

# Miről mesélnek a kromoszómatorések?

Beszélgetés Székvölgyi Lóránt molekuláris biológussal

*Élesztősejtek kromoszómatoréseit vizsgálva debreceni kutatók kimutatták, hogy az ivarsejtek képződésében is alapvető szerepet játszó kromoszómatorések egy bizonyos jel jelenlétében következnek be, s hogy a kromoszómát elvágó molekulát egy fehérje szállítja a törés helyszínére. Felfedezésüket, melynek része az a biotechnológiai módszer is, amivel a törésekért felelős molekulákat a kromoszóma tetszőleges pontjához tudják szállítani, a Science című folyóiratban is közzé tették. A női meddőség gyógyításában, a rákterápiában és a kedvező genetikai tulajdonságú haszonnövények kifejlesztésében egyaránt előrelépéssel kecsegtető kutatásokat Székvölgyi Lóránt a Debreceni Egyetem Molekuláris Medicina Kutatóközpontjában folytatja. AZ MTA-DE Lendület Genomszerkezet és Rekombináció kutatócsoportban elért legújabb eredményeiről frissen felállított laboratóriumában beszélgettünk.*

– Pár éve csak annak, hogy hazatért Franciaországból, a Curie Intézetből. Hogyan, milyen forrásokból sikerült létrehozni laboratóriumát?

– Itthon a kutatók számára óriási kihívás, hogy programjaik finanszírozásához szinte folyamatosan pályázatokot kell írniuk. Aki készített már ilyet, tudja, mit jelent egy megalapozott és a szakmai zsűri szemében minden szempontból hiteles kutatási tervet letenni az asztalra. Szükség van például számos előzetes eredményre, megfelelő műszerezettségre és kiváló munkatársakra, amely hihetővé teszi, hogy a team képes a kutatási tervet megvalósítani. Amikor visszatértem Franciaországból, nem volt anyagi forrásom a kutatásaimhoz, így az első dolog az volt, hogy különféle helyekre pályáztam. Nyertem egyebek mellett junior OTKA pályázatot, Magyar Zoltán posztdoktori ösztöndíjat, és egy európai uniós karrierintegrációs pályázatot, amelyek nagyban segítettek az indulásban. E forrásokból ugyan nem tudtam saját kutatócsoportot alapítani, de olyan problémánk nem volt, hogy ne tudjunk vegyszereket és kisebb műszereket beszerezni.

Az igazi változást a Magyar Tudományos Akadémia Lendület pályázatának az elnyerése teremtette meg számomra 2015-ben. „Lendület” kutatónak lenni óriási megtiszteltetés, és egyben óriási felelősség, mert munkánkat fokozott figyelemmel kíséri a szakma és a sajtó is. A támogatás mértéke – amely az én esetemben 225 millió forint öt éves futamidőre – kellő erőt és integritást biztosít a kutatócsoportnak, hogy nemzet-



**„Lendületes kutatónak lenni óriási megtiszteltetés, és egyben óriási felelősség, mert munkánkat fokozott figyelemmel kíséri a szakma és a sajtó is”**

közi szinten is elismert vezető műhelyé válhassunk. Kutatási programom a tudományos pályázatok legszigorúbb szűrőjének számító Európai Kutatási Tanács (ERC) „A” minősítését kapta meg, amiből úgy gondolom, hogy a témaválasztás megfelelő volt.

Szerencsésnek mondhatom magam azért is, mert gyorsan megtaláltam a megfelelő kollégákat és hallgatókat. Jelenleg tízen vagyunk a csoportban, közülük ketten elméleti (biomatematikus, bioinformatikus) szakemberek, ami azért nagyon fontos, mert egy adott ponttól kezdve az adatanalízis és az

analízisek analízise (metaanalízis) meghatározza a kísérleteink sebességét. A többi munkatársam klasszikus „pipettázós” kutató, akik laboratóriumban dolgoznak, illetve van még egy ügyvivő-szakértő munkatárs is, aki rengeteg adminisztratív terhet vesz le a vállamról. A szakmai környezet is rendkívül stimuláló a Debreceni Egyetemen, hiszen a csoport a Fésűs László akadémikus által vezetett Molekuláris Medicina Kutatóközponthoz tartozik, egyetemi státuszunkat tekintve pedig jómagam és PhD-hallgatóim a nagy múltú Molekuláris Biológia és Biokémia Intézetéhez (BMBI) kötődünk, ahol két másik Lendület kutatócsoport is működik. Az egyik Fuxreiter Mónikáé, akinek „bolyhos” fehérjéjével kapcsolatos kutatásai szintén jelentős eredményeket ígérnek, illetve Nagy Lászlóé, aki az immungenomika területén tett igen jelentős felfedezéseket. De minden szempontból optimális számunkra laboratóriumom legszűkebb közege, a Genomi Medicina és Bioinformatikai Szolgáltató Központ, amely szintén a BMBI része.

