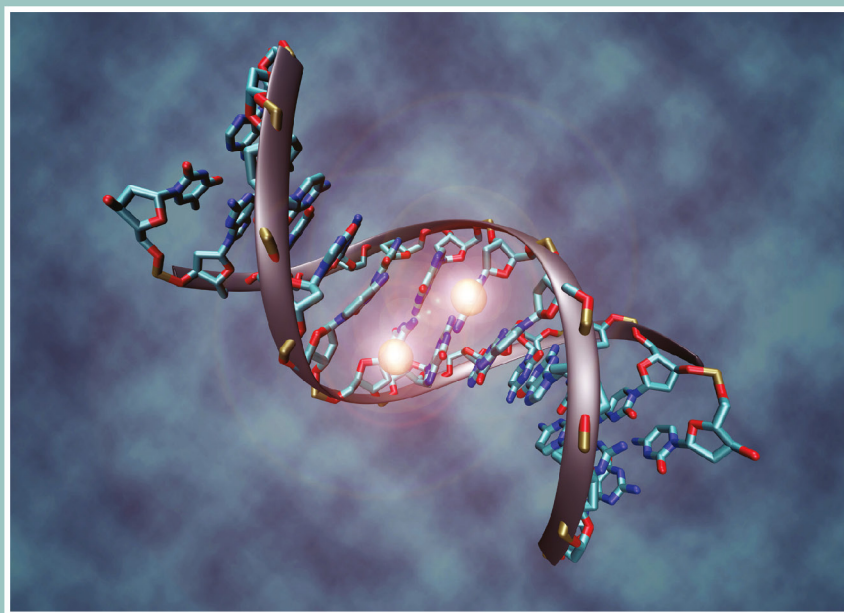


MENTÁLIS FOLYAMATOK EPIGENETIKAI SZABÁLYOZÁSA

A környezeti hatások nagy része nem a nukleotidok betűsorrendjét (szekvenciáját) befolyásolja, hanem az egyes genomrészek „megszólalását vagy elcsendesülését”, azaz átíródását módosítja. Ez azt jelenti, hogy az adott gén által kódolt fehérje megjelenik-e a szervezetben, és ha igen, milyen mennyiségben. Ez utóbbit, a nukleotidsorrendet nem érintő, de a génaktivációt szabályozó hatások összességét nevezzük epigenetikának.



Agenetika hagyományos szemlélete szerint az örökítőanyag, vagyis a DNS-lánc bizonyos szakaszairól (embernél körülbelül 24-26 ezer génről) tervrajzszerűen fehérjék képződnek az mRNS-ek közvetítésével. Ezek az ismeretek az utolsó évtizedben kiegészültek azzal a ténnyel, hogy több tízezer RNS-gén (például mikroRNS) is átíródik, melyek a mRNS-ek transzlációjának szabályozását végzik.

Jelentős szemléleti változást hozott az, hogy egyre több ismeretünk van az eddig mesterségesen (didaktikailag?) külön kezelt, a gén-expressziót módosító epigenetikai hatásokról, amelyek a DNS-betűsorrendet nem érintik. Tudjuk azt is, hogy ezek a kovalens kémiai változásokat okozó hatások legtöbbször reverzibilisek és gyakran örökítődk is. Az elmúlt években közelebb kerültünk az epigenetikai mechanizmusok megértéséhez, nagyrészt a DNS-metiláció és a kroma-

tin/hisztón-struktúra szabályozásának kutatásával.

A sejtmagon végzett elektronmikroszkópos vizsgálatok régóta ismerik az eukromatin (lazább, kevésbé spiralizált, világosabb) és a heterokromatin (tömöttebb, erősen spiralizált, sötétebb) fogalmát. Előbbi aktív, utóbbi kevésbé aktív génaktivációra utal.

Az egyik legismertebb epigenetikai változás a DNS metilációja. Ennek során az örökítőanyag citozin-guanin párhoz egyedi mintázatot követve kapcsolódnak a metilcsoportok. A metilált citozinhoz metilkötő fehérjék sora kapcsolódhat. Ezek mind az adott helyen működő gén transzkripciójának gátlását okozzák. Nagyon lényegesek a demetiláz enzimek is, amelyek eltávolítják a metilcsoportot.

