

8. TRANSZPOZONOK. GENETIKAI MOZAIKOSSÁG.

Inszerációs elemek, transzpozonok. Retrovírusok, retro-transzpozonok. Variegáció. Genetikai mozaikosság. Mozaikok, kimérák.

A fejezetet Szabad János és Lippai Mónika állította össze.

BEVEZETÉS

A változás képessége az örökítő anyag egyik fontos jellemzője. A transzpozonok, azaz mozgékony genetikai elemek olyan speciális DNS-szekvenciák, amelyek változtatni tudják helyüket a genomban, kivágódnak vagy átmásolódnak, majd beillesztődnek a genetikai állomány egy másik pontjára. Miközben a transzpozonok változtatják helyüket a genomban, mutációkat indukálhatnak, vagy éppenséggel helyreállíthatják egyes gének ép funkcióját. Sőt, a mobilis genetikai elemek új géneket is létrehozhatnak DNS-szekvenciák átrendezésével. Miközben mutációkat indukálnak, vagy génfunkciót állítanak helyre, a mobilis genetikai elemek genetikai mozaikosságot okoznak: olyan állapotot, amelyben az élőlény testét eltérő geno- és fenotípusú sejtek alkotják.

Emellett ez a fejezet a genetikai mozaikok képződésének egyéb módjait is áttekinti. A genetikai mozaikosság ismerete alapján néhány meglepő genetikai jelenséget is megérthetünk.

BAKTERIÁLIS TRANSZPOZONOK

Inszerációs szekvenciák (IS elemek)

Az úgynevezett inszerációs szekvenciák (IS elemek) olyan speciális DNS-szekvenciák, amelyek elsősorban a baktérium-kromozómában, valamint fágokban és plazmidokban is megtalálhatóak. Az azonos szekvenciájú IS elemek teszik lehetővé például az F faktor inszerációját a baktérium-kromozómába és excízióját (kivágódását) onnan a már megismert helyspecifikus (homológ) rekombináció során. Ma már több mint 20 ilyen IS elemet azonosítottak. Az IS elemeknek különböző típusai vannak, és általában kevesebb, mint 2000 bázispár alkotja őket (8.1. táblázat).

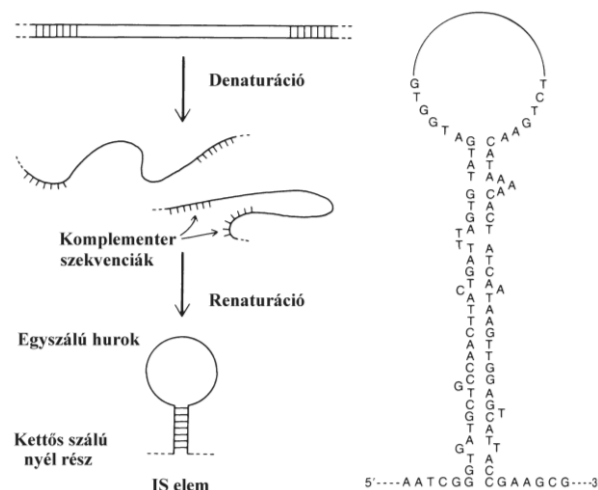
8.1. táblázat. Néhány IS elem típusa *E. coli*-ban.

IS elem	Méret (bp)	Kópia	Az ismétlődő szekvencia hossza (bp)
IS1	768	5-8	18
IS2	1327	5	32
IS3	1400	5	32
IS4	1400	1-2	16
IS5	1250	változó	16
γ - δ	5700	1 v. több	35

Az IS elemek végein a szekvenciák ismétlődnek, és miután egymáshoz képest fordított irányúak, fordítva ismétlődő szekvenciáknak (inverted repeats) nevezik őket. A fordítottan ismétlődő szekvenciák esetében a

bázispárok sorrendje azonos a DNS-darab két végétől számítva, a másik DNS-szálon visszafelé olvasva (8.1. ábra). Egy szálát tekintve tehát egymás komplementerei a határoló szekvenciák. Emiatt az IS elemek denaturációt követő renaturáció után jellegzetes, nyélből és hurokból álló szerkezetet képeznek - formájuk miatt „nyalóka”, (angolul: lollipop) struktúrájának is nevezik (8.1. ábra).

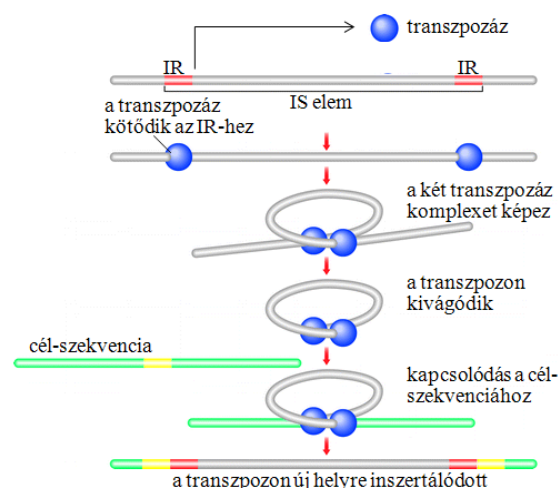
Az IS elemek a kromoszómán akár sok helyen, több kópiában jelen lehetnek, az *E. coli* genomjának kb. 2 %-át teszik ki. A λ fág kromoszómája egy IS2, az F faktor egy IS2, két IS3 és egy ún. γ - δ IS elemet tartalmaz.



8.1. ábra. A fordítottan ismétlődő szekvenciák denaturáció és renaturáció után nyél-hurok struktúrát képeznek.

