

AZ RNS-VILÁG ÉS AZ EMBERRÉ VÁLÁS



Az emberi génállomány feltérképezését célzó, nemrég lezárult Humán Genom Projekt egyik legnagyobb meglepetést okozó eredménye volt, amikor fény derült arra, hogy génállományunk mindössze 1-1,5 százalékról képződnek fehérjék. A fennmaradó, jobbra ismétlődő szekvenciákat tartalmazó szakaszokkal eleinte nem is tudtak mit kezdeni,

„hulladék (junk) DNS”-ként emlegették őket. Napjainkra már sokat bővült a nem-kódoló régiókkal kapcsolatos tudásunk, azonban még számos kérdés merül fel velük kapcsolatban.



Valószínűsíthető, hogy az emberi genom körülbelül 50%-áról különféle fehérjévé át nem íródó RNS-ek képződnek. A nemrég felfedezett, szabályozási funkciót betöltő kisebb méretű RNS-féleségek – kis interferáló RNS-ek, mikroRNS-ek, piwiRNS-ek – mellett hosszabb, akár több száz, több ezer bázispár nagyságú transzkriptumokat is azonosítottak, amelyek pontos funkciója még csak részben ismert.

Számos kutató úgy véli, hogy a magasabb rendű szervezetek fokozott biológiai komplexitása a fent említett nem fehérjét kódoló régiók megnövekedett számával áll összefüggésben. Ez éles ellentétben áll a törzsféjlődés alacsonyabb szintjén álló prokarióta szervezeteknél megfigyelhető stratégiával, a különböző baktériumfajok ugyanis fehérjeállományuk variálásával próbálnak megváltozott körülményekhez alkalmazkodni. Az eukarióta szervezetéknél azonban a reguláció más szintjei jóval

hangsúlyozottabbak lehetnek, valószínűleg erre utalhat genomjukban a nem-kódoló régiók magasabb aránya.

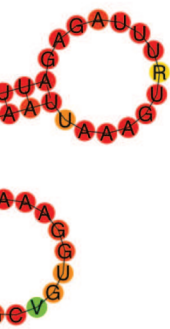
Az elmúlt években több hosszú nem-kódoló RNS-t ismertünk meg, valamint komparatív genomikai módszerek segítségével lehetővé vált összehasonlításuk különböző fajok között. Így az emberi genom összevetésre került legközelebbi rokonaink, a bonobók és a többi csimpánz genomjával. Az emberszabású majmok mellett más gerinces fajokkal is megtörténtek a genomikai vizsgálatok. A kutatások érdekes eredménnyel zárultak: Kathrine Pollard és munkatársai 49 olyan szakaszt fedeztek fel, amelyek a főemlősök és a gerincesek között erősen konzerváltak,

de az emberben a vártnál több mutációt tartalmaznak. A rokonsági fokot figyelembe véve a csimpánz és az emberi genom között csupán 0,27 nukleotidnyira becsülhető az eltérés egy 100 bázispár hosszúságú szakaszon, ezzel szemben az említett kutatók által azonosított, legmarkánsabban megváltozott régióban 18(!) nukleotidnyi különbség is detektálható. Ezek az eredmények még hangsúlyosabbá válnak annak fényében, hogy a távolabbi rokon csirke és csimpánz hasonló szakaszai között mindössze 2 nukleotidnyi eltérés van...

Feltételezük, hogy a csimpánz és az ember közös ősnél egyelőre ismeretlen okból olyan mutációk kö-

vetkeztek be, amelyek hatására az adenin/timin bázisok erősebb, háromszoros kovalens kötés kialakítására képes guanin/citozin bázisokra cserélődtek, és ennek köszönhetően a képződő humán nem-kódoló RNS-ekben is erősebb másodlagos struktúra alakul ki. Az érintett szakaszok többsége a génkifejeződés szabályozásáért felelős, közülük különösen sok található neuronális fejlődésért felelős régiókba ágyazva. A csimpánzokhoz hasonlítva az emberősökben megugrott mutációs ráta, illetve az idegi működésekben nyújtott szerepük miatt úgy gondolják,

A csimpánzgenom hasonló szakaszaihoz képest a legtöbb, összesen 18 mutációt hordozó HAR1 nem-kódoló RNS másodlagos szerkezete