– Kutatócsoportjuk milyen kérdésekre keresi a választ?

– Transzgenerációs epigenetikával és kromoszómatorésekkel foglalkozunk. Úgy gondolom, mindegyik kifejezés egy kis magyarázatra szorul. Kezdjük az epigenetikával. A szóösszetételben az „epi” előtag arra utal, hogy a DNS-molekulához kapcsolódva jól meghatározott pontokon metiláció, acetiláció, foszforiláció stb. van, de egy kicsi RNS-molekula is megjelenhet, ami

a DNS bázissorrendjén felül is hordoz információt. Ezek az epigenetikai jelek a sejtosztódás során öröklődhetnek. Tágabb értelemben epigenetikai öröklődésnek nevezik a szerzett tulajdonságok továbbadását a testi sejtek osztódásakor (mitóziskor), de szigorúan véve az epigenetikai öröklődés mindig leszármazási úton történik.

A transzgeneráció kifejezés pedig generációkon átívelő öröklődést jelent, azt, ahogy a testi sejtekben megjelenő epigenetikai jelek az ivarsejtképződés (meiózis) során valahogyan bejutnak a csírasejtekbe, majd a tulajdonságok az utódokban megjelennek, méghozzá generációkon keresztül. Ez a mechanizmus ellentmond az ún. Weismann-korlátnak, amely kimondja, hogy az örökletes információ a csíravonal sejtjei felől a testi sejtek felé mozoghat, de visszafelé nem. August Weismann híres kísérletében öt generáción át levágta a kísérleti egerek farkát, azonban az újszülöttek továbbra is teljes hosszúságú farkokkal születtek. Ezzel megcáfolta a szerzett tulajdonságok örökölhetőségét, amelyen Jean-Baptiste Lamarck fejlődésemélete alapult. Manapság azonban egyre több a kísérletes bizonyíték arra, hogy a szerzett tulajdonságok egy része mégiscsak öröklődik (például bizonyos viselkedési mintázatok, egyes vírusokkal szembeni védetség, illetve alpanyagcserét érintő változások tekintetében).

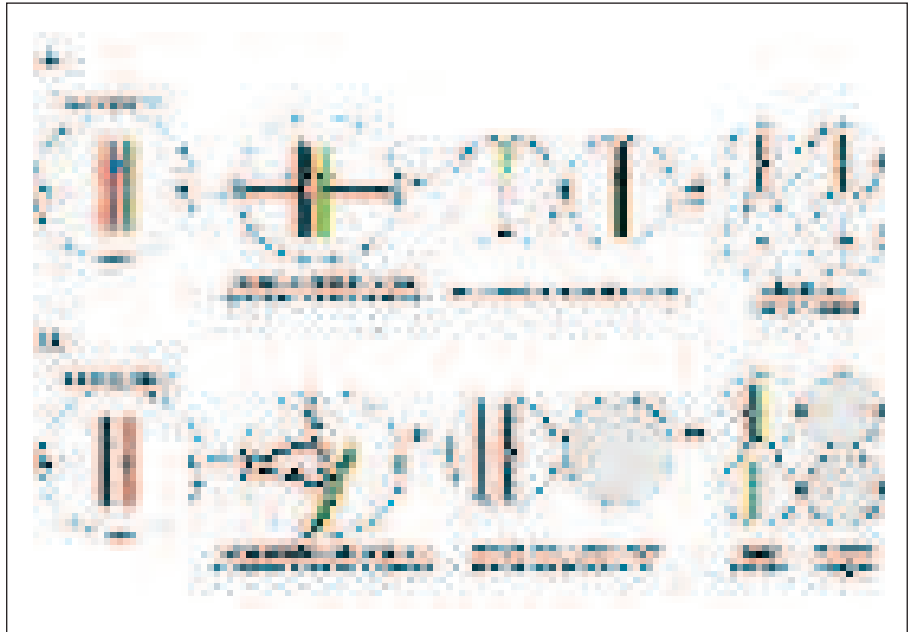
A kromoszómatörések pedig azt jelentik, hogy sejtjeinek örökítő anyagában valamilyen módosulás (pl. mutáció) hatására egyszálú vagy duplaszálú törések jelennek meg bizonyos régiókban, ami a DNS-molekulák törésén kívül egyes gének kiesését (delécióját) is eredményezheti.