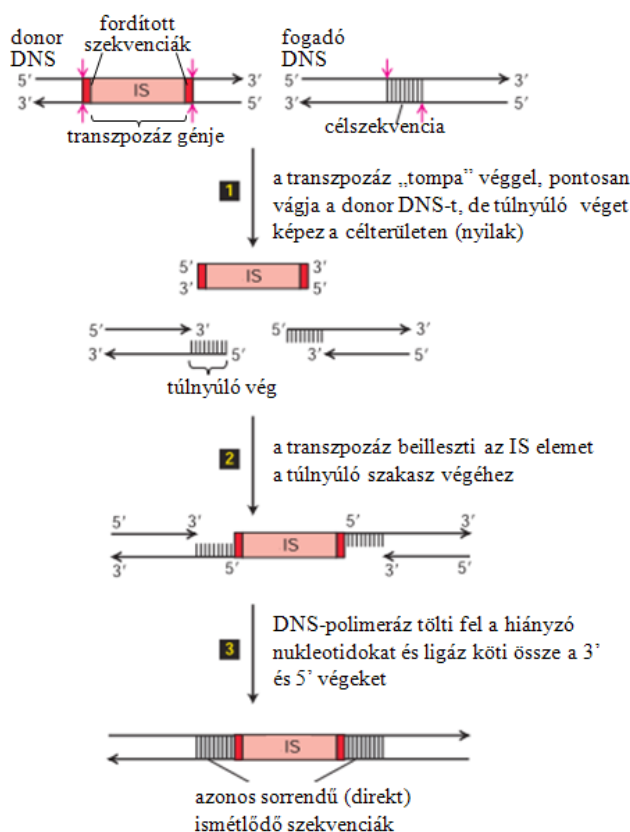
Az IS elemek elemi transzpozonok

Az IS elemeket először egyes episzómák (pl. az F faktor) inszerációját és excízióját lehetővé tevő szekvenciákként azonosították. Később kiderült, hogy képesek pozíciójukat, helyüket változtatni a kromoszómán belül. A pozíció-változtatás képessége miatt az IS elemek a mobilis genetikai elemek, a *transzpozonok* közé tartoznak. Az IS elemek ezek közül a legegyszerűbb szerkezetűek, ezért *elemi transzpozonoknak* is nevezik őket.



8.2. ábra. Az IS elemek a genom bármely pontjára ugorhatnak. Az ugrásokat a transzpozáz enzim teszi lehetővé. Sárga szakasz: a beépülés után létrejövő, azonos sorrendben ismétlődő szekvencia.

A transzpozíció az IS elem által kódolt fehérje segítségével történik. Az IS elemekben található ugyanis a *transzpozáz* gén, amely terméke - a transzpozáz enzim - szükséges az IS elem helyváltoztatásához, ugrásához (8.2. ábra). Az IS elem helyváltoztatása csaknem véletlenszerűen történik a genomban – akár gének közötti területre, akár egy gén belsejébe is kerülhet, megváltoztatva annak működését. A transzpozíció gyakorisága csekély: 10^{-5} - 10^{-7} /generáció, ami a transzpozáz gén igen alacsony mértékű átíródásának köszönhető (nagyobb transzpozíciós gyakoriság valószínűleg túl sok mutációt eredményezne, és ha létre is jött, kiszelektálódott az evolúció során). A beépülés után a célterületen, az IS elem két szélén rövid, néhány bázispárból álló, azonos sorrendű - direkt - ismétlődő szekvencia keletkezik (8.2. ábra). Ez arra utal, hogy a transzpozáz a DNS-t „lépcsősen”, túlnyúló egyszálú DNS-véget képezve hasítja, amelyet DNS-polimeráz tölt fel a transzpozon mindkét oldalán (8.3 ábra). Ezek a rövid direkt ismétlődő szekvenciák a kivágódás után is megmaradnak emléknymként a „donor” területen, jelezve az IS elem korábbi helyét.

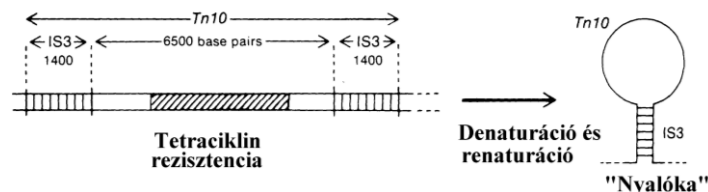


8.3. ábra. Az IS elem beilleszkedése során néhány bázispárnyi direkt ismétlődő szekvencia jön létre. Az ábrán a célterület szekvenciái és az IS elem mérete nem arányos!

Összetett transzpozonok

Gyakori jelenség, hogy az antibiotikumokkal szembeni rezisztenciát kódoló géneket transzpozonok hordozzák, természetesen azokkal a génekkel egyetemben, amelyek a transzpozícióhoz szükségesek. Az összetett transzpozonok sokkal nagyobbak, mint az IS elemek (8.3. ábra). Hasonlóan az IS elemekhez, az összetett transzpozonok végeit is fordított repetitív

szekvenciák alkotják - sok összetett transzpozonban (mint pl. a *Tn10*-ben) a repetitív szekvenciákat maguk az IS elemek hozzák létre (8.4. ábra). Az összetett transzpozonok az elemekhez hasonlóan nyél-hurok szerkezetet képeznek denaturáció, majd renaturáció után, és hasonlóan változtatják helyüket a genomban. Azonban ezek a transzpozonok, miközben „ugrálnak” a genomban, „összeszedegedhetnek” és tovább vihetnek (többek között) egyes, a baktériumra káros hatással bíró anyagokkal szemben rezisztenciát biztosító géneket.



8.4. ábra. A *Tn10* nevű összetett transzpozon szerkezete.

A rezisztencia (R) plazmidok

Az ún. *rezisztencia* vagy *R plazmidok* (amelyeket *R* faktornak is neveznek) nagyon ritkán képesek kromoszómába integrálódni. Mégis sok olyan kromoszóma-eredetű gént tartalmaznak, amelyek különféle hatóanyagokkal szemben ellenálló-képességet, rezisztenciát biztosítanak. Mindez annak köszönhető, hogy az összetett transzpozonok képesek a baktérium kromoszómájából a plazmidokba is beépülni, így módon a bennük kódolt géneket is továbbvinni.

Az *R* plazmidoknak különös jelentősége van az antibiotikumokkal szembeni rezisztenciában. A legelőször megismert R100 jelű plazmidot hordozó baktériumok rezisztensek a sztreptomycinre, a tetraciklinre, a szulfonamidokra, a kloramfenikolra - csupa olyan anyagra, amelyeket baktériumok ellen alkalmaznak (az R100 rezisztenciát biztosít higany ellen is, a környezetszennyezéshez való alkalmazkodás példjaként).

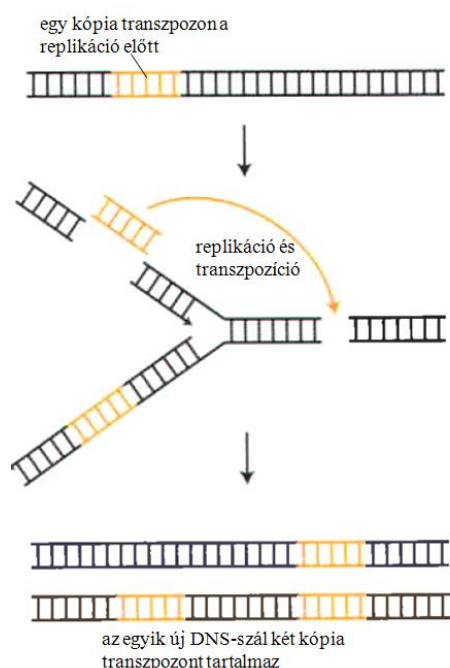
Az *R* faktor - ugyanúgy, mint az *F* faktor - „infektív”: lehetővé teszi a konjugációt. Így az *R* baktériumok átadhatják az *R* faktort az *R* baktériumokba. Sőt, az *R* faktor különböző baktériumfajok között is átadódhat, pl. az *E. coli*-ből a dizentériát okozó *Shigella dysenteriae*-be, vagy a tífuszt okozó *Salmonella typhimurium*-ba. De leírták *R* plazmidok átadását *Klebsiella pneumoniae*-ba (ami a tüdőgyulladás heveny formáját okozza) és *Proteus* fajokba (amelyek némelyike a húgyutak és az emésztőrendszer megbetegedését okozza), gonokokusz baktériumokba (amelyek pl. a gonorrhéát okozzák), vagy *Pasteurella pestis*-be (a bubópestist okozó baktériumba).

