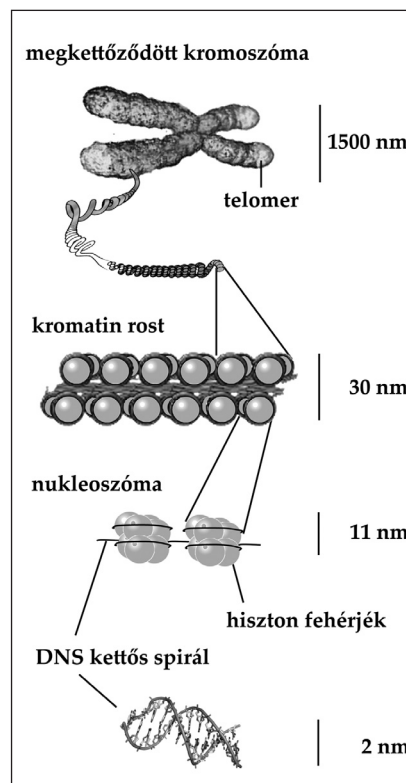


A genetikai állomány stabilitása: helikáz enzimek szerepe a DNS-hibajavításban

GYIMESI MÁTÉ – VELLAI TIBOR – KOVÁCS MIHÁLY

Az élő szervezetek fennmaradásának és szaporodásának nélkülözhetetlen feltétele a DNS-ben kódolt genetikai információ hűséges másolása és utódokba történő átörökítése. Habár a földi élet evolúciójának alapja éppen a DNS-ben kódolt információ változása, a genetikai anyag sérülése és pontatlan másolása rákos folyamatok kialakulásához, illetve a sejtek öregedéséhez és halálához is vezethet. Ezért a DNS-ben folyamatosan keletkező nagyszámú hiba javítására már a törzspejlődés hajnalán komplex enzimszerek alakultak ki, amelyek specializálódtak az evolúció során. Cikkünk rávilágít a DNS-ben keletkezett hibák súlyos következményeire, illetve a különböző típusú hibák kijavítására szakosodott enzimszerek működési mechanizmusára.

Az élőlények örökítő (genetikai