A hisztónfehérjék a kromatin szerkezeti elemei, a DNS-lánc ezek köré tekeredik fel. Mintázatuk, módosulásai (a „hisztónkód”) befolyásolják

a DNS működését: az erősen spiralizált szakaszokról nem, a széttekertebb szakaszokról inkább képesek az általuk leírt fehérjék szintetizálódni. Számos kovalens hisztónmodifikációt ismerünk: foszforiláció, metiláció, acetiláció stb.

A kromatinszerkezet pozicionális megváltozását, a sejtmagon belüli kromatin-átrendeződéseket is epigenetikai hatásoknak tulajdonítják. Egyes epigenetikai hatások a DNS-szerkezet hozzáférhetőségét, mások a telomerek hosszát befolyásolják. Ez utóbbi szakasztól függ ugyanis a DNS-lánc stabilitása, a telomera nélküli kromoszómák hajlamosabbak a gyors megrövidülésre és a fúzióra, ami rendellenes működéshez vezet. Másik funkciójuk, hogy a sejtosztódáskor bekövetkező DNS-másolás során fenntartják a lánc normális hosszát. A régió jellegzetes, guaninban gazdag szakaszát egy telomeráz nevű reverz transzkriptáz enzim szintetizálja. A telomerák a kromo-

szómák végén található, a kromoszómák integritásának, stabilitásának megőrzésében elengedhetetlenül fontos „kupakszerű” régiók. Valószínűleg szerepük lehet a sejtmag háromdimenziós szerkezetének kialakításában is.

A legújabb eredmények szerint bizonyos környezeti hatások (például vírusfertőzések) a genomon belül jelentős arányban előforduló ugráló genetikai elemek (transzpozonok) aktiválódására hatnak, tehát a genetikai elemek mobilitása ugyancsak legalább részben – epigenetikai kontroll alatt áll.

Az epigenetikai változásokat előidéző hatások közé soroljuk az anyai hatást a magzat kihordása során, az egyedfejlődést irányító külső faktorokat, továbbá a külső és belső környezet tényezőit, mint amilyen a stressz, a táplálkozás, a sport, a fény, a dohányzás, az alvásmennyiség, vagyis az életmód, valamint a pszichoszociális környezet. Ezek mind módosíthatják a genom aktivációját, ezért a kutatók epigenetikai tényezőknek nevezik őket.

Jelen cikk elsősorban a mentális jelenségek epigenetikai hatásaival foglalkozik.

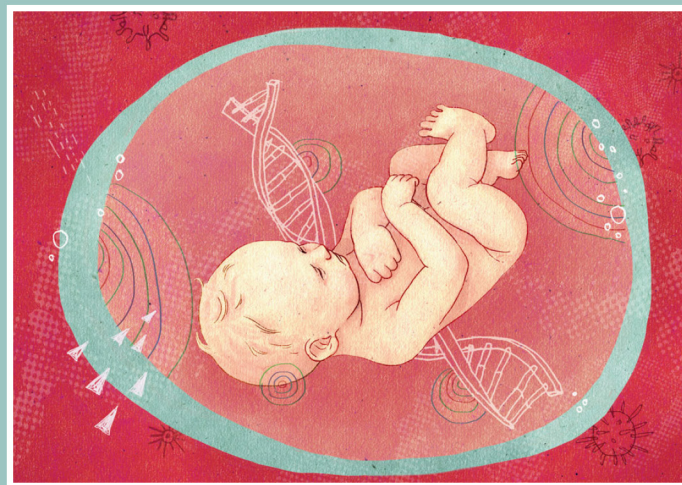
A sokrétű anyai hatásban, az átlag negyven hét hosszúságú közvetlen anya-magzat kapcsolat során túlmenően – az anya táplálkozásán, mozgási aktivitásán és esetleges betegségeinek hatásán túl – sok más hatás érvényesül. Ilyen az anyai hang, beszéd is, amelynek jelentőségét ma már epigenetikai mérések is igazolják. Az anyai hatás folytatódik a születés után az érintés és illatigerek hatására is. Kiemelt epigenetikai jelentőséget tulajdonítanak a szoptatásnak.