Az antibiotikum-kezelések során életben maradhatnak azok a baktériumok, amelyek akár kromoszómájukban, akár plazmidban tartalmazzák a rezisztencia-géneket - így egyre több baktérium hordoz *R* plazmidot. Japánban az ötvenes évek közepén a dizentériában megbetegedett embereknek még csak 0,2%-a hordozott olyan *Shigella* baktériumokat, amelyek valamelyik antibiotikumra rezisztensek voltak. 1960-ban az izolált baktérium-mintáknak már 13%-a, 1965-ben 58%-a volt antibiotikum-rezisztens. Sőt, a baktériumok polirezisztensek lettek, egyszerre több antibiotikummal szemben ellenállóak. Már ekkor, 1965-ben a kórházban

kezelt emberekből izolált *E. coli* 84%-a, a *Klebsiella* 93%-a, a *Proteus* 90%-a volt egyszerre többféle antibiotikummal szemben ellenálló. Általában elmondható, hogy az R plazmidok széleskörű elterjedése jelentősen csökkentette az antibiotikumok alkalmazhatóságát a terápiában. A polirezisztencia világszerte komoly problémát okoz mind az ember-, mind az állatgyógyászatban.

A baktériumokban DNS-transzpozonok vannak

Miután a baktériumok mobilis genetikai elemei DNS formájában változtatják helyüket a genomban, ezért *DNS-transzpozonoknak* is nevezik őket. A DNS-transzpozonok általában, ahogy a fentiekben is láthattuk, kivágódásukkor eredeti helyükön nem hagynak másolatot magukról, úgy is mondhatjuk, hogy „cut and paste” módon mozognak. Mégis lehetséges a genomon belüli kópiaszám növekedése ilyen mechanizmus esetében is: ha replikáció közben, már az átíródott egyik új kromatidából ugrik a transzpozon még át nem íródott területre, az egyik utód DNS-szál két transzpozont fog tartalmazni (8.5. ábra). Ily módon szaporodhattak el mind az elemi, mind az összetett transzpozonok a baktériumok örökítő anyagában.



8.5 ábra. A DNS-transzpozonok kópiaszáma egyidejű replikáció és transzpozíció során következhet be.

EUKARIÓTA TRANSZPOZONOK

Transzpozonok nem csak a baktériumokban vannak, hanem valamennyi eukariótában is, a genom mérsékeltén repetitív szekvenciáinak egy részét alkotják. Általában nagyon nagy számban, bár az egyes fajokban eltérő mértékben vannak jelen: emlősökben a DNS 25-50%-át képezik, emberben ez ~45%! Jó részük a különböző mutációknak köszönhetően már nem mobilis, de az evolúció során – a meiózis mellett – jelentős szerepet játszottak a genom DNS-tartalmának átrendezésében. A transzpozíció eukariótákban sem túl gyakori esemény: emberben minden nyolcadik

egyenben történik egy transzpozíció a csírasejtek valamelyikében. A legtöbb esetben ennek nincs különösebb hatása, de időnként érintheti valamelyik gén funkcióját: például muslicában minden második, egérben minden 10., emberben minden 600. mutáció transzpozon-aktivitás következménye.

A transzpozonok jelenléte azonban más módon is lényeges hatással volt/van a soksejtű eukarióták evolúciójára: mind a géncsaládok kialakulásában, mind az egyes gének szerkezetének, szabályozásának mai komplexitásában központi szerepet játszottak – erről majd az előadássorozat utolsó fejezete szól bővebben.

DNS-transzpozonok eukariótákban

Az első eukarióta transzpozont kukoricában fedezte fel Barbara McClintock az 1950-es években. Vizsgálatai során arra figyelte fel, hogy egyes törzsekben a többiekhez képest rendkívül nagy arányban jelentek meg a kukoricaszem színét megváltoztató spontán mutációk. Kísérleti eredményei alapján azt javasolta, hogy a különös jelenséget mobilis genetikai elem okozza. Sok évvel később bebizonyosodott, hogy a baktériumok IS elemeihez hasonló szerkezetű és működésű transzpozonok vannak jelen a kukorica genomjában, sőt, a többi eukariótában is.

A muslica (*Drosophila melanogaster*) úgynevezett P-eleme a legismertebb eukarióta DNS-transzpozonok egyike. Az 1970-es években fedezték fel. A természetből 1950 előtt begyűjtött és azóta laboratóriumban fenntartott törzsekben nincsenek P elemek: a P-elemek inváziója a *Drosophila* genomjában 1950 óta zajlik. Jól ismert a P-elem molekuláris szerkezete és funkciója. A laboratóriumokban módosított P-elemeket intenzíven használják mutagenézisre, gének azonosítására és klónozására, transzgenikus muslicák előállítására, sőt a muslicák „génterápiájára” is. A *Drosophilához* hasonló rendszerek rendelkezésre állnak például élesztőkben, kukoricában, egérben is.

Az emberi genomban is vannak DNS-transzpozonok kb. 300000 kópiában, a genetikai állomány ~3%-át teszik ki. Ezek azonban az evolúció során „begyűjtött” mutációk következtében már nem mozognak: jelenlétük egy jóval korábbi aktivitás lenyomata.

