

MIT CSINÁL, HA NEM KÓDOL?

A humán genom megfejtése előtt a kutatók úgy gondolták, hogy a magasabb rendű szervezetek nagyobb fokú biológiai komplexitása a fehérjekódoló szekvenciák megnövekedett mennyiségével magyarázható. Ezért is jelentett akkora meglepetést, amikor kiderült, hogy génállományunk mindössze 1-2%-áról képződnek fehérjék. Ez a felfedezés még meglepőbb, ha figyelembe vesszük, hogy genomunk 60%-a valószínűleg transzkripcionálisan aktív és különféle RNS-féleségek képződnek róla.

Az elmúlt években számos új RNS-családot fedeztek fel. Óriási szenzációt jelentett a mikro- és antiszensz RNS-ek megismerése, és egyúttal az eukarióta-génkifejeződés szabályozásában betöltött szerepük tisztázása.

A főképp ivarsejtekben kifejeződő piwiRNS-eket is az elmúlt években elemezték részletesebben, feladatuk a genom stabilizációja lehet. Mindezek mellett ismertté vált az is, hogy léteznek olyan 200 bázispárnál hosszabb messenger (hírvivő)RNS-jellegű molekulák, amelyek nem rendelkeznek hosszabb nyitott leolvasási kerettel, és így nem íródnak át fehérjévé. Ezeket a molekulákat sorolták a hosszú nem kódoló RNS-ek (angol rövidítésük: lncRNA=long non-coding RNA) csoportjába. A hosszú nem kódoló RNS-ek az mRNS-ekkel összehasonlítva jóval stabilabb másodlagos szerkezettel rendelkeznek és azoknál magasabb szervés szövet-specifitást mutatnak. A reproduktív szerveken kívül különösen nagy számban és nagyobb mennyiségben találhatóak meg központi idegrendszeri struktúrákban.

A neurodegeneratív betegségek egy adott idegsejt-populáció szelektív károsodását jelentik, három legklasszikusabb példájuk a Parkinson-, az Alzheimer- és a Huntington-kór. Az ilyen típusú betegségek patomechanizmusában közös elemnek tekintendő a mitokondriumok hibás működése, ennek

folyományaként a sejt energiaegyensúlyának megbomlása és szabadgyökök fokozott keletkezése. Ebben az energiahányos közegben megszűnik a glutamáterg NMDA- (N-metil-D-aszpartát) receptorok magnéziumblokkádja, a receptorok aktiválódnak, amely a sejten belüli kalciumszintek

nek a kórképeknek a kialakulására. A neurodegeneratív betegségek kutatásának egy egészen új irányvonala a génexpresszió szabályozásának vizsgálata, ezen belül is újdonságot jelentenek azok a vizsgálatok, amelyek a hosszú nem kódoló RNS-ek funkciójának felderítését célozzák meg.



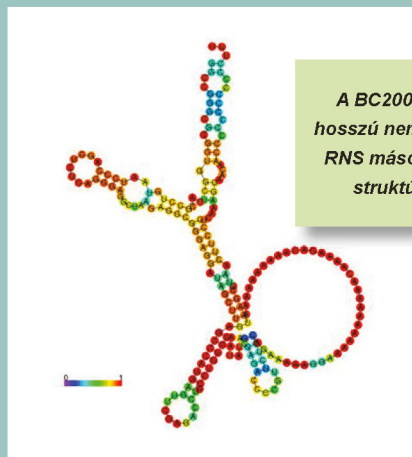
A biológiai komplexitás fokozódásával együtt megnövekszik a genom fehérjéjt nem kódoló szakaszainak aránya is

megemelkedésével és sejthalállal összefüggő jelátviteli ösvények aktiválásával jár. Emellett a sejtekben intracelluláris aggregátumok képződnek, amelyek a fehérjék lebontására szolgáló ubikvitin-proteozóma rendszer abnormalitására utalnak. Mindezek a folyamatok a neuronok pusztulása révén hozzájárulnak a különböző neurodegeneratív betegségekre jellemző klinikai kép megjelenéséhez.