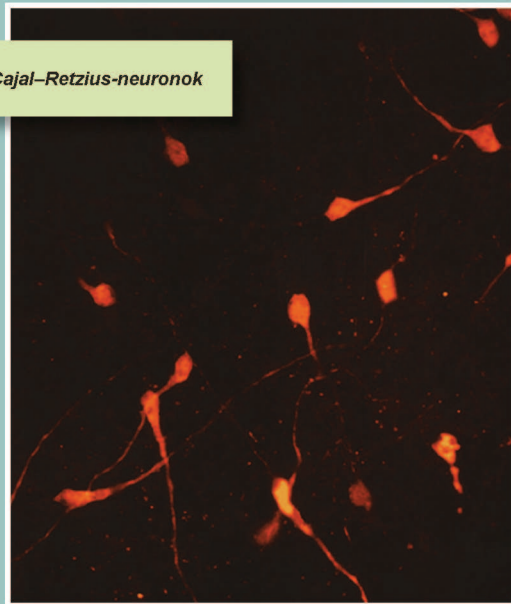
hogy ezen gének megváltozása kulcsfontosságú lehetett az emberré válás folyamatában. Ugyanakkor meg kell jegyeznünk, hogy a mutációkat kiváltó folyamatok még mindig ismeretlenek.

Ezeket az evolúciós lépésekben drasztikusan megváltozott szakaszokat HAR-oknak nevezték el, ami az angol „Human Accelerated Regions” kifejezésből képzett betűszó. Ezek

a régiók a központi idegrendszer felépítését strukturálisan és funkcionálisan is meghatározzák: felelősek lehetnek az emberi agy magasabb fokú barázdáltságáért, illetőleg a beszéd emberre jellemző sajátosságainak kialakulásához is hozzájárulhatnak. Közülük a legjelentősebb a 18 darab mutációt tartalmazó HAR1-fehérjévé át nem íródó, hosszú nem-kódoló RNS, amely a

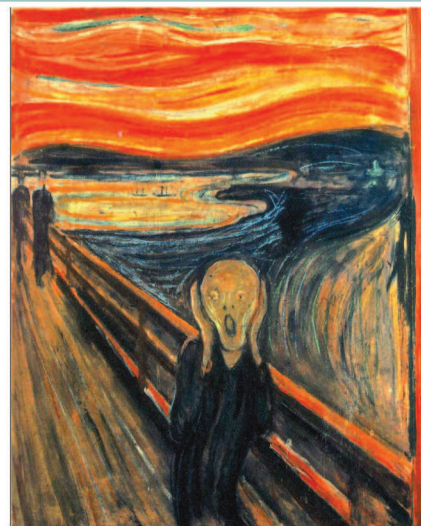
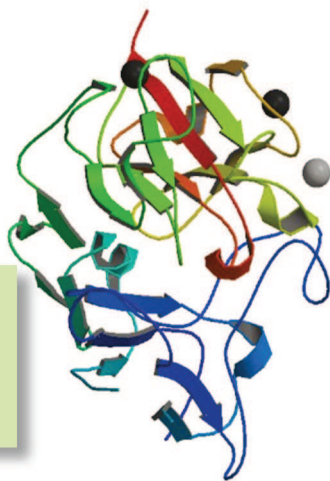
humán 20-as kromoszómán lokalizálódik. Az ember embrionális fejlődésének hetedik- kilencedik hetében különösen magas szinten fejlődik ki, és ez a fokozott génkifejeződés egészen a 17–19. terhességi hétig fennmarad. Itt kell megemlítenünk, hogy az egyedfejlődésnek ezen szakaszában következik be a neuronális sejtek vándorlása és különböző feladatokra való specializálódása. A különféle idegsejt típusok közül a Cajal–Retzius-neuronok fejezik ki a legmagasabb szinten a HAR1 nem-kódoló RNS-t, és vele párhuzamosan a reelin nevű fehérje expressziója is eléri a maximumot. A reelin a neuronok által kibocsátott glikoprotein, ami az idegsejtek közötti kommunikációban, sejt migrációban, illetve az agykéregre jellemző 6 rétegű struktúra kialakításában működik közre. A reelin fehérje megváltozott kifejeződéséhez társuló defektusok igazoltan

Cajal–Retzius-neuronok



A HAR-okkal kapcsolatos újabb vizsgálatokban a Neander-völgyi és Gyeniszovai ember genomjával is összevetették ezeket a régiókat. A vizsgálatok azt az eredményt hozták, hogy a báziscserék 8%-a kizárólag a mai ember genetikai állományában volt észlelhető. A HAR-okkal kapcsolatban jelenleg is folynak kutatások, további

A reelin nevű fehérje a neuronális vándorlásban és a szinaptikus kapcsolatok megerősödésében játszik fontos szerepet, skizofréniában és a bipoláris depresszióban kifejeződését alacsonyabb szintűnek találták



hozzájárulnak a bipoláris depresszióhoz és a skizofréniához. A HAR1-régió és az általa szabályozott folyamatok megismerése így új utakat nyithat meg pszichiátriai kórképek molekuláris alapjainak megértéséhez.

vizsgálatuk nemcsak az emberré válás folyamatának megismerésében lehet segítségünkre, hanem annak megértésében is, hogy mi lehet a különböző nem-kódoló régiók funkciója genetikai állományunkban.

SZLÁVICZ ESZTER