Retrovírus-szerű retrotranszpozonok

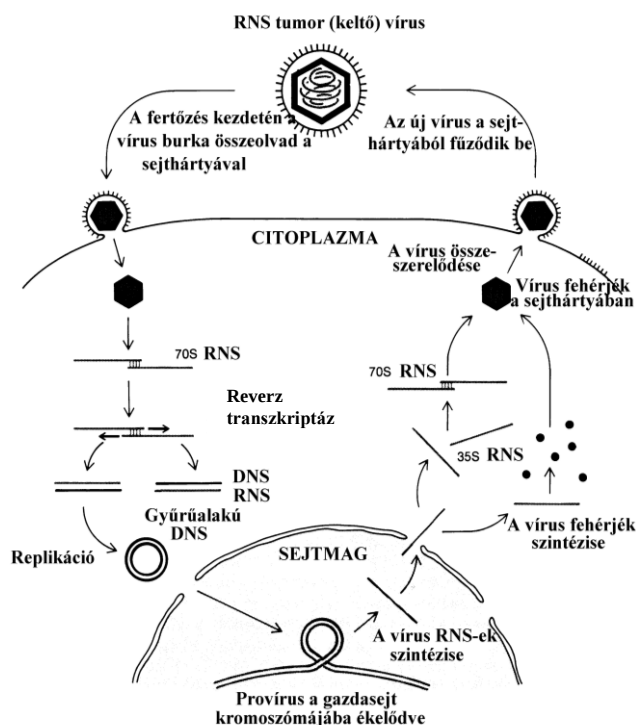
Az eukarióta transzpozonok másik, jóval nagyobb létszámú képviselői a *retrotranszpozonok*. A DNS-transzpozonokkal szemben ezek RNS-átíródás közbeiktatásával képesek végrehajtani a helyváltoztatást, de úgy, hogy a transzpozon-szekvencia megőrződik eredeti helyén is – tehát ún. *replikatív transzpozícióval*, „copy and paste” módon mozognak a genomban.

Köztük is meg lehet különböztetni retrovírus-szerű és nem retrovírus-szerű retrotranszpozonokat. A *retrovírus-szerű retrotranszpozonok* nevüket onnan kapták, hogy a retrovírusokhoz rendkívül hasonló módon képesek a genomba integrálódni és onnan kijutni. A különbség elsősorban az, hogy a valódi retrovírusok örökítő anyagukban kódolják mindazokat a fehérjéket is, amelyek a sejtől való kiszabadulásukat és más sejtek megfertőzését biztosítják.

A retrovírusok örökítő anyaga egyszálú RNS. Ismert retrovírus az egér emlőtumor vírus (MMTV), a Rous szarkóma vírus, vagy pl. a HIV vírus. Az MMTV élet-

ciklusát a 8.6. ábra mutatja. A sejtbe bejutó vírus RNS szekvenciája alapján a vírus eredetű úgynevezett *reverz transzkriptáz* enzim DNS kettős spirált készít (reverz, mert a transzkripció fordítottját végzi: egy olyan polimeráz, amely RNS minta alapján is képes DNS-t szintetizálni). A vírus eredetű DNS kettős spirál a szintén vírus-kódolt *integráz* (a transzpozázhoz nagyon hasonló enzim) segítségével gazdasejt valamelyik kromoszómájába inszertálódhat. A kromoszómába inszertálódott vírus-DNS-t *provírusnak* nevezik. Maga a retrovírus DNS-e is képes változtatni helyét a genomban. A replikatív transzpozíció során először a provírus DNS-e alapján RNS-molekula képződik. Ha ez nem jár együtt új vírusok összeszerelésével és a sejt pusztulásával, az RNS-molekulákat a reverz transzkriptáz ismét templátként használhatja, és DNS kettős spirált készít. A DNS-molekula így vissza is épülhet a kromoszómákba, a provírus új példányát hozva létre.

A retrovírus-szerű retrotranszpozonok reverz transzkriptázt és integrázt kódolnak, de burokfehérjéket nem, ezért a sejt elhagyására nem képesek, nem vírusok. Az eukarióta élőlények genomjának jelentős hányadát teszik ki. Az emberben a DNS-állomány ~8%-át alkotják, de más emlősökkel (például az egérrel) szemben már nem mobilisak a különböző mutációk következtében.

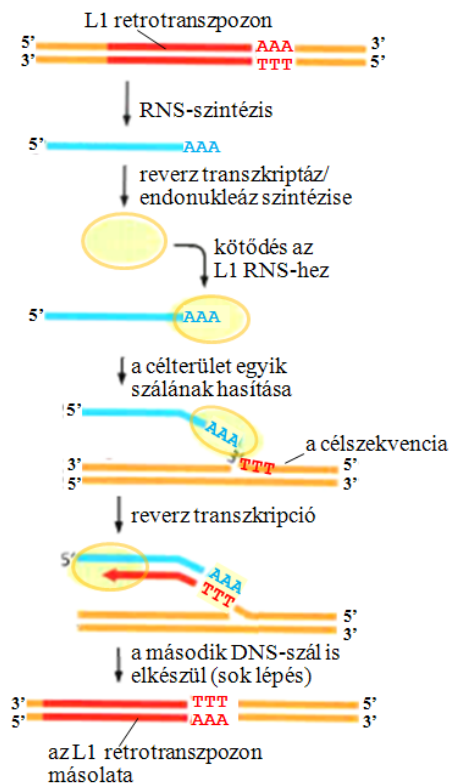


8.6. ábra. Az egér emlőtumor retrovírus életciklusa.

Nem retrovírus-szerű retrotranszpozonok

Az emlősökben leggyakrabban előforduló mobilis genetikai elemek olyan retrotranszpozonok, amelyek ugyan szintén RNS szintézisén keresztül képesek új helyre inszertálódni, de nem a retrovírusokéra emlékeztető módon. A folyamatban egy olyan fehérje vesz részt, amelynek egyszerre van endonukleáz és reverz transzkriptáz aktivitása. A retrotranszpozonról átíródott RNS közvetlenül kapcsolódik az endonukleáz által a célterületen hasított DNS szabad végéhez, és a

reverz transzkriptáz közvetlenül „belemásolja” az új helyre a transzpozon szekvenciáját (8.7. ábra). Az emberi genom 34%-át képezik a nem retrovírus-szerű retrotranszpozonok, és ezek közé tartoznak azok a típusok is, amelyek ma is képesek transzpozícióra, és ezzel új mutációk létrehozására.



8.7. ábra. Az emberi L1 nem retrovírus-szerű retrotranszpozon másolódása

VARIEGÁCIÓ

A transzpozonok csaknem véletlenszerűen változtatják helyüket a genomban. Előfordulhat, hogy a transzpozon beugrik egy génbe, és megszünteti annak funkcióját, a transzpozon-indukált mutáció pedig befolyásolhatja a fenotípust: a mutáns sejt túlélhet, és tulajdonságát örökítheti az utódsejtekre. Az utódsejtek együtt maradhatnak, és mutáns sejtként alkotnak. Tehát a szervben, az élőlényben ép és mutáns sejtek élnek együtt, *variegáció* alakul ki. (Variegáció: valamilyen tulajdonságukban különböző fenotípusú sejtek együttélése, általában eltérő sávokban, foltokban, ugyanabban a szövetféleségben.) Közismert példa növényekben a sárga mozaikfoltok képződése zöld levelekben és fordítva (8.8. ábra). A jelenség oka: transzpozon ékelődik be egy, a klorofill-szintézisért felelős génbe az egyik kromoszómán, és elvesz a gén funkciója. A sejt ugyan elveszti a klorofill-szintézis és így a fotoszintézis képességét, de a szomszédjai kisegítik, életben marad, osztódik. Tulajdonságát átörökíti utódsejtjeire: a mutáns sejtek sárgák, mert továbbra is szintetizálnak karotinokat, tehát sárga folt képződik egy zöldszínű levélben. Természetesen a folyamat fordítva is megtörténhet: a transzpozon kiugrik a génből, helyreáll a gén eredeti funkciója, és egy zöld folt képződik a sárga levélben/foltban belül. A fenti mozaikfoltokat hordozó növények példák a valódi genetikai mozaikok egyik típusára.