Az elmúlt években számos új tanulmány látott napvilágot arról, mely gének variánsai hajlamosíthatnak ezek-

A Parkinson-kór főképp a substantia nigra dopamin-tartalmú sejtjeinek a pusztulásával jár (de fontos megjegyeznünk, hogy más neurotranszmitter-rendszerek is érintettek). A substantia nigra az extrapiramidális rendszer egyik fontos alkotója. Az extrapiramidális rendszer felel a durvább mozgások, illetve az izomtónus beállításáért, és a mozgás egyedi jellegzetességeiért, valamint érzelmi töltetért. A pályarendszer részét képező substantia nigra károsodásakor a mozgások meglassultsága, merevség és remegés jelentkezik, egyúttal elvész az egyénre jellemző mozgásmintázat és mimika („lárvaac”), az íráskép is megváltozik.

Az utóbbi években több olyan hosszú nem kódoló RNS-t azonosítottak, amelyek összefüggésbe hozhatóak a Parkinson-kór kialakulásával. A Sox2OT-gén fő funkciója a neurogenesis szabályozása. Az egyik intronjáról képződő, a génnel megegyező irányban ártított hosszú nem kódoló RNS-ről úgy gondolják, hogy biomarker lehet neurodegenerációban. A PINK1-



A BC200 nevű hosszú nem kódoló RNS másodlagos struktúrája

lokuszról átíródó antiszensz transzkript a PINK-gén egyik splice variánsát stabilizálja. Az UCHL1 (ubikvitin karboxiterminál hidroláz 1) pedig egy deubikvitináló enzim, antiszensz, hosszú nem kódoló RNS-e (UCHLAS) elősegíti átírását fehérjévé, ráadásul ezt az mRNS-szintek fokozása nélkül teszi (az UCHLAS-t ez alapján egy egészen új RNS-családba, az úgynevezett SINEUP-ok közé is sorolják). Kimutatták azt is, hogy az UCHL1-fehérje Parkinson-kórban gyakorlatilag inaktívul állódik. Az UCHL1-mRNS a dopamint tartalmazó sejtek citoplazmájában, míg az UCHLAS zöme a magban helyezkedik el. Érdekesség, hogy a kísérletes modellben hatásosnak bizonyult mTOR-inhibitorok elősegítik azt, hogy az UCHLAS hosszú nem kódoló RNS-ek nagyobb arányban jussanak a magból a citoplazmába, ezáltal fokozva az UCHL1-kifejeződését.

A Huntington-kór triplet expanziós betegség, ahol a huntingtin fehérjében a glutamint kódoló CAG repeatok felhalmozódását, majd következményesen intracelluláris aggregátumok képződését figyelhetjük meg. Amikor az idegsejtek száma kritikus szint alá csökken, megjelennek a mozgászavarokkal és pszichés tünetekkel kísért klinikai tünetek. Nagyon jellegzetesek a gyors, csapkodó mozgások, amit choreának nevezünk.

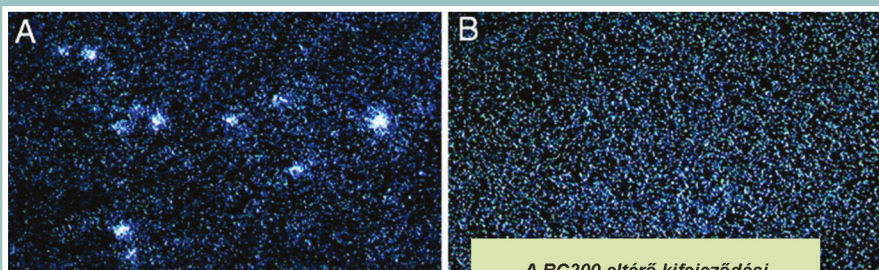
A Huntington-kór molekuláris eltérései között is több olyan eltérést azonosítottak, amelyek hosszú nem kódoló RNS-ekhez köthetők. A huntingtinfehérjét kódoló gén antiszensz transzkriptje (HTTAS), illetve a BDNF (brain-derived