– *A kromoszómatörések kutatása során több felfedezést is tettek. Összefoglalná ezeket?*

– A kromoszómatörésekre általában kóros állapotként gondolunk, részben jogosan, hiszen rontják a génkészlet stabilitását, ami például a rosszindulatú sejteknek is jellemzője. Az utóbbi évek kutatásai azonban számos olyan folyamatot tártak fel, amelyek programozott DNS-törések létrejötte nélkül nem játszódhatnak le. Ilyen a szülői kromoszómák közötti génkicserélődés, az ún. „crossover” folyamata, amelynek alapvető szerepe van a biológiai sokféleség és az ivarsejtek kialakulásában, vagy a DNS-molekula károsodásainak a javításában.

Az ivarsejtek osztódásakor a DNS-t egy nukleáz, az ún. Spo11-enzim (komplex) vágja el. Ez nagyon fontos, evolúciósan konzervált enzim, ami már az élesztőben is megvan, emberben viszont csak a herében és a petefészkekben mű-

Az epigenetikai jelet kromoszómára író fehérjekomplexnek (COMPASS hisztonmódosító komplexnek) nyolc alegysége van. Ezek között vannak olyanok, amelyek az egész komplex stabilitásáért felelősek. Ha ezeket elrontjuk,



**A meiózis folyamata. Az apai és anyai homológ kromoszómákon programozott DNS-törések indítják el a crossover (kékkel) és szinaptonémális komplex (rózsaszínnel) képződésének folyamatát. A genetikai szinapszis, vagyis a homológ kromoszómák fizikai kapcsolata ahhoz szükséges, hogy a homológok ellenkező oldali centroszómáktól kapjanak húzórostokat az első osztódás során (MI). A folyamat végeredményeként rekombináns, haploid ivarsejtek keletkeznek. DNS-törések hiányában nincs rekombináció és szinaptonémális komplex, és statisztikailag nagy arányban azonos oldali centroszómától kapnak húzórostokat a kromoszómák. A folyamat végeredménye, hogy a homológ kromoszómák nem válnak szét (nondiszjunkció) az első osztódás (MI) során, melynek genetikai következménye az, hogy aneuploid ivarsejtek keletkeznek**

kodik, de ugyanaz a szerepe, mint az alacsonyabb rendű szervezetekben. Kutatócsoportunk azt mutatta ki, hogy a DNS-törésre „utasító” epigenetikai jelet egy fehérjekomplex írja rá a kromoszómára, méghozzá úgy, hogy a komplex egyik tagja, amit Spp1-nek nevezünk, fehérje-fehérje kölcsönhatásba lép a Spo11-enzim egy tagjával, amit Mer2-nek nevezünk. Ezáltal a kromoszómán belül hid keletkezik a DNS-re írt epigenetikai jel és a Mer2 között, amelynek eredménye egy duplaszálú DNS-törés. A másik fontos megállapításunk, hogy a vizsgált epigenetikai jel és a DNS-törés között a statisztikai összefüggésen túl ok-okozati kapcsolat van. Tehát nemcsak azt tudtuk bizonyítani, hogy a kromoszóma egy adott pontján ott van-e vagy nincs a módosulás, hanem azt is, hogy éppen azért van ott a jel, hogy létrejöjjön a DNS-törés. És megfordítva: az epigenetikai jel hiányában a kromoszómák egyáltalán nem törtek el.

vagy destabilizáljuk, egyszerűen szétesik a komplex. A Set1 a katalitikus alegység, vagyis az író, ami ráírja a jelet a kromoszómára. Ebből azt gondolná az ember, hogy bizonyosan az író egység a legfontosabb, de kiderült, hogy nem. A kulcsszereplő az Spp1 alegység, ezért most erre az izgalmas kis alegységre fókuszálunk.