8.8. ábra. A transzpozon-indukált variegáció; különböző fenotípusú sejtek együttélése ugyanabban az élőlényben.

GENETIKAI MOZAIKOK

Azokat az élőlényeket, amelyek testét különböző geno- és/vagy fenotípusú sejtek alkotják, *genetikai mozaikoknak* nevezik. A genetikai mozaikosság a soksejtű élőlények egyik jellemzője, sokkal általánosabb jelenség, mint azt gondolnánk. A következőkben a genetikai mozaikok típusait, keletkezésük módjait tekintjük át. A genetikai mozaikok osztályozásának egy lehetséges módját a 8.2. táblázat mutatja. Mind a valódi genetikai mozaikok, mind a funkcionális mozaikok élete két ivarsejt fúziójával kezdődik. Ezzel szemben a kimerák testét alkotó sejtek több mint két ivarsejtből származnak. A genetikai mozaikosság egyik jellegzetessége, hogy bizonyos típusú mozaikok, mint pl. a nőstény/hím mozaikok különféle mechanizmusok alapján is képződhetnek.

8.2. táblázat. A genetikai mozaikok osztályozása.

Ivar-sejt ¹	A genetikai mozaik típusa		A mozaik képződésének típusa
2	Valódi genetikai mozaikok	Minőségi mozaikok	Mutáció
		Mennyiségi mozaikok	Mitotikus rekombináció
			Kromoszóma-vesztés
	Funkcionális mozaikok		Mitotikus nondisjunkció
>2	Kimerák		Pozíció-effektus-variegáció
			X kromoszóma inaktiváció
			Többszörös megtermékenyülés ²
			Fúziós (aggregációs) kimerák
			Injekciós kimerák
			Sejtcsérés kimerák

¹ ennyi ivarsejtből származnak a genetikai mozaik testét felépítő sejtek.

² a genetikai mozaik testét csak diploid, esetleg diploid és haploid sejtek alkotják.

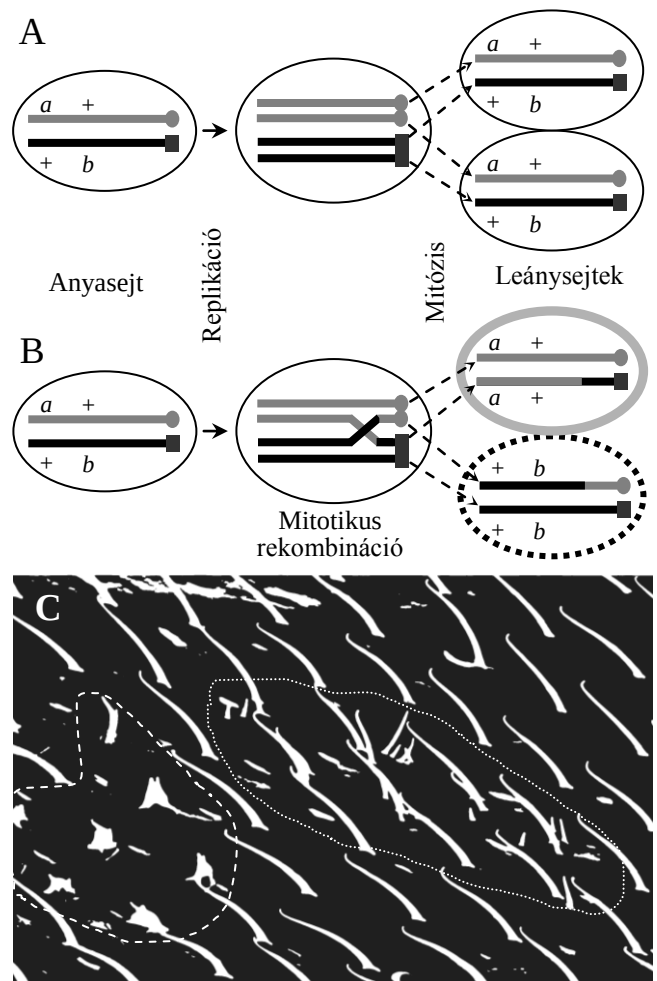
Valódi genetikai mozaikok

1. Minőségi mozaikok

A *minőségi* mozaikokban ugyan a sejtek genetikai állományának mennyisége az élőlény sejtjeiben lényegében azonos, a sejtek információ-tartalma különböző. Alapvetően két mechanizmus alapján képződhetnek: (1) mutációk, illetve (2) mitotikus rekombinációk hatására.

(1) Minőségi mozaikok mutációkból

A fent bemutatott, transzpozonok által indukált genetikai mozaikok példák a valódi genetikai mozaikokra. Nagy általánosságban igaz, hogy a transzpozonnal és a más mutagénnel indukált mozaikfoltok fontos jellegzetessége a szabálytalan méret, alak és elhelyezkedés (8.8. ábra).



8.9. ábra. A mitotikus rekombináció mechanizmusa és következményei. (A) Egy mitózis folyamán két olyan leánysejt képződik, amelyek genotípusa azonos az anyasejtével. (B) Mitotikus rekombinációt követően olyan leánysejtek képződhetnek, amelyek egyike az egyik (*a/a*), másika a másik (*b/b*) mutációra homozigóta. A genetikailag módosult utódsejtek a többiekkel együtt osztódnak, és mutatják az egyik, illetve a másik mutáció fenotípusát, úgynevezett *ikerfolt* képződik. (C) egy ikerfolt muslica szárnyon. Egy szárnysejtből rendszeren csak egy szőrszál fejlődik. Az *a/a* sejtek mindegyike 2-7 szőrszálat képez. A *b/b* sejtek mindegyikéből ugyan csak egyetlen szőrszál képződik, ám azok tönkszerűek.

(2) Minőségi mozaikok mitotikus rekombináció nyomán

Rekombináció, vagyis a homológ kromoszómák kromatidrészeinek cseréje normálisan csak a meiózis során történik. Ritka, de létező jelenség, hogy a mitózis folyamán is bekövetkezik rekombináció a homológ kromoszómák között. Ez olyan sejtek képződéséhez vezethet, amelyek genotípusa eltér a környező sejtektől: a leánysejtek egyike az egyik, másika egy másik recesszív mutációra válhat homozigótává (8.9. B ábra). A genetikailag módosult sejtek átörökíthetik tulajdonságaikat utódsejtjeikre, amelyek osztódása után mozaikfoltok képződnek (8.9. C ábra).

