

6. NEM-MENDELI GENETIKA: ANYAI HATÁS ÉS ANYAI ÖRÖKLŐDÉS.

Anyai hatás: a petesejt citoplazma-alkotóinak hatása az öröklődésre. Anyai öröklődés: a kloroplasztok, a mitokondriumok, és az endoszimbionta baktériumok DNS-e által örökölt tulajdonságok.

A fejezetet Szabad János egyetemi tanár állította össze, módosította Lippai Mónika.

BEVEZETÉS

A nemi kromoszómákon található génekre, a nemhez kapcsolt öröklődésre a reciprok keresztezések eltérő eredménye hívta fel a figyelmet (lásd 5. fejezet). De a reciprok keresztezések eredménye különböző az úgynevezett anyai hatás és az anyai öröklődés esetében is. Az *anyai hatás* azt jelenti, hogy valamely tulajdonság öröklődését a petesejtek citoplazmájának tényezői (vagy azok hiánya) határozzák meg, elsősorban mRNS-ek és fehérjék – ezért a petesejt nem megfelelően „feltöltött” citoplazmája rendellenes fejlődést és/vagy nőtényszerilitást eredményezhet. Az *anyai öröklődés* esetében a tulajdonságokat a mitokondriumok, a plasztiszok, vagy endoszimbionta baktériumok DNS-e határozza meg. Számos olyan emberi öröklődő betegség ismert, amelyek alapja a mitokondriális DNS mutációja. Az ezen két öröklődési típussal foglalkozó tudományágat szokás *nem-mendeli genetikának* nevezni. A következő fejezet az anyai hatás és az anyai öröklődés jellegzetességeit mutatja be.

ANYAI HATÁS

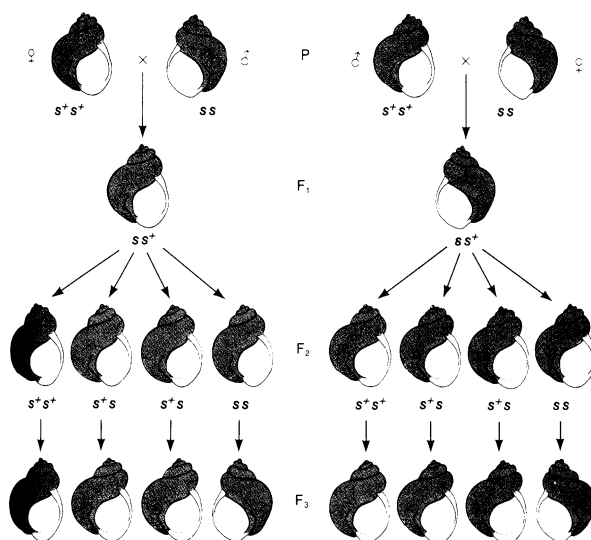
Alfred H. Sturtevant, a genetikai vizsgálatok egyik úttörője a muslicagenom feltérképezésén kívül többek között a csigaház tekeredési irányát is tanulmányozta egy vízcsigafajon (*Lymnaea peregra*), még 1923-ban. Ezen hímnős csigafaj esetében lehetséges az önmegtermékenyítés is, ami megkönnyítette a genetikai vizsgálatokat. Sturtevant megfigyelte, hogy a reciprok keresztezések eredménye különböző volt. Amikor s^+/s^+ , jobbra tekeredő házú nőstényeket s/s , balra tekeredő házú hímekkel keresztezett, mindegyik F1 nemzedékbeli csiga háza jobbra tekeredett. Sturtevant ebből arra következtetett, hogy a jobbra tekeredés (s^+) domináns, és a balra tekeredés (s) recesszív. A reciprok keresztezésekből származó minden F1 csiga háza viszont balra tekeredett, mintha s lenne a domináns allél (6.1. ábra). Az F1 generáció tagjaitól önmegtermékenyítés után született F2 generációban ugyanakkor minden csigaház jobbra tekeredett, mindkét keresztezésben – nem történt meg a tulajdonságok szegregációja. Az F3 generációban (amely szintén önmegtermékenyítés eredménye volt) azonban a jobbra és a balra tekeredés jellegzetes, 3:1 arányban hasadt, amint az Mendel 2. szabálya alapján várható.

A 3:1 hasadási arány azt jelezte, hogy a csigaház tekeredésének irányát is két homológ kromoszómán található allélpár kombinálódása határozza meg, mint a klasszikus Mendel-kísérletekben. De miért késik egy generációt a recesszív tulajdonság újra felbukkanása?

A csigaház tekeredési irányának öröklődése alapján Sturtevant arra következtetett, hogy a csigák petéi olyan anyagot tartalmaznak, amely meghatározza a csigaház tekeredésének irányát, és amely anyag szintézisét az szülő („anya”) genetikai állománya szabályozza, *függetlenül a zigóta genotípusától*. A jelenség neve: **anyai hatás**. Az anyai hatás az állatvilágra általánosan jellemző jelenség.