– *Mit sikerült eddig kideríteni róla?*

– Tudjuk, hogy olvasó egység, bizonyos DNS-módosításokhoz fizikailag hozzá tud kötődni, hogy kiolvassa azokat. Emellett azt sejtjük róla, hogy a módosítások között zajló „párbeszédben” is szerepe van. Kutatásunk egyik vonala arra irányul, hogy megértsük, milyen párbeszéd van a módosított oldalláncok között a homológ DNS-szakaszok közötti genetikai anyag kicserélődésében (rekombinációban), és ebben milyen szerepe van az Spp1-nek. Úgy

sejtjük, hogy a H3-as hiszton arginin2 metilációja és a 4-es lizin metilációja között van valamilyen funkcionális kapcsolat. Talán ennek a megértéséhez az Spp1 a kulcs.

– *Mi a kapcsolat a DNS-törések és a transzgenerációs epigenetika között?*

– Arra a kérdésre keressük a választ, hogy a kromoszómák milyen térbeli mintázatok szerint működnek bizonyos alapvető sejtjes folyamatokat, mint például a programozott DNS-törések és a rekombináció. A DNS-törések a DNS-ből és fehérjéből álló kromatin háromdimenziós térbeli szerkezetén belül történnek. Modern genomikai módszerekkel meghatározuk a töréspontok pozícióját, és ezzel párhuzamosan mérjük több millió ún. marker DNS-szakasz térbeli közelségét, amely a teljes genomot lefedi. A meghatározott töréspontok és a térbeli távolságok molekuláris mennyiségi jelek, amelyek genetikai vizsgálatára lehetőség van sokgenerációs családfák analízisével. Fő kérdésünk, hogy vajon a feltárt térbeli DNS-kölcsönhatási mintázatok átörökíthetőek-e az utódgenerációra, és ha igen, akkor milyen genetikai vagy epigenetikai mechanizmus szerint? Ezt a kutatási területet a szakzsargonban „vadi új genetikának” is hívják, mivel a klasszikus és molekuláris genetikai megközelítések mellett magában foglalja a genomika, a polimer fizika, a matematika és a bioinformatika eszköztárát is.

– *Miért éppen az élesztőn végezték, illetve végzik a vizsgálatukat?*

– Kísérleteink többségét valóban pék-élesztő-sejteken végezzük, de emberi sejtekkel és sejtvonalakkal is dolgozunk. Az élesztő egy modellszervezet, viszonylag könnyű vele genetikai kísérleteket végezni, ugyanakkor megvan benne a legtöbb olyan gén, ami mind szerepet játszik az általunk vizsgált folyamatokban. Például az élesztő spóráképződése során leírt összefüggések hasznos információkkal szolgálhatnak számunkra az emberi ivarsejtek képződésének folyamatával kapcsolatban, hiszen az ivarsejtek osztódása során a kromoszómák eltörnek, s e törések teszik alkalmassá a kromoszómákat arra, hogy rekombinációs folyamatokban vegyenek részt, amelyben DNS-szakaszok cserélődnek ki egymással. Ezeknek az ún. crossovereknek két fontos élettani szerepe van. Az egyik mechanikai jellegű: az apai és anyai homológ kromoszómák fizikai kapcsolatának, tehát a törések révén történő összekapcsolódásának, összekapcsolódásának meg kell történnie ah-

hoz, hogy az ivarsejtképzés – amely egy számfelvező, genomredukciós folyamat – végbemenjen, és a keletkező csírasejtek életképesek legyenek. A másik szerep genetikai szempontból fontos, mivel a kromoszóma egy adott helyén elhelyezkedő gén variációinak (alléleknek) kombinálódniuk kell egymással, hogy az utódok az adott környezetben életképesebbek legyenek. Tehát maga a DNS-törés és a törés következménye, a rekombináció a populációk szintjén ahhoz szükséges, hogy nagyobb legyen a populáció rátermettsége, alkalmazkodó képessége. Egy olyan populáció, amely genetikailag homogén, beltenyészett, nem tud megfelelően alkalmazkodni a megváltozott környezethez. Ezzel szemben, egy heterogén (polimorf) populáció versenyelőnyt élvez, életképesebb, és éppen genetikai sokszínűsége az, ami képessé teszi arra, hogy a legkülönbébb környezeti kihívások között is túléljen. Vagyis a folyamat genetikai jelentősége a sokszínűség megteremtése, ami a rekombináción alapul, a rekombinációt pedig a DNS-törések teszik lehetővé.