neurotrophic factor) agyi növekedési faktorhoz kötődő nem kódoló RNS (BDNF-AS) megváltozott kifejeződése egyaránt szerepet játszhat a Huntington-kór kialakulásában. Érdekes megfigyelés, hogy a HTTAS és BDNF-AS expressziója ellentétes irányban változik a betegség során. A HTTAS képes csökkenteni a huntingtinfehérje transzkripcióját, így védő szerepet tölt be. Huntington-kóros betegek frontális cortexében szintje lecsökken, ami lehetővé teszi, hogy a kóros fehérje forma magasabb szinten fejeződjön ki. A BDNF-AS ezzel ellentétesen hat: amennyiben megemelkedik a szintje, gátolja a BDNF transzkripcióját. Ugyanakkor az is ismert, hogy a BDNF csökkent mennyisége nemcsak Huntington-kórra, hanem pszichiátriai kórformákra is hajlamosít.

Alighanem az egyik legrégebben ismert hosszú nem kódoló RNS a BC1, amely egerekben található meg, valamint annak humán változata, a

csolódik, így nem véletlen, hogy az Alzheimer-kór mellett tumoros megbetegedésekkel is összefüggésbe hozták. Több tanulmány látott napvilágot az ANRIL és a melanóma kialakulása közötti kapcsolatról, emellett a nem kódoló RNS betegségekre hajlamosító polimorfizmusait is elemezték már.

Végezetül pedig meg kell említenünk a HAR1F hosszú nem kódoló RNS-t, amelyről úgy gondolják, hogy mindhárom említett neurodegeneratív kórképek kialakulásában közrejátszhat. A HAR1F nem kódoló RNS azonosítása összehasonlító (komparatív) genomikai módszerekkel történt: kimutatták, hogy a gerincesek evolúciója során stabil gén összetétele jelentős különbséget mutat a csimpánz és az ember között. A HAR1F hosszú nem kódoló RNS a főemlős evolúció során felgyorsult változáson átesett emberi génszakaszok közé tartozik, amelyek különösen nagy számban találhatóak meg a központi idegrendszerben. Úgy gondolják, hogy ezek a gének nagymértékben hozzájárulhattak azok-



A BC200 eltérő kifejeződési mintázata Alzheimer-kóros (A) és egészséges agyszövetben (B)

BC200. Megemelkedett szintjük már egy másik neurodegeneratív betegségben, az Alzheimer-kórban figyelhető meg. Az Alzheimer-kór a leggyakoribb a különféle demenciák között. A betegség jellemző tünete a rövidtávú memóriakapacitások károsodása, majd az önellátás képtelensége, illetve idővel az érzelmek, indulatok feletti kontroll is elvész. A BC200 szintje különösen magas a betegség által érintettek posztzinaptikus dendritjeiben. Mint a transzláció helyi szabályozója, a BC200 nem kódoló RNS valószínűleg a szinaptikus kapcsolatok erősségének beállításában vesz részt.

Az Alzheimer-kór kialakulásához kapcsolható az ANRIL nevű nem kódoló RNS is. Az ANRIL funkciója a sejtproliferációhoz és sejthalálhoz kötődő retinoblasztóma jelösvényhez kap-

hoz a változásokhoz, amelyek a főemlősök és az ember központi idegrendszere közötti különbségeket eredményezték, és humánspecifikus neurológiai és pszichiátriai kórképekre hajlamosító genetikai variációkat hordoznak. A központi idegrendszerben kifejeződő hosszú nem kódoló RNS-ek vizsgálata, kóros genetikai variánsainak azonosítása fontos új ismeretekkel gazdagíthat bennünket a neurodegeneratív betegségekkel kapcsolatosan.

SZLÁVICZ ESZTER

Nemzeti Agykutatási Program - KTIA_13_NAP-A-II/15. nyilvántartási számú (ny.sz.) szerződés
Hungarian Brain Research Program - Grant No. KTIA_13_NAP-A-II/15