

## HOSSZÚ NEM-KÓDOLÓ RNS-EK KÖZPONTI IDEGRENSZERI KÓRKÉPEKBEN

SZTE Eötvös Loránd Kollégium

A nemrég lezárult Humán Genom Projekt alighanem legmeghökkenőbb eredménye volt, amikor kiderült, hogy a korábbi feltevésekkel ellentétben genetikai állományunk mindössze 1–2%-a íródik át fehérjévé. Egy másik, nem kevésbé érdekfeszítő felfedezés, hogy a genom legalább feléről különböző RNS-féleségek képződnek és ezeknek mindössze töredékét képezik a már eddig is ismert messenger (hírvivő)-, transzfer- és riboszomális RNS-ek [1]. Az elmúlt évek kutatásainak köszönhetően a szabályozási funkciót betöltő kisebb méretű RNS-ek (mikro- és antiszenz-RNS-ek, piwi RNS-ek) mellett olyan új ribonukleotid családot írtak le, amelyek jóval nagyobb méretűek, akár több száz, több ezer bázispár nagyságúak is lehetnek. Pontos funkciójuk ugyan még kevésbé ismert, de nagy valószínűséggel fontos szerepet tölthetnek be az eukarióta génexpresszió szabályozásában.

Hosszú nem-kódoló RNS-ként tehát olyan 200 bázispárnál nagyobb nukleinsavakat definiálunk, amelyek nem rendelkeznek kiterjedt nyitott leolvasási kerettel, és csak minimális kódoló potenciált mutatnak [2]. Gének között valamint intergénikus szakaszokba ágyazva is megtalálhatjuk őket. A kódoló RNS-ekhez hasonlóan exonikus és intronikus régiókból állnak, és akárcsak az mRNS-ek, érési folyamaton (splicing) esnek át. Másodlagos szerkezetük azonban jóval stabiler, mint az mRNS-eké. A legtöbb szervben, valamint különféle tumorokban is kimutatták jelenlétüket, a központi idegrendszerben különösen sokféle hosszú nem-kódoló RNS-t azonosítottak, kifejeződésük mértéke is igen magas [2,3].

A nem-kódoló RNS-ek egyik elsőként megismert agyi képviselője a komparatív genomikai módszer segítségével felfedezett HAR1F, ami egy olyan, fehérjévé át nem íródó DNS-szakaszról képződik, ami nukleotid összetételét tekintve radikális változást mutat az ember és a főemlősök között [4]. A HAR1F-et kódoló génről emiatt úgy gondolják, hogy közreműködhetett az emberré válás folyamatában. A gén legmagasabb mértékben az ún. Cajal Retzius neuronokban fejeződik ki, ahol a szinaptikus kapcsolatok megerősödéséért és a hatrétegű kérgi struktúra kialakulásáért felel. Több pszichiátriai kórképben is (skizofrénia, bipoláris depresszió) felmerült esetleges kóroki szerepe [1].

Szintén az elsőként leírt hosszú nem-kódoló RNS-ek között találjuk az egérben azonosított BC1-et és humán megfelelőjét, a BC200-at. BC1/BC200 hosszú nem-kódoló RNS-t olyan betegségek kialakulásával hozták összefüggésbe, mint a fragilis-X szindróma és a progresszív demenciával járó Alzheimer-kór [5,6]. Azóta több, a BC1-hez hasonló jellegű ribonukleinsavat is azonosítottak, amelyek közreműködhetnek az Alzheimer-kór és más neurodegeneratív betegségek (ezek alatt egy adott idegsejt populáció szelektív károsodásával jellemezhető kórképeket értjük), köztük a Huntington- és Parkinson-kór patogenezisében [7].

A PINK1 és az UCHL1 géneket idáig is fontos tényezőnek tartották a Parkinson-kór kialakulásában, de újabban antiszensz transzkriptjeiket is részletesen elemezték [8,9,10]. Az UCHL1-AS vizsgálata különösen érdekes eredményeket hozott: ez a nem-kódoló RNS közvetlenül, az mRNS szintek befolyásolása nélkül serkenti az UCHL1 fehérje szintézisét. A Parkinson-kórban védő hatásának bizonyult mTOR inhibitorok hatására a magból a citoplazmába kerül át, így segítve a fehérje transzlációját [11]. A Sox2-OT a neurodegeneráció egyik biomarkerének ígérkezik, míg az ANRIL hosszú nem-kódoló RNS közvetve, az agyi erek keringésére hatva játszhat szerepet az Alzheimer betegség kialakulásában [12,13]. Az ANRIL-nak számos egynukleotidos polimorfizmusát (SNP) is tanulmányozták, amelyek többek között szív- és érrendszeri betegségekre hajlamosíthatnak [14,15,16]. Tumoros megbetegedésekben, köztük a festékesjtek rosszindulatú átalakulásával járó melanómában az ANRIL kódolásáért felelős génlókuszt eltéréseit figyelték meg [16].

A központi idegrendszeri hosszú nem-kódoló RNS-ek feltárása számos újfajta molekuláris folyamat megismerésében lehet segítségünkre, és a különböző neurodegeneratív kórképekben tapasztalható eltérések pontosabb megértését is megkönnyíthetik. A humán genom és más fajok genetikai állományának feltérképezését megelőzően a kutatók úgy gondolták, hogy a magasabbrendű szervezetek nagyobb fokú biológiai komplexitása a fehérjét kódoló régiók megnövekedett számával áll összefüggésben. A mai álláspont éppen ennek az ellenkezőjét képviseli: most már úgy vélik, a nem-kódoló régiók megnövekedett aránya állhat a fejlettebb szervezetekre jellemző tulajdonságok kialakulása mögött. A következő évek fontos feladata a nem-kódoló DNS szakaszok illetve a róluk képződő termékek részletes jellemzése.

## IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Szell M. *et al.*; *Seminars in Cancer Biology* **18**, 141–148., 2008
- [2] Qureshi I. A., Mehler M. F.; *Neurotherapeutics* **10**, 632–646., 2013
- [3] Wu P. *et al.*; *Brain Research Bulletin* **97**, 69–80., 2013
- [4] Pollard K. S. *et al.*; *Nature* **443**, 167–172., 2006
- [5] Tiedge H. *et al.*; *PNAS* **88**, 2093–2097, 1991
- [6] Mus E. *et al.*; *PNAS* **104**, 10679–10684., 2007
- [7] Vucicevic D. *et al.*; *Frontiers in Genetics* **5**:48, DOI: 10.3389/fgene.2014.00048, 2014
- [8] Scheele C. *et al.*; *BMC Genomics* **8**:74, DOI: 10.1186/1471-2164-8-74, 2007
- [9] Sai Y. *et al.*; *Neuroscience and Behavioral Reviews* **36**, 2034–2043., 2012
- [10] Chiba M. *et al.*; *Cytogenetic and Genome Research* **126**, 259–270., 2009
- [11] Carrieri C. *et al.*; *Nature* **491**, 454–457., 2012
- [12] Arisi I. *et al.*; *Journal of Alzheimer's Disease* **24**, 721–738., 2011
- [13] Amaral P. P. *et al.*; *RNA* **15**, 2013–2027., 2009
- [14] Züchner S. *et al.*; *Annals of Human Genetics* **72**, 725–731., 2008
- [15] Zhang W. *et al.*; *Stroke* **43**, 14–21., 2012
- [16] Pasmant E. *et al.*; *FASEB Journal* **25**, 444–448., 2011