A Mendel szabályok természetesen érvényesek az anyai hatás esetében, bár a fenotípusok hasadása egy generációval megkésik. Ma már tudjuk, hogy az s^+/s^+ és az s^+/s „anyák” petéinek citoplazmája olyan fehérjét tartalmaz, amely jelenlétében utódaik háza jobbra tekeredik. A fehérje azonban hiányzik az s/s „anyák” petéiből, ami miatt utódaik háza balra tekeredik.

Ha nem önmegtermékenyítés történik, az apai eredetű allélnak nincs szerepe a zigótából fejlődő csiga házában tekeredési irányára.

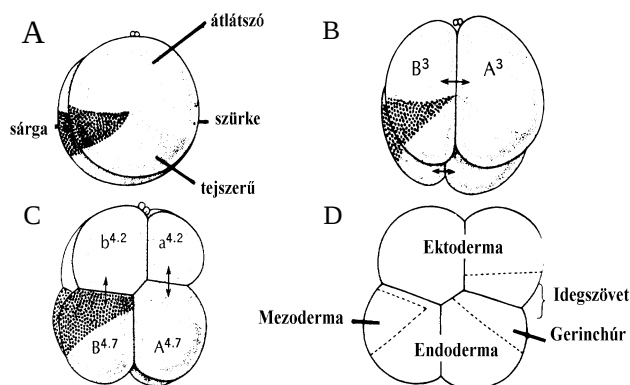


6.1. ábra. A csigaház tekeredési irányának öröklődése az anyai hatás jellegzetes példája.

A petesejtek citoplazmatikus tényezői

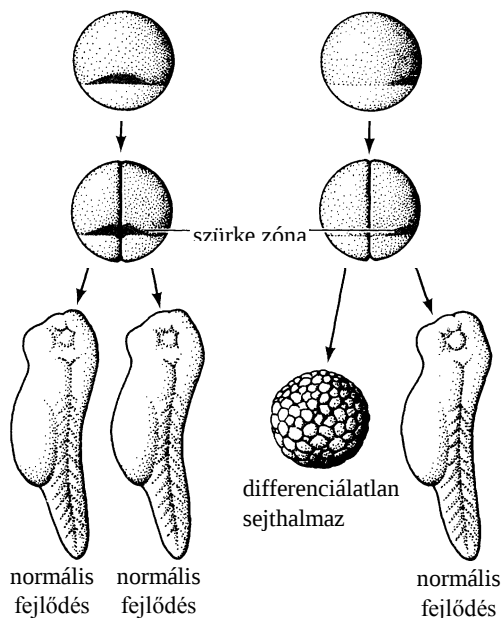
Egy zsákállatfaj, a *Cynthia partita* megtermékenyítetlen petéiben négy különböző színű rész különíthető el (6.2. ábra). Később, az embrionális sejtosztódások során a különböző citoplazma-részek más-más sejtek részévé válnak: az átlátszó citoplazmát tartalmazó sejtekből lesz az ektoderma, a világosszürkét tartalmazókból fejlődik az ektodermális idegrendszer és a mezodermális gerinchúr. A tejfehér citoplazmát tartalmazó sejtekből fejlődik az endoderma, a sárga citoplazmát tartalmazókból pedig a mezoderma többi része (az ekto-, mezo- és endoderma az embrionális csíralemezek három típusa, amelyekből különböző típusú, jól meghatározott szövetek fejlődnek). Bármely citoplazma-rész kiszívása olyan embriók képződéséhez vezet, amelyekből hiányoznak a megfelelő sejtek. Ráadásul ha pl. a sárga citoplazma-részt szokatlan helyre injektálják, szokatlan helyen képződnek mezoderma-sejtek. A *Cynthia partita* esete a *mozaikos típusú fejlődés* példája. Mozaikos fejlődés esetében a fejlődő embriót alkotó sejtek sorsa a kezdet kezdetén eldől, és később már nem változtatható meg. Az

embrionális sejtek fejlődési programját a még a megtermékenyítés előtt, a petesejt citoplazmájában levő tényezők határozzák meg.



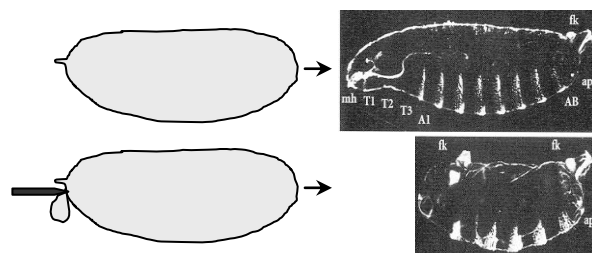
6.2. ábra. A mozaikos típusú fejlődés esetében a sejtek fejlődési potenciálját a pete citoplazmájában levő anyai eredetű tényezők határozzák meg, már a megtermékenyítés előtt.