– *Milyen módszereket alkalmaznak a crossoverek vizsgálatára?*

– A töréseket, illetve a homológ kromoszómaszakaszok fizikai cseréjét szintén genomikai megközelítésekkel vizsgáljuk különféle mutáns hátterekben. Hogy ezt megértsük, előbb érintenünk kell a rekombináció-térképezés klasszikus vizsgálmódszereit, amelyek elve a következő: ha tudjuk, hol vannak a DNS-törések, akkor a törések következményét, vagyis a rekombinációt úgy tudjuk vizsgálni, hogy berakunk két jelölést (markert) a törés közvetlen környezetébe. A marker lehet két antibiotikum-rezisztencia gén, de lehet bármilyen más molekula is, amelyet detektálni és követni tudunk. Ha a két kromoszómaszakasz tényleg kicserélődik egymással, akkor a markerek is helyet cserélnek, amelyből rekombinációs gyakoriságot tudunk számolni. Ezzel a módszerrel azonban csupán egy adott szakaszt lehet vizsgálni. A teljes genom vizsgálatához több tízezer markerre van szükségünk, amelyek elég sűrűn helyezkednek el ahhoz, hogy azok fázisát a meiózis során nyomon követve feltérképezhesük az összes rekombinációs eseményt. Mi éppen ilyen polimorf törzsekkel dolgozunk, amelyek DNS-e 99,9%-ban azonos egymással és a szülők között nincs reproduktív izoláció, tehát tudnak utódokat létrehozni egymással, viszont a kromoszómáik között megfigyelhető 0,1%-os különbséget fizikai

markereként használva, a DNS-szakaszok helycseréje a teljes genomban feltérképezhető. Előzetes vizsgálatokkal kb. 52 000 egynukleotidás polimorfizmust (SNP) és inzerciót/deléción (INDEL) variánsot azonosítottunk az általunk használt szülői törzsekben, amelyek eloszlása egyenletes és elégedően sűrű a rekombinációs események meghatározásához, de nem annyira sűrű, hogy a markerek fizikailag akadályozzák a crossoverek létrejöttét. Vagyis sűrűségük és elhelyezkedésük éppen optimális.

Kísérleteink során mindkét szülőben kiütjük a kromoszómatörésben kulcsszerepet játszó módosító enzimkomplexnek mind a nyolc alegységét, keresztjezzük őket, és meiózissal utódokat hozunk létre, majd a nagyszámú utód DNS-ét megszekvenáljuk. A mutánsok rekombinációs mintázatát a kontrollsejtekéhez hasonlítva kielemezzük a rekombinációs molekulák különféle tulajdonságait, például azt, hogy milyen hosszúak a crossoverek, van-e közöttük interferencia stb. Mindezzel azt kívánjuk kideríteni, hogy a különféle módosításoknak milyen direkt hatása van a rekombinációra. Hiszen, ahogyan már megállapítottuk, valójában nem a törés a lényeg, hanem a rekombináció. Ez az egyik irány. A másik pedig az, hogy vajon mi különbözteti meg a DNS-töréseket és a rekombinációt a patológiáktól? Azt tapasztaltuk, hogy ha mutációval inaktíváljuk a fehérjekomplex összes alegységét, akkor – a várakozásoknak megfelelően – jelentősen csökken a törések száma és a rekombináció gyakorisága. Ám meglepő módon, nagyon kis számban ugyan, de keletkeznek ez után is törések más helyeken. A kérdés az, hogy ezek a törések hasonlóak-e a normális körülmények között megfigyelhető törésekhez, és ugyanazt eredményezik-e, ugyanazok a fiziológiás folyamatok jönnek-e létre általuk, mint ha a kulcsfontosságú enzimkomplexet nem iktattuk volna ki. Vagy pedig ezek patológiás törések, egészen más élettani következményekkel. Jelenleg azt gondoljuk, hogy ez valamennyire fajfüggő. Az egérben és emberben például Prdm9 az a hisztonmódosító komplex, ami kulcsszerepet játszik a törések létrejöttében. Amikor egérben ezt kiütötték, akkor azt tapasztalták, hogy életképes egerek jöttek ugyan létre, de teljes mértékben infertilisek, vagyis meddőek voltak, mivel a törések nem vettek részt rekombinációs folyamatokban. Kimondható tehát, hogy Prdm9 nélkül egérben – és valószínűleg emberben is – nem fejlődnek egészséges ivarsejtek. Az élesztő



esetében viszont azt tapasztaltuk, hogy hiába rontottuk el a hisztonmódosító komplexüket, ez semmilyen hatással nem volt az utódok szaporodási képességére.