Mitotikus rekombinációk, bár kis gyakorisággal, spontán is történnek. A mutagén/rákkeltő tényezők azonban több nagyságrenddel fokozhatják a mitotikus rekombinációk gyakoriságát. Egy olyan sejtől, amely heterozigóta egy daganatképződést okozó recesszív mutációra, a mitotikus rekombináció miatt olyan sejtek képződhetnek, amelyek homozigóták a mutációra, és belőlük daganat képződése indulhat.

2. Mennyiségi mozaikok

A sejtosztódások során bekövetkező kromoszóma-vesztés vagy mitotikus nondisziunkció révén képződnek az ún. *mennyiségi* (kvantitatív) mozaikok: élőlények, amelyek testét olyan sejtek alkotják, amelyek kromoszómaszáma eltérő. Az XX/X0 és XXX/XX/X0 (Turner-) mozaikok jellegzetes példái a kvantitatív mozaikoknak: az XX/X0 mozaikok az egyik X kromoszóma mitózis során történt elvesztése, az XXX/XX/X0 típusú mozaikok valamelyik X kromoszóma mitotikus nondisziunkcióját követően képződnek (a 0 az X kromoszóma hiányát jelöli).

Drosophilában, ahol az XX kromoszóma készletű sejtek nőiek, az X0-ak hímek, az XX/X0 mozaikok nőtény/hím mozaikok, és gúnandereknek nevezik őket (8.10. ábra). A gúnanderek egyben *valódi hermafroditák* is: olyan élőlények, amelyek testét egyszerre alkotják női és hím sejtek. Az emlősök, így az emberek között is vannak XY/X0 és XYY/XY/X0 hermafrodita mozaikok, akik az Y kromoszóma vesztése, illetve nondisziunkciója hatására képződnek.

A Down-szindróma-mozaikok sejteinek egyik csoportjában két, a másikban három van a 21. kromoszómából (azok a sejtek, amelyekben csak egyetlen 21. kromoszóma van, elpusztulnak). A Down-mozaikok a 21. kromoszóma mitotikus nondisziunkciója



8.10. ábra. Egy *Drosophila* gúnander. A gúnander bal oldala nőtény (XX) és heterozigóta a fehér szemszín (w) és a sárga testszín (y) okozó recesszív mutációkra. A gúnander jobboldala hím (X0), és mutatja az X kromoszómához kapcsolatosan öröklődő w és y mutációk fenotípusát. Az XX/X0 vonal lefutása véletlenszerű.

miatt képződnek. És ugyan mindegyik 21. kromoszómájuk minden génje ép, a normális géndózis felbomlása miatt az érintett sejtekben mégis kialakulhatnak a jellegzetes rendellenességek.

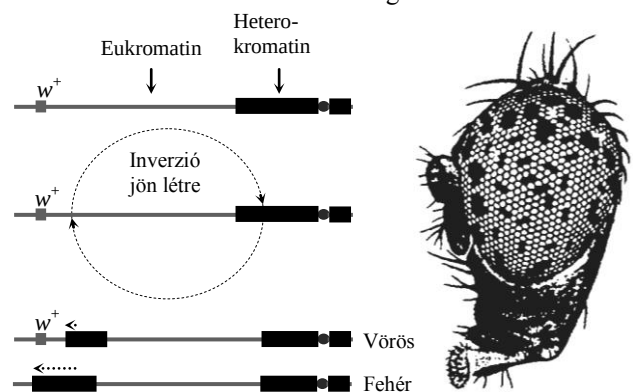
Funkcionális mozaikok

Az eddig említett esetekben mutáció, mitotikus rekombináció, kromoszóma-vesztés vagy mitotikus nondisziunkció hatására alakult ki a mozaikosság. Az *funkcionális mozaikokban* azonban állandó a sejtek örökítő anyagának mennyisége, és genotípusuk is azonos, ezért nem valódi mozaikok. Mégis kialakul egyfajta mozaikosság. Ugyanis a kromatin eltérő állapota miatt másképp fejeződnek ki (másképp funkcionálnak) ugyanazon gének ugyanabban a sejtípusban, így okozva eltérő fenotípust. A funkcionális mozaikosság két fő típusa a következő.

(1) Pozíció-effektus-variegáció (PEV)

Vannak olyan kromoszóma-átrendeződések, például inverziók, amelyek az eukromatinban levő gének közelébe heterokromatint visznek (8.11. ábra). Ha az embrionális fejlődés során egy szervezdemény néhány sejtjében a heterokromatin ráterjed egy génre, azt inaktíválja. A szervezdemény más sejtjeiben a heterokromatinizálódás nem éri el a gént, az aktív maradhat, kifejeződhet. A heterokromatinizálódás irreverzibilis: az egyedfejlődés korai szakaszában inaktívált gén inaktív marad, tulajdonságát átörökíti utódsejtjeire. A nem inaktívált gén ugyanakkor funkcióképes marad. Végeredményben tehát a kifejlett szerv olyan sejtcsoportokból áll, amelyek egyikében a gén aktív, másikában nem, és tipikus variegációs mintázat alakul ki (8.11. ábra).

Miután a variegáció a gén helyétől, pozíciójától függ, a variegáció itt leírt típusát *pozíció-effektus-variegációnak* (PEV) nevezik. A PEV jól ismert jelenség számos eukariótában, az emberben is. A PEV esetében tehát a sejtek genotípusa azonos, de fenotípusa különböző, a PEV ezért funkcionális mozaikosságot okoz.

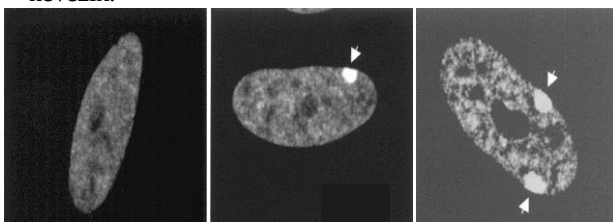


8.11. ábra. Pozíció-effektus-variegáció egy muslica-szemben. Egy inverzió heterokromatint vitt az ép $white^+$ (w^+) gén közelségébe. Ha a szervezdemény valamelyik sejtjében a heterokromatinizálódás nem éri el a w^+ gént, a sejt utódsejtjei vad típusú, téglavörös színű foltot képeznek. Ha a tovaterjedő ($\leftarrow$) heterokromatin eléri, és inaktíválja a w^+ gént, a sejtől és utódsejtjeiből fehér (valójában színtelen) klón képződik. Végeredményben vörös/fehér mozaikosság, variegáció alakul ki.