A petesejt citoplazmájának az egyedfejlődést meghatározó szerepe nemcsak az alacsonyabb, hanem a magasabbrendű élőlényekre is jellemző. Pl. "egypetéjű ikrek" képződnek, ha egy fejlődő békaembrió sejtjeit úgy választjuk ketté, hogy az egykori petesejt citoplazmájának "szürke félhold" (angolul grey crescent) nevű területéről származó anyagból mindkét félbe jut. Ha az embrionális sejteknek egyik csoportjába nem jut a "szürke félhold" anyagból, csupán differenciálatlan sejthalmaz képződik (6.3. ábra).



6.3. ábra. A békapete „szürke félholdjának” anyaga szükséges a normális embriogenezishez.

Egy muslicapetéből ép lárva fejlődik kb. egy nap alatt (6.4. ábra). Ha még a megtermékenyítés előtt a petesejt elülső végébe vékony tűvel beszúrunk, és egy kevés citoplazmát eltávolítunk, a sejt membránja regenerálódik, és továbbra is megtermékenyíthető marad. Később azonban a belőle fejlődő embriónak nem



6.4. ábra. A muslica peték elülső részében a "fejséget" meghatározó tényező van.

képződik feje, jelezve, hogy a pete citoplazmájának elejében a "fejséget" meghatározó tényező van (6.4. ábra). Ha a megtermékenyítetlen pete hátulsó végéből távolítunk el ugyanígy egy kevéske citoplazmát, az embriónak nem képződik potroha: a pete citoplazmájának hátulsó részében a "potrohságot" meghatározó tényező van.

A petesejtek citoplazmája számos olyan tényezőt tartalmaz, amelyek az anya testében, az oogenezis folyamán képződnek és válnak a pete citoplazmájának részévé. A pete citoplazmájának itt említett tényezői tehát anyai hatás révén szabályozzák az embriogenezist. Ha pl. egy béka zigótájának sejtmagját (a zigóta saját génjeit) eltávolítják, az ún. enukleált "sejt" kezdetben ugyanúgy fejlődik, mint a sejtmagot tartalmazó testvéreik. Az embrionális osztódások egy idő múltán lelassulnak, de amikor megállnak, az embriót már néhány száz "sejt" alkotja, és - némi fantáziával - ebihalnak tűnik. Az enukleált békazigóta esete világosan bizonyítja, hogy a zigóta saját, a sejtmagban kódolt genetikai állománya nem szükséges a korai embriogenezishez. A korai embriogenezist azok az anyai eredetű anyagok szabályozzák, amelyek már korábban a pete citoplazmájába kerültek. Például a muslica embriók sejtmagjaiban a transzkripció csak az úgynevezett blasztoderma stádiumban kezdődik, amikor már 13 osztódás megtörtént, és az embriót kb. hatezer sejt alkotja.

Emlősökben az anyai termékek kizárólagos irányítása rövidebb ideig tart. Aktinomycin-D oldatban, ahol gátolt a transzkripció, az egérzigóták négy-, az emberi zigóták a kétsejtes állapotig fejlődnek. Az anyai hatás természetesen nemcsak a négy- illetve a kétsejtes állapotig tart: a fejlődés elakadása ezekben a stádiumokban csupán azt jelenti, hogy az egér és az ember zigótáknak a négy- illetve a kétsejtes állapotban már szükségük van a saját genetikai állományukra is. De milyen molekuláris mechanizmusok állhatnak az anyai hatás mögött?.

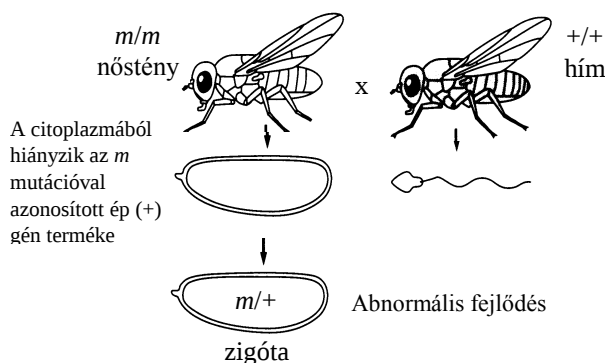
Az anyai hatás genetikai boncolása

Nyilvánvaló, hogy a petesejtek anyagának szintézisét az anya genetikai állománya szabályozza. Az anyai hatás tényezőit kódoló géneket kísérleti állatokban mutációkkal tönkre lehet tenni. Amikor egy nőstény homozigóta egy ún. anyai hatású mutációra (itt *m/m*), akkor petéiből hiányzik az a komponens, amelynek képződéséhez az ép (+) allél szükséges (6.5. ábra).