Mindezek mögött nagy valószínűséggel az húzódik meg, hogy az emberi ivarsejt, ami differenciált sejt, és az emberi kromoszómák szerkezete és a genomja sokkal komplexebb, mint az élesztőé, és ami komplexebb, azt bizonyos értelemben sokkal könnyebb elrontani.

– *Az idősebb anyák magzatainál nagyobb genetikai kockázattal kell számolni, jelentősen megnő például annak az esélye, hogy a gyermek Dawn-szindrómával születik. Lehetséges-e olyan kimenete az Önök rekombinációval kapcsolatos kutatásainak, aminek segítségével ez a kockázat a jövőben csökkenthető lesz?*

– A megtermékenyítés során két ivarsejt találkozik, és ennek eredményeként egy dupla kromoszómakészlettel rendelkező, ún. diploid egyed születik. Az ivarsejtképzés ennek pont az ellenkezője, az ősvarsejt apai és anyai, vagyis dupla kromoszómakészletéből genomredukcióval egyszeres, vagyis haploid kromoszómakészlet keletkezik. A férfiak esetében ez a folyamat a pubertás során indul, a nőknél viszont, már az embriogenezis nagyon korai szakaszában elindul. Azonban a születés előtt egy ponton, meghozzá a kromoszómatörések utáni ponton megáll, és majd csak a menstruációs ciklus beindulásakor folytatódik. Ettől kezdve egészen a menopauzáig mindig akkor történik folytatás, amikor egy pete megéri és ovulációra kerül. Ez pedig azt jelenti, hogy a magzati kor óta törött kromoszómák akár 45–50 évig is ebben az állapotban vannak és ez idő alatt a kromoszómák között kialakult fizikai kapcsolatok meggyengülnek vagy elromlanak. Ezért van az, hogy a 33–35 év feletti anyáknál már exponenciálisan megnő az olyan kromoszóma-rendellenességek gyakorisága az utódokban, mint amilyen a Down-kór. Ha egy nőben egy pete például 40 éves kor felett termékenyül meg, ez azt jelenti, hogy előtte az éretlen petesejt 40 évig volt olyan állapotban, amikor DNS-törések és éretlen crossoverek voltak benne. Azt mondhatjuk tehát, hogy a DNS-törések helyének, létrejöttük mechanizmusának megismerése valóban komoly orvosi jelentőségű. **Ha ezeket megértjük, megértjük a női meddőség sejtbiológiai alapjait, és a későbbiekben képesek lehetünk befolyásolni azt. Képesek lehetünk arra, hogy kiterjesszük a női termékenységi ciklust s ezzel párhuzamosan csökkentjük a kromoszóma-rendellenességgel**

születő gyermekek számát. Az tényként kezelhető, hogy eredményeink alapján már most meg tudjuk érteni a női meddőség elvi alapjait. Sokszor ugyanis az a probléma, hogy nincsenek DNS-törések, és így nincs rekombináció sem. Ha sérülnek, vagy mutációt szenvednek azok az enzimek, amelyek közvetlenül létrehozzák a törést – ilyen például, a Spo11, illetve az a mintegy száz alapgén, ami az ember esetében közvetlenül felelős a törések létrejöttéért, akkor ennek meddőség lehet a genetikai következménye.

– *Említette, hogy a kromoszómatörés folyamata evolúciósan konzervatív, vagyis, állatban és növényben a folyamat hasonló. Alkalmas lehet-e az Önök módszere arra, hogy haszonnövények genetikai tulajdonságait javítsák a segítségével?*

– Az étkezésre, takarmányozásra termesztett növények esetében nagyon fontos, hogy a kedvező genotípusú, kedvező tulajdonságú növényeket keresztezzük egymással, mert így tehetünk szert még előnyösebb jellegekre. Erre töreksenek a klasszikus növény-, és állatnevelésben is. Ám ott a természetre hagyatkoznak, ami azt jelenti, hogy azon a kromoszómális területen, ahol eredendően nagy a rekombinációs gyakoriság, valós esély van a kedvező tulajdonságok kombinálódására egy utódban.