A pszichoszociális környezet epigenetikai hatásait illetően vizsgálták például az anyai gondoskodás és a génműködés összefüggéseit. Egerekben, ha az anya nem gondoskodott megfelelően a kölykökről, a kölykökben a glukokortikoid-receptor szintéziséért felelős génszakasz erősebben metilálódott, és emiatt kevesebb receptor keletkezett, így kevesebb mellékvesekéreg-hormon tudott megkötni, és alacsonyabb stressztűrő képesség alakult ki. Embereken végzett

megfigyelésekből kevés adat áll rendelkezésre, de már végeztek vizsgálatot például olyan anyákon, akik krónikusan beteg gyereket gondoztak. Bennük aktívabban ment végbe a DNS-végeken elhelyezkedő telomer-régiók rövidülése, azaz a sejtöregedés és a telomeráz a megfigyelt anyákban alacsonyabb aktivitást mutatott a kontrollcsoportéhoz képest.

Nagy jelentőséget tulajdonítanak az idegsejtek differenciálódására, osztódására ható „brain-derived neurotrophic factor” (BDNF) nevű gén promoter régiója epigenetikai módosulásának. Például abuzált egereknél ez a szakasz hipermetilálódik, és ennek gátlása a nem abuzált egerek BDNF-expressziós szintjére emeli a génkifejeződést. A fokozott mozgás ugyanezt a BDNF demetilációt (=expresszióemelkedést) idézi elő egerekben az emelkedett IL-1 és TNF alfa hatásán keresztül. Japán vizsgálat utal a BDNF-gén hasonlóan csökkenő expressziójára depressziós egyéneken. Ugyanezen abuzus körülmények között egerekben az ösztrogén receptor kifejeződését csökkentek találták. Gyerekkori abuzuson átesett egyének postmortem vizsgálatánál a hippocampusban a glukokortikoid-receptor (GR) promoter régiójának hipermetilációját és a receptorszint csökkentését igazolták.

Egerekben a prenatális első trimeszterben érvényesült krónikus stressz nyomán a felnőtt állat hipotalamuszában is magas a GR-gén promoterének metilációja. Emberben, várandós anyákban a harmadik trimeszterben megjelenő depressziós állapot következményeként a köldökzsínórvér sejtjeiben fokozott GR-metilációt és az újszülött első hónapjaiban emelkedett glukokortikoid szintet mértek. Ugyanezt tapasztalták szociális izolációban, ami az immunválasz általános szuppressziójával járt együtt. Ezzel szemben a



pozitív vagy más néven eustressz fokozta az általános fiziológiai és viselkedési fitneszt, sőt a transzgenikusan létrehozott Huntington-kórban szenvedő egereknél késleltette a BDNF-szint csökkenését. Szociális izolációnak kitett nyulakban a huzamos, krónikus stressz fokozza az atherosclerosis keletkezésének valószínűségét.

Felnőttkori krónikus stressz hatására (például szociális alulmaradási helyzetekben) egerekben jellegzetes hisztonmodifikációs változások jönnek létre, hasonlóan a depresszióban elhunytak postmortem agyi mintáiban tapasztaltakkal.

Egyetemi hallgatók vizsgaidőszakban epigenetikai modifikációkkal (egyes gének metilációja, hisztonmodifikációk, telomerhossz) együtt járó immunológiai válaszképesség csökkenését (például gyakoribb felső légúti hurutok) észlelték magukon. A folyamat reverzibilis, mert a vizsgaidőszak stresszes időszaka után mindez helyreáll. Családi konfliktusok (például válás) vagy közeli családtag elvesztése – a jól ismert pszichikus állapotváltozásokhoz hasonló – molekuláris változások megjelenését váltják ki.

Ennél súlyosabb jelentőségű a vietnámi veteránok vizsgálata az Egyesült Államokban. Az úgynevezett posztstressz-szindróma (PTS) vizsgálata során az előbbieken említett kovalens epigenetikai változások sorozatát írták le.

FALUS ANDRÁS