A számos nőstény-sterilitást okozó mutáció között sok

olyan van, amely éppen az anyai hatásban szerepet játszó molekulák valamelyikének szintézisét kódolja. Az ilyen anyai hatású mutációk esetében az *m/m* nőtények ivarszervei, ivarvezetékai épek, és legtöbbször látszólag teljesen ép, megtermékenyíthető petesejtjeik fejlődnek. Ezekből azonban az *m* mutációval azonosítható ép (+) gén terméke hiányzik. Elkezdődik az embriogenezis, de megakad azon a ponton, ahol az illető komponensre szükség volna. Az embriók elpusztulnak, függetlenül a saját genotípusuktól (6.5. ábra). Végeredményben tehát az *m/m* mutáns nőtények sterilek (meddők) lesznek.

Minthogy a mutáns fenotípus alapján következtetni lehet az ép gén szerepére, a mutáns (*m*) allélból kiindulva meg lehet határozni az ép (+) gén funkcióját. A *genetikai boncolás*, mint kísérleti megközelítés azt jelenti, hogy genetikai módszerrel (mutációkkal) azonosítunk olyan géneket, amelyek valamely folyamat elemei. A gének szerepét megismerve a folyamat, mint egy kirakós játék, összeállítható, megismerhető.



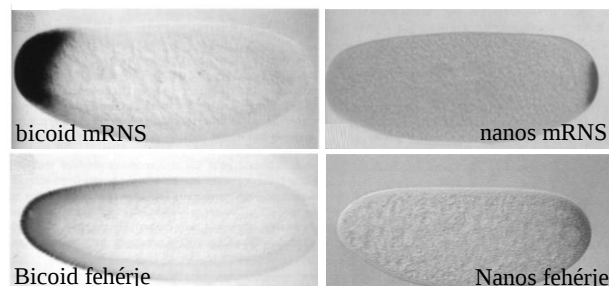
6.5. ábra. Sok úgynevezett nőténysteril mutáció olyan gént azonosít, amelyek termékei az anyai hatás fontos tényezői, a korai embriogenezist szabályozzák.

Például a muslica *bicoid* mutációja azonosítja azt az ép *bicoid*⁺ gént, amely terméke (a Bicoid fehérje) szükséges ahhoz, hogy az embrióknak feje képződjön - tehát a *bicoid/bicoid* mutáns nőtények embrióinak nem képződik feje. A fej nélküli embriók nem különböztethetők meg azoktól, amelyek az 6.4. ábrán bemutatott, elülső citoplazmájukban hiányos petesejtekből fejlődtek.

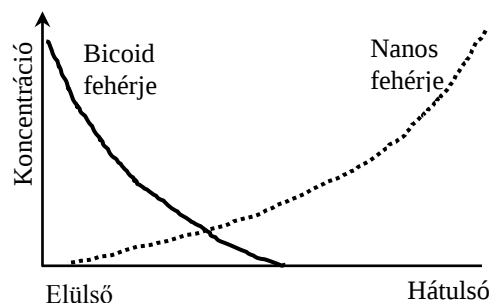
Ugyanakkor a *nanos*⁺ ép gén terméke (a Nanos fehérje) az embrió hátulsó kialakulásához szükséges. A *nanos/nanos*, a mutáns allélra homozigóta nőtények embrióinak nem képződik potroha, elpusztulnak. A potroh nélküli embriók pontosan úgy néznek ki, mint azok, amelyek a hátulsó végükön meglekelt petesejtekből képződtek.

A *bicoid*⁺ és a *nanos*⁺ gén molekuláris biológiája is jól ismert. A *bicoid* mRNS a petesejt elülső végében lokalizálódik, éppen ott, ahonnan kifolyt a citoplazma a 6.4. ábrán bemutatott kísérletben (6.6. ábra). Az mRNS-ről a Bicoid fehérje röviddel a blasztoderma stádium előtt képződik, koncentrációja *grádiens mentén* változik az embriók elülső részében: elől nagyon nagy, hátrafelé haladva fokozatosan csökken, és hiányzik az embrió hátulsó végéből (6.6. ábra). A Bicoid fehérje az ún. *morfogének* egyike, azaz olyan molekula, amely közvetlenül meghatározza a sejtek fejlődési programját és grádiens mentén oszlik el. A Bicoid fehérje az embrió

sejtjeiben a DNS jól definiált helyeihez kapcsolódik, és - mint *transzkripció faktor* - bizonyos géneket be-, másokat kikapcsol. A sejtek további fejlődési programját az határozza meg, hogy bennük mely gének aktívak/inaktívak. A Nanos fehérje is egy morfogén, koncentrációja az embrió hátulsó végében nagy, előre felé csökken. (6.6. és 6.7. ábra).

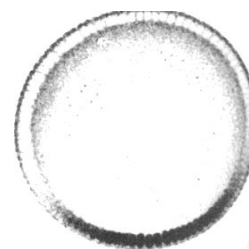


6.6. ábra. A *bicoid* és *nanos* mRNS eloszlása a muslica petesejtben, illetve a Bicoid és a Nanos fehérje eloszlása a korai embrióban.