Olyan „hideg” genomi területeken azonban, ahol ez a szám 0, vagy 0-hoz közelít, ott gyakorlatilag nem történik meg az allélek (adott tulajdonságokat képviselő gének változatai) keveredése. Ezzel szemben a mi módszerünk, amely a célzott rekombináción alapul, feltöri a haplotípust (a fenotípusnak az a része, amelyet egy kromoszómán elhelyezkedő, szorosan kapcsolt gének határoznak meg) a rekombinációs sivatagokban és jelentősen megnöveli az esélyét a kedvező allélek egy egyedbe történő bekerülésének és feldúsításának. Ez azért lehetséges, mert olyan kromoszómaszakaszokhoz is el tudjuk juttatni a DNS-indukáló jelet, illetve a törést végrehajtó Spo11-et, ahol egyébként nem történnek törések és rekombináció. Így el lehet érni, hogy olyan kromoszómaszakaszok alléljai is kombinálódjanak egymással, ami a természetben szinte soha nem történik meg. Persze ez egyelőre elvi lehetőség, az eljárás alkalmazhatóságának számos technológiai, jogi és erkölcsi akadály van.

– *A világon a második leggyakoribb haláloka a rák. Lát-e esélyt arra, hogy módszerük ezen a területen is előrelépést hozzon?*

– A rákos folyamatra a genom instabilitása a jellemző, vagyis az, hogy törés-rekombinációs ciklusok történnek kontrollálatlanul, amely **tönkreteszi a kromoszómák szerkezetét, felborítja a gének működését és a sejtosztódási ciklust. Tehát, ha a rákos szövetekbe célzottan tudnánk bejuttatni a rekombinációt beindító konstrukciót, amely még jobban meghajtaná a DNS-törés-rekombinációs ciklust, akkor lenne esélye a tumoros sejtek elpusztításának. De ezek sajnos egyelőre spekulációk. Jelenleg ott tartunk, hogy a molekuláris mechanizmust megértettük, tudjuk, hogy bizonyos hisztonmódosításoknak okozati szerepe van a folyamat lejtárszódásában, és megtaláltunk két fehérjét, aminek a kölcsönhatása elengedhetetlen a meiotikus rekombináció elindításához. Hangsúlyoznom kell, hogy kutatócsoportunk felfedező alaputatást végez egy modellszervezetben, és ahogyan az alaputatásoknak általában, a miénknek sincs közvetlenül alkalmazható gyakorlati jelentősége vagy orvosi használata. **Módszerünk klinikai alkalmazása jelenleg nem reális, pusztán egy elvi lehetőség.****

Viszont nem szabad elfelejtenünk, hogy az alaputatás talán matematikailag a lassú lecsengésű valószínűségi eloszlásokhoz hasonlatos, amelyek esetén a várható megtérülés a végtelenhez (!) tart. (Ezt az elképesztő jelenséget Eric Lander, amerikai elnöki tudományos főtanácsadó Csodagyárnak nevezte el.) Az alaputatás tehát csodákat teremthet, de működése felidéri a gyárakat, mivel a „csoda” ez esetben jól reprodukálható.

Az interjút készítette:  
DOMBI MARGIT

## Irodalom

- Waddington, C.H. Genetic assimilation of an acquired character. *Evolution* 7, 118–126 (1953)
- Lim, J. P. & Brunet, A. Bridging the transgenerational gap with epigenetic memory. *Trends Genet.* 29, 176–86 (2013).
- Acquaviva, L & Szekvolgyi, L *et al.* The COMPASS subunit Spp1 links histone methylation to initiation of meiotic recombination. *Science* 339, 215–218 (2013).
- Szekvolgyi L, Ohta K, Nicolas A. Initiation of Meiotic Homologous Recombination: Flexibility, Impact of Histone modifications, and chromatin remodelling. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 7, 447–462 (2015).
- Brick, K., Smagulova, F., Khil, P., Camerini-Otero, R. D. & Petukhova, G. V. Genetic recombination is directed away from functional genomic elements in mice. *Nature* 485, 642–5 (2012).
- [https://www.msri.org/system/cms/files/132/files/original/Lander-Case\\_for\\_Research.pdf](https://www.msri.org/system/cms/files/132/files/original/Lander-Case_for_Research.pdf)