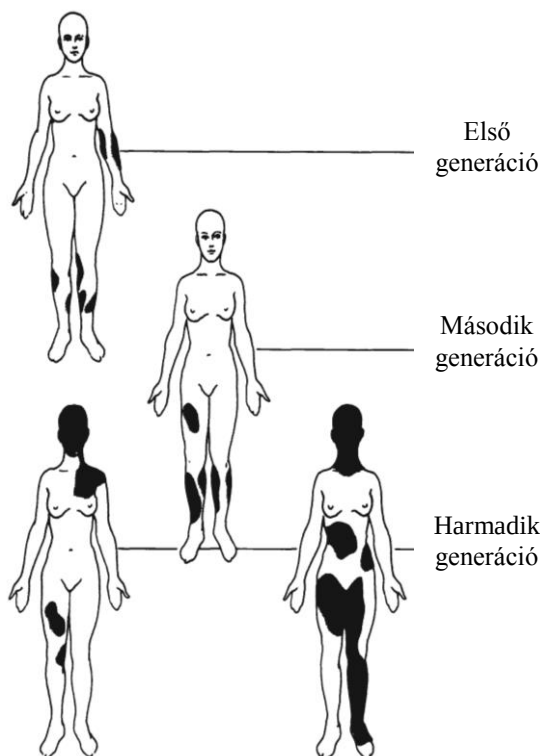
(2) X kromoszóma inaktiváció

A méhlepényes emlősök nőtény (XX) embrióiban az anyai és az apai eredetű X kromoszómák valamelyike (véletlenszerűen) inaktiválódik. Az inaktiválódás során csaknem a teljes X kromoszóma erősen kondenzálódik, heterokromatinizálódik. (Az X kromoszóma nem inaktiválódó rövid szakaszai jelentik a fenotípusban megmutatkozó különbséget a Turner szindrómás XO és az XX genotípusú nők között.) Az inaktiválódott X kromoszóma a sejtmaghártya belső felszínéhez tapad, és mint jellegzetesen festődő test - *Barr-test* - ismerhető fel a mikroszkópban (8.12. ábra).

Az X kromoszóma inaktiváció azonos géntermék-koncentráció viszonyokat biztosít a nő(sténye)k és a hímek sejteiben. Ezt a folyamatot *dóziskompensációnak* nevezik.



8.12. ábra. A Barr-test erősen kondenzálódott X kromoszóma a nők sejtmagjaiban. A Barr-test (nyíl) a sejtmaghártya belső felszínéhez tapad. Sejtenként mindig csak egy X kromoszóma aktív. Az XXX sejtekben két Barr test van (1. kép: férfi; 2. kép: XX nő; 3. kép: XXX nő sejtjének sejtmagja).



8.13. ábra. Az $X^{ad}X^{+}$ embriókban az X^{ad} , illetve az X^{+} kromoszóma inaktivációját követően olyan területek alakulnak ki, amelyeken vannak, illetve nincsenek verejtékmirigyek. Az ábra egy nagymama, a lánya és az egyiptetjű unokái testén mutatja a kétféle bőrfelület eloszlását. Az ábrázolt utódok azért mutatnak mozaikosságot, mert apjuktól ép, de az anyjuktól az X^{ad} kromoszómát örökölték.

Azok a nőtények, amelyek heterozigóták az X kromoszómához kapcsolt mutációkra, variegációt mutathatnak a mutáns fenotípusra. Pl. az *anhidrotikus diszplázia* (*ad*) mutációra heterozigóta (X^{ad}/X^{+}) nők azon testrészein képződnek verejtékmirigyek, (emiat kicsi a bőr elektromos ellenállása), ahol az X^{ad} kromoszóma inaktiválódik, és az X^{+} marad aktív. Más testtájakon viszont nem képződnek verejtékmirigyek (és nagy a bőr elektromos ellenállása) - ott, ahol az X^{ad} kromoszóma aktív, az X^{+} inaktiválódik (8.13. ábra).

Az X kromoszóma inaktiváció legelőször felfedezett – és azóta közismert – példája a macskák bundájának vörös/fekete (vörös/szürke) variegációja. A bunda szürke, fekete vagy vörös színét az X-kromoszómához kapcsoltan öröklődő egyetlen gén különböző alléljai kódolják. A X^vX^f ún. teknőctarka macskák bundája fekete és vörös foltokból áll, attól függően, hogy sejteikben az X^v vagy az X^f kromoszóma inaktiválódott (8.14. ábra). (Az úgynevezett kalikó macskáknak fehér foltok is képződnek egy független, autoszómához kapcsoltan öröklődő domináns mutáció miatt.)



8.14. ábra. A kalikó macskák bundájának fekete/vörös foltossága az X kromoszóma inaktiváció következtében alakul ki, és példa a funkcionális mozaikosságra. Ahány macska, annyiféle a színek eloszlása bundájukon!

Az X kromoszóma inaktiváció hatására kialakuló különböző fenotípusú foltok vizsgálata alapján fontos megállapításokat lehet tenni a jelenséggel kapcsolatban.

(1) Mivel a különböző színű foltok egyaránt elég nagyok, arra lehet következtetni, hogy az X kromoszóma inaktiváció az *embriogenezis korai szakaszában* következik be.

(2) Mivel a teknőctarka macskák bundájában vörös sejtek nem fognak közre feketét (és fordítva), megállapítható, hogy az X kromoszóma inaktiváció *irreverzibilis*.

(3) Mivel a különböző színű területek eloszlása véletlenszerű, nyilvánvaló, hogy az X kromoszóma inaktiváció is *véletlenszerű folyamat* (lásd még 8.13. ábra).

Kimérák

Mind a valódi genetikai, mind a funkcionális mozaikok testét olyan sejtek alkotják, amelyek két ivarsejt fúziója és a létrejött diploid sejt osztódása után képződtek. A kimérák ezzel szemben olyan genetikai mozaikok, amelyek testének kialakításában több mint két ivarsejt genetikai állománya vett részt. A kimérák testét alkotó sejtek többféle folyamat során jöhetnek létre (8.2. táblázat).

(1) Kimérák többszörös megtermékenyülésből

A viszonylag gyakori hermafrodita (günander) méhek, darazsak vagy hangyák valójában diploid/haploid mozaikok. Azért jönnek létre, mert esetükben a nemet meghatározza, hogy diploid vagy haploid az állat. A diploidok nőtények, a haploidok pedig hímek lesznek. Ha *többszörös megtermékenyülés* (polispermia) történik, akkor az egyik spermium megtermékenyíti a petesejt magját, és az ebből fejlődő sejtek diploidok, azaz női jellegűek lesznek. Azonban a másik spermium is képes lesz osztódásra, belőle haploid (hím) sejtek képződnek (8.15. ábra).



8.15. ábra. Egy diploid/haploid darázs mozaik. A mozaik baloldala nőtény (szárnyatlan, rövid csáp, világos testszín), és diploid sejtek alkotják. A mozaik jobb oldala hím (van szárny, hosszú a csáp és sötét testszín), és haploid sejtek alkotják.

(2) Fúziós kimérák

A fúziós kimérák spontán képződnek embriók egyé olvadásával. Ha emellett az egyik embrió női (XX) és a másik hím (XY), akkor XX/XY nőtény/hím mozaikok, azaz szintén valódi hermafroditák keletkezhetnek (8.16. ábra). Ismertek olyan fúziós kimérák is, amelyek két XX (vagy két XY) embrió összeolvadása után képződtek – ezek természetesen nem lesznek hermafroditák. Az XX/XX és az XY/XY kimérákat általában a bizonytalan vércsoportjuk alapján szokták felismerni, olykor a szokatlan bőrpigmentáció miatt (8.17. ábra).



8.16. ábra. Egy hermafroditát ábrázoló antik szobor rajza. A fejlődő ivarszerv is kétféle (XX és XY) sejtől alakult ki.



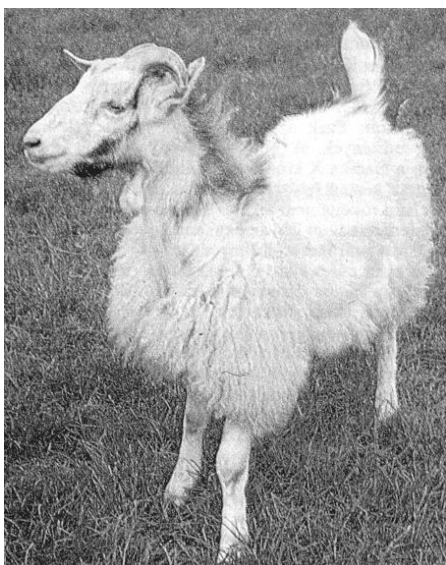
8.17. ábra. Egy XY/XY fúziós kiméra férfi. Bőrének foltossága alapján derült fény kiméra jellegére.

(3) Aggregációs kimérák

Az ún. *aggregációs* kimérák emberi tevékenység eredményeképpen, embriók fuzionáltatásával képződnek. Születtek már olyan kiméra egerek, amelyek három embrió egyesítéséből származtak, azaz ezeknek a kiméra egereknek hat szülője volt (8.18. ábra). Sőt, már olyan kimérákat is készítettek, amelyek birka és kecske embriók egyesítése nyomán képződtek (8.19. ábra).



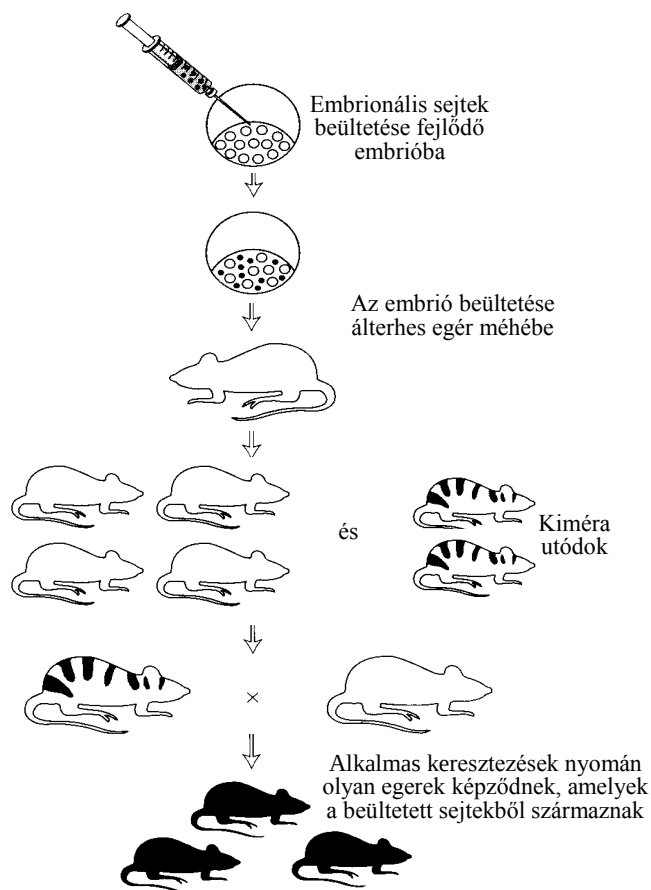
8.18. ábra. Egér aggregációs kiméra, amely egy-egy szürke, fehér és fekete színű egértörzsből származó embrió aggregációja nyomán képződött.



8.19. ábra. Kecske/birka aggregációs kiméra.

(4) Injekciós kimérák

Az *injekciós* kimérákat úgy készítik, hogy blasztocisza stádiumú embriókba sejtenyészetből származó, embrionális jellegű sejteket ültetnek (8.20. ábra). Ezt a módszert alkalmazzák például transzgénikus egerek létrehozására, amelyek „segítségével” az emlősökben, azaz az emberben is működő folyamatokat lehet kutatni, modellezni (erről a későbbi előadások során még lesz szó)



8.20. ábra. Injekciós kimérák készítése.

(5) Sejtcsérés kimérák

Bennük *anyai eredetű sejtek integrálódtak* a fejlődő embrió sejtei közé, majd továbbélnek, funkcionálnak az utód élete során. A folyamat fordítva is megtörténik: az anya szervezetében élnek, és kimutathatók az utód sejtei, jóval a születés után is.

ÖSSZEFOGLALÁS

A transzpozonok olyan mobilis DNS-szekvenciák, amelyek sokféle szerepet játszanak az élőlények életében: mutációk indukciójával és a DNS szekvenciák átrendezésével fokozzák a genetikai variabilitást, az élőlények sokféleségét, alkalmazkodóképességét a változó környezeti feltételekhez. Mivel a transzpozonok "összegyűjtögetik" az ún. rezisztencia géneket és segítik elterjedésüket, nagymértékben rontják az antibiotikumok használhatóságát a gyógyászatban.

A transzpozonok, csakúgy, mint az egyéb mutagének, mutációkat okozhatnak a testi sejtek egyikében-másikában, variegáció alakulhat ki, a genetikai mozaikosság egyik formája.

Másfajta genetikai mozaikok is képződhetnek, ha a genetikai anyag minősége, mennyisége vagy funkciója eltérő az élőlény testét alkotó sejtekben, és a különbség a fenotípusban is megnyilvánul. A genetikai mozaikosság természetének ismeretében számos érdekes biológiai jelenség alapjait érthetjük meg.