6.7. ábra. A Bicoid és a Nanos fehérje is grádiens mentén oszlik el a muslicaembrióban. A Bicoid fehérje, mint morfogén, közvetlenül meghatározza az embrió sejtjeinek differenciációját az elülső-hátulsó tengely mentén.

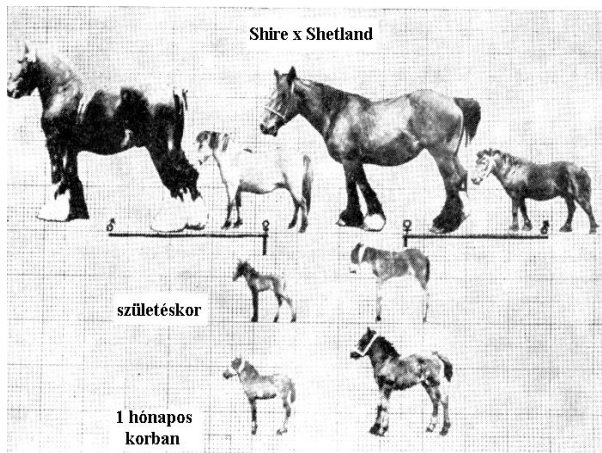
A muslica további anyai hatású mutációi tanulmányozása alapján derült fény a *dorsal* génre, illetve a Dorsal fehérjére, arra a morfogénre, amely az embrió hasi/háti irányú differenciálódását szabályozza (6.8. ábra). A Dorsal morfogén hatás-mechanismusa a Bicoid és a Nanos morfogénekéhez hasonló, de a Dorsal fehérje természetesen a zigóta más génjeinek expresszióját szabályozza.



6.8. ábra. A Dorsal fehérje koncentrációja egy blasztoderma stádiumú muslicaembrió keresztmetszetén. A fehérje koncentrációja a hasoldali, sötét színű sejtekben a legnagyobb, és hiányzik a hátoldali sejtekből. A Dorsal fehérje a hasi/háti tengely mentén szabályozza a sejtek differenciálódását.

Anyai hatás az emlősökben

Az anyai hatás szerepéről emlősökben csak nagyon keveset tudunk. Az anyai hatás létét ugyanakkor szépen bizonyítja a ló-öszvér és a szamár-öszvér esete. Amíg a ló kancák és szamár csődörök hibridjei (a ló-öszvérek) a lovakra, a szamár kancák és a ló csődörök hibridjei (a szamár-öszvérek) a szamarakra hasonlítanak. A kétféle öszvér közötti különbség annyira szembevető, hogy sok nyelvben külön szavakat használnak rájuk (angolban a ló-öszvér neve mule, a szamár-öszvére hinny). Bár mindkétféle öszvér génjeinek egyik fele lóból, a másik fele szamárból származik, küllemük mégis inkább az anyáéra hasonlít. Az is ismert, hogy a lovaknál a csikók testmérete az anyákéra emlékeztet (6.9. ábra).



6.9. ábra. A csikók testméretét az anya testének mérete határozza meg.

A közelmúltban sikerült kimutatni, hogy az egér és az emberi petesejték citoplazmája is tartalmaz a korai embriogenezist szabályozó tényezőket. Becslések szerint a meddő asszonyok 8-10 %-a homozigóta olyan mutációra, mint azt az *m/m* esetben láttuk. Az is bizonyosra vehető, hogy vannak olyan környezeti tényezők (egyikük a dohányzás), amelyek gátolják az anyai hatást közvetítő anyagok bekerülését és elrendeződését a petesejték citoplazmájába. A tökéletlenül feltöltött petesejték eredményezhetik például a nyitott gerinccsatorna kialakulását és más fejlődési rendellenességeket. Az ún. magzatvédő programok egyik célja éppen a petesejték tökéletes "felkészítése" a fogamzásra. Tudott, hogy a folsav (egy koenzim, a B9 vitamin) a petesejték "feltöltődésének" egyik legfontosabb tényezője.

ANYAI ÖRÖKLŐDÉS

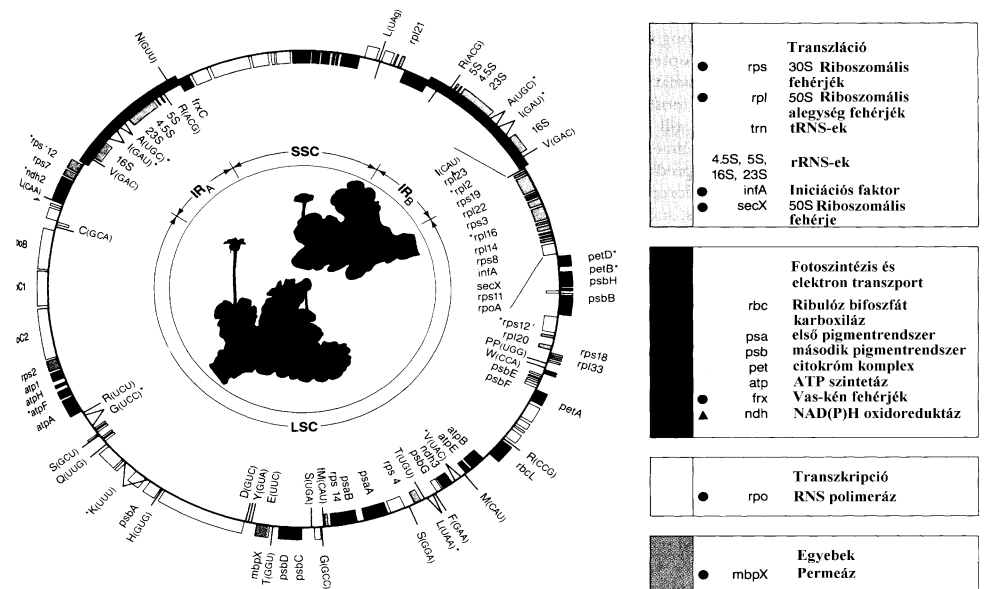
I. A plasztisz DNS-ében kódolt tulajdonságok öröklődése

Carl Correns 1909-ben olyan csodatölcsér (*Mirabilis jalapa*) virágok bibéire vitt polleneket, amelyek zöld levelű ágak végén képződtek. A polleneket viszont többféle: zöld, variegáló, vagy sárga levelű hajtások végén képződött virágokból gyűjtötte (A variegáció itt azt jelenti, hogy ugyanazt a levelet egyszerre alkotják zöld és sárga színű sejtek, foltokban eloszolva, és a foltok mintázata véletlenszerű). Correns megvizsgálta az F1 növényeket, és azt tapasztalta, hogy a levelek mindhárom esetben csak zöldek voltak (6.1. táblázat).

6.1. táblázat. A levélszín anyai öröklődése a csodatölcsér növényben. A szín azt jelzi, hogy milyen színű levél volt a női ill. hím virágot hordozó ágon.

Női virág	Pollen	Utódok
zöld	zöld	mind zöld
zöld	variegált	mind zöld
zöld	sárga	mind zöld
variegált	zöld	mind variegált
variegált	variegált	mind variegált
variegált	sárga	mind variegált
sárga	zöld	mind sárga
sárga	variegált	mind sárga
sárga	sárga	mind sárga

Amint azt a 6.1. táblázat mutatja, az F1 növények fenotípusa minden esetben az "anyahajtásával" volt azonos. Sőt az anyai meghatározó szerep a további generációkban is megmaradt. A csodatölcsér levélszínének öröklődése nem követi a Mendel-szabályokat, hanem az *anyai öröklődés* jellegzetes példája.



6.10. ábra. A májmoha kloroplasztisz-DNS és génjei. A kör alakú kloroplasztisz-DNS viszonylag kicsi, és csak kevés gént kódol. A levélszín anyai öröklődésének az az alapja, hogy az utódok minden kloroplasztisza a női ivarsejtből származik: a pollenek nem visznek magukkal plasztiszokat, így plasztisz-DNS-t sem.

A levelek zöld színe a klorofillnak köszönhető, amelynek bioszintézisében résztvevő gének egy részét a kloroplasztisz DNS-e kódolja (pl. FrxC; 6.10. ábra). Ha a kloroplasztisz-DNS az ép allélt hordozza, a kloroplasztiszok és az őket tartalmazó sejtek is zöldek. Ha a plasztisz-DNS a mutáns allélt hordozza, a plasztiszok és a csak ilyen plasztiszt tartalmazó sejtek is sárgák a karotinoidoktól (a sárga plasztiszok nem fotoszintetizálnak – a sárga sejteket a zöld színű szomszéd sejtek „tartják el”). Sok sejt halványzöld, mert bennük egyaránt vannak zöld és sárga színű plasztiszok.

Mivel a sejtosztódások folyamán a plasztiszok véletlenszerűen oszlanak meg az utódsejtek között, a vegyes plasztisz-tartalmú sejtek utódai lehetnek zöldek, halványzöldek és sárgák is. Minthogy az utódsejtek egymás közelében szoktak maradni, a különböző színű sárga foltok meglehetősen nagyok is lehetnek – ez az oka a variegációnak.

II. Az endoszimbionta baktériumok anyai öröklődése

Az endoszimbiozis (baktériumok kölcsönös előnyökkel járó együttélése eukarióta sejtekben) számos élőlényre jellemző jelenség. Az endoszimbionta baktériumok (és fágjaik, azaz vírusaik) örökítő anyaga DNS. Miután a baktérium (és a fág) DNS-e is határozható meg különféle jellegzetességeket, és a baktériumok (és fágjaik) a petesejtek citoplazmája révén kerülnek az utódokba, az endoszimbionta baktériumok és az általuk meghatározott tulajdonságok is anyai öröklődést mutatnak. Egy endoszimbionta *Spirochaeta* baktérium fágjai felelősek azért, hogy bizonyos *Drosophila* fajokban sokkal kevesebb hím utód képződik, mint nőtény. Egy másik endoszimbionta baktériumfaj vírusa a fertőzött *Drosophila*-vonalak CO₂-érzékenységet okozza: a CO₂-al kezelt muslicák paralizálódnak és rövid időn belül elpusztulnak. A hímek nem öröklítik a CO₂-érzékenységet utódaikra. A fertőzött törzsek antibiotikum-kezelése, azaz a baktériumok elpusztítása után a nőtény:hím arány 1:1 lett, illetve megszűnt a CO₂ érzékenység...

III. A mitokondriális DNS (mtDNS) által kódolt tulajdonságok öröklődése

Mary és Hershel Mitchel (1952) a *Neurospora* penészgomba (*N. crassa*) *poky*⁻ mutációra homozigóta "női" egyedek keresztezte vad típusú *poky*⁺ "hímekkel" (a *poky*⁻ mutáns sejtek lassan szaporodnak, kis telepeket képeznek). Mitchelék arra lettek figyelmesek, hogy az F1 generációban csupa *poky*⁻ utód képződött. A *poky*⁻ jelleg a további generációkban is megmaradt - még akkor is, ha az utód *poky*⁻ gombákat *poky*⁺ "hímekkel" keresztezte, sok-sok generáción át.

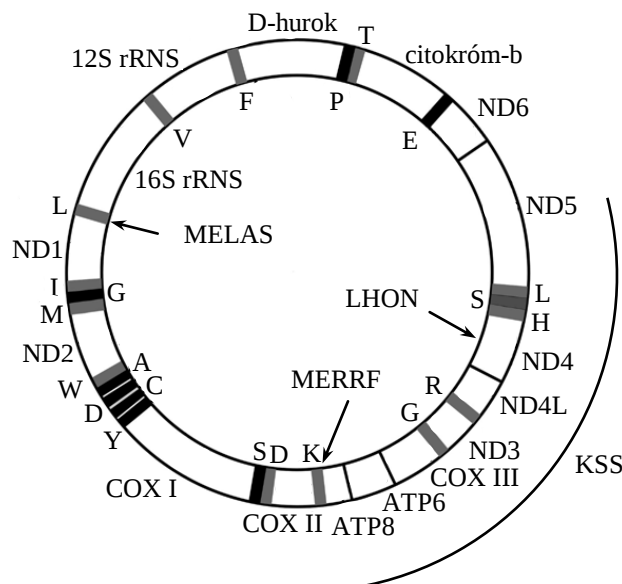
A reciprok keresztezésben (amelyben *poky*⁺ „nőtényeket” *poky*⁻ „hímekkel” keresztezték) csupa *poky*⁺ utódok származtak. Vagyis az utódok fenotípusa nem a Mendel-szabályok szerint alakult, hanem mindig az anyáét követte: a *poky* jelleg öröklődése az anyai öröklődés jellegzetes példája. Ma már tudjuk, hogy a

Neurospora sejtek lassú növekedésének oka a mitokondriális DNS (mtDNS) egyik génjének mutációja. A mitokondriumok és velük a mtDNS-ek ugyanúgy anyai úton, a petesejt citoplazmáján át öröklődnek az utódokra, mint a kloroplasztok.

Az olyan típusú öröklődést, mint például a kloroplaszt színe, vagy a *Neurospora* telepek mérete, *anyai öröklődésnek* nevezik. Az anyai öröklődést extranukleáris, vagy extrakromoszomális öröklődésnek is nevezik, azért, mert olyan DNS kódolja, amely nem része a sejtagnak, a kromoszómáknak, hanem azon kívül, a citoplazmában, van.

Az emberi mtDNS jellemzői, és a mutációival kapcsolatos betegségek öröklődése

Az ember mtDNS-e 16.569 bázispárból álló, kör alakú DNS. Egy-egy mitokondriumban 2-10 mtDNS van. Az ember mtDNS-ét összesen 37 gén alkotja: 13 fehérjék szintézisét kódolja (mind a légzési lánc eleme), 22 tRNS-ekét, kettő pedig a 12S és 16S rRNS-ekét (6.11. ábra).



6.11. ábra. Az ember mitokondriális-DNS-ének szerveződése. A mtDNS 37 génje közül 13 kódolja fehérjék képződését: például az ND1-6, az ND4L, a COX I-III, a citokró-m-b a légzési lánc, az ATP6 és az ATP8 gének pedig az ATP-szintetáz egy-egy fehérje-alegységét. A P, a T, az E stb. betűk azokat a tRNS géneket jelölik, amelyek által kódolt tRNS-ek a P, a T az E stb. betűkkel jelölt aminosavakat tudják kötni. Az úgynevezett D-hurok, amely nem kódol egy gént sem, 1121 bázispárból áll, és az ember származási viszonyainak megállapításában játszik fontos szerepet. A KSS jelű, ötezer bázispárnyi deficiencia (nagyobb hiány) miatt alakul ki a Kearns-Sayre-szindróma. A MELAS, a LHON és a MERRF betegségek legtöbbször a nyilakkal jelölt helyen lévő génekben bekövetkezett pontmutációkra vezethetők vissza.

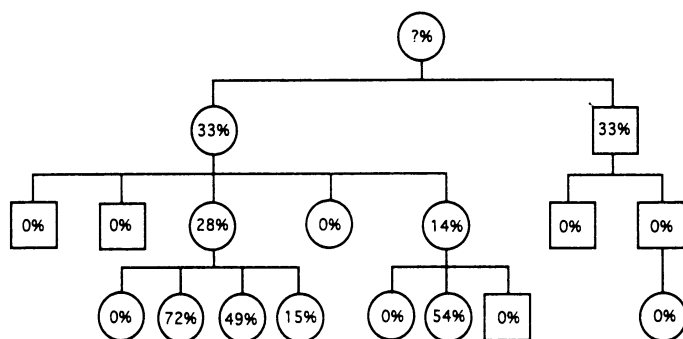
Egy mitokondriumban mutációt hordozhat egy, néhány, vagy akár mindegyik mtDNS. Ugyanis a mutáns DNS-t is tartalmazó mitokondriumok osztódása után akár olyan mitokondriumok is képződhetnek, amelyekbe

csak mutációt hordozó mtDNS jutott. Egy sejten belül pedig a mitokondriumok különböző hányada hordozhat ép és/vagy mutáns mtDNS-eket. Bár ezek a mitokondriumok funkcióképtelenek, funkcióképes társaik mellett életben maradhatnak az őket tartalmazó sejttel együtt.

A sejtek osztódása során azonban létrejöhetnek olyan utódsejtek, amelyekbe csupa funkcióképtelen mitokondrium kerül. A zömében vagy teljes egészében funkcióképtelen mitokondriumot tartalmazó sejtek funkcióképtelenek, és elpusztulnak.

Mivel a mitokondriumokban nincs reparációs rendszer, a mtDNS hibái nem javíthatók. Sőt, az ép mtDNS-ekkel szemben replikációs előnyben vannak azok a mtDNS-ek, amelyekből rövidebb-hosszabb szakaszok hiányoznak. A szokásosnál rövidebb mtDNS-ek hosszú távon tehát felhalmozódnak a mitokondriumokban, így a sejtekben is. Az idős emberekben gyakoriak az olyan mtDNS-ek, amelyek különböző helyeiből különböző nagyságú szakaszok hiányoznak. A mtDNS mutációi (elsősorban rövidülése) az öregedés egyik fontos tényezője lehet.

Vannak olyan anyák, akik petesejtjeiben a mitokondriumok különböző arányban tartalmaznak ép és mutáns mtDNS-eket. Ők természetesen különböző arányban örökítik utódaikra az ép és a mutáns mitokondriumokat, ami miatt gyermekeik között különböző arányban vannak egészségesek és betegek. Ezért érthető módon változó a betegség mértéke (expresszivitása) (6.12. ábra).



6.12. ábra. A mtDNS-el kapcsolatos emberi betegség az anyai öröklődés jellegzetességeit mutatja. A betegség megnyilvánulásának mértéke erősen változó.

A mtDNS mutációi számos emberi betegség okozói. Legismertebbek a miopátia, kardiomiopátia, encefalomiopátia, diabetes mellitus (cukorbetegség) bizonyos típusai, a LHON (Leber-féle öröklődő optikai neuropátia), a MERRF („myoklonusos epilepszia és szabdalt vörös rostok”-szindróma), a MELAS (mitokondriális mielopátia, encefalopátia, tejsavas acidózis és rohamszerű rosszullétek), és a PEO (progresszív externális oftalmoplégia; 6.11. ábra). Tapasztalati tény, hogy a mtDNS mutációival kapcsolatos betegségek az életkor előrehaladtával fokozatosan nyilvánulnak meg, és lesznek egyre súlyosabbak.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az úgynevezett anyai hatású mutációk alapján ismerték meg a szakemberek a korai embriogenezis szabályozásának mechanizmusát, a nőstény-sterilitás genetikai alapjait, és dolgozták ki a magzatvédő programokat. Ma már nyilvánvaló, hogy bár az élőlények élete a megtermékenyülés pillanatában kezdődik, az egyedfejlődés egyes feltételei korábban, még a petesejtek érése során teremtnének meg.

A kloroplaszt, az endoszimbióták és a mitokondriumok DNS-e által kódolt tulajdonságok jellegzetes öröklődés-mintázatot követnek. A mtDNS-mutációk természetének ismeretében értettük meg néhány öröklődő emberi betegség alapjait, valamint az öregedés egyik lehetséges okát.