉSBN ÉS A TUMOROS SEJTEK KIALAKULÁSÁBAN

Manapság már evidencia, hogy tulajdonságainkat, jellegeinket a DNS-ünkbe kódolt információ, a gének határozzák meg. Ezek olyan, fele-fele arányban az anyától és az apától örökölt jellegek, azaz géneváltozatok (allélek), amelyek kölcsönhatásai egymással, valamint a környezettel meghatározzák az egyed tulajdonságait a fogantatástól a halálig.

A teljes örökítő anyagunkat genomnak nevezzük. A DNS szótárát csupán 4 különböző nukleotidból (A, T, G, C) álló nukleobázisok hármas kombinációi képezik, amelyek párokba állva alkotják a DNS jellegzetes kettősspirál szerkezetét. Tartalmazzák mindazon információt, amely ahhoz kell, hogy az egysejtű embrióból egy differenciált szövetekből álló egyed élet- és szaporodóképes legyen. A gének a DNS molekula jól meghatározott szakaszai, amelyek adott tulajdonságokért felelős fehérjemolekulák bioszintéziséért felelősek. Ma már tudjuk, hogy egy tulajdonság megjelenése nem csupán a gének jelenlétén, hanem a DNS térbeli szerkezetén is múlik, amelyet az epigenetika vizsgál.

Ha a DNS és a benne kódolt információ sérül vagy megváltozik, és a sejt védelmi rendszere nem veszi észre, annak súlyos következményei lehetnek, végső soron a sejt akár tumorossá is válhat. Ennek elkerülése végett minden élőlény különböző védelmi mechanizmusokat fejlesztett ki, amelyek óvják a DNS épségét, integritását.

A MOBILIS GENETIKAI ELEMELK, AVAGY AZ UGRÁLÓ GÉNEK

Az 1940-es évek végén Barbara McClintock megváltoztatta az addigi elképzeléseket a gének működéséről. Rájött, hogy vannak olyan gének, amelyek képesek genomi pozíciójuk megváltoztatására. Ezeket „ugráló gé-

neknek”, más néven mobilis genetikai elemeknek (MGE-k) nevezte el, amelyeket manapság transzpozabilis elemekként (TE) vagy transzpozonokként is ismerünk. A humán genom közel fele (47%) MGE eredetű. Korábban úgy gondolták, hogy a genomban lévő MGE-k csak funkció nélküli szemét DNS-ként vannak jelen. Ma már tudjuk, hogy többségük aktív, és evolúciós tényezőként hozzájárulnak a genetikai variabilitás növekedéséhez. Működésük alapján két fő csoportba tudjuk sorolni őket: az első típusba tartozó transzpozonok képesek kivágni magukat a DNS-ből és véletlenszerűen „beékelődni” egy másik pozícióba, a másik típusba tartozó transzpozonok viszont önmaguk lemásolásával kópiákat készítenek, és ezek a kópiák ugyanabba a random genomi területre. Az életkor előrehaladtával egyre több és több másolat készül ezekből. Ezzel a tevékenységükkel képesek mutációkat okozni, elrontani géneket, megváltoztatni a gének működését.

Jól látható, hogy a mobilis genetikai elemek aktivitása negatív hatással van a DNS épségére, ezért azok a sejtek, amelyek biológiai értelemben nem öregszenek (halhatatlanok), mint például a csírasejtek (amelyekből képződnek az ivarsejtek) kifejlesztettek egy nagyon finoman szabályozott rendszert az MGE-k deaktiválására, amelyet a Piwi-piRNS útvonal csendesítő mechanizmusa lát el. Az ebben a folyamatban szereplő fehérjék feladata, hogy az aktiválódó transzpozonokat felismerje, és RNS csendesítéssel, illetve epigenetikai módosításokkal legátolja azok működését.

Az elmúlt években az ELTE TTK Genetikai Tanszékén, úgy tűnik, sikerült megértenünk az öregedési folyamat mechanizmusát, és erre vonatkozóan egy új modellt állítottunk fel.

Úgy gondoljuk, hogy az öregedést a genomban található mobilis genetikai elemek (MGE-k), másnéven „ugráló gének” aktivitása okozza, amely az élettartam során fokozatosan növekszik, és jelentős mértékű genominstabilitást okoz. Modellünk megközelítését az adta, hogy összehasonlítottuk a nem öregedő – korlátlan osztódási potenciállal rendelkező – sejteket, biológiai rendszereket, és megkerestük a közös tulajdonságukat. Ilyen immortális rendszerek közé tartoznak a csírvonal ossejtek (a csírvonal köti össze az egymást követő generációkat), a rákos ossejtek (megfelelő közegben korlátlanul képesek osztódni) és néhány kevésbé komplex állatcsoport (csalánozók, laposférgek) testi sejtjei. Ezeket az állatokat örökéletűnek tekintik. E rendszerek közös sajátossága a Piwi-piRNS útvonal aktivitása, amelynek elsődleges biológiai funkciója a MGE-k blokkolása. Az útvonal alapvetően a csírvonalban aktív, és ez biztosíthatja a csírvonal halhatatlanságát.

Elképzelésünk szerint a MGE-k védenek minket fiatalabb korban a tumor kifejlődésétől; egy intenzíven osztódó sejtben a MGE-k aktiválódnak és elpusztítják azokat. Ezzel összhangban nemrég jelent meg a *Nature*-ben egy összefoglaló cikk, miszerint minden eddig megvizsgált tumoros sejtvonalonban kimutatták a MGE-ket blokkoló genetikai (Piwi-piRNS) útvonal szerepét. A tumoros sejtek tehát áltál válhatnak korlátlanul osztódóvá, hogy biztosítsák genetikai integritásukat a Piwi-piRNS útvonal bekapcsolásával (úgy csinálnak, mintha csírvonal sejt lennének). Ha megértettük a rákos sejtek halhatatlanságának genetikai alapját, akkor elvileg bekapcsolhatjuk bennük az öregedési folyamatot, és ezzel megöregíthetjük és elpusztíthatjuk ezeket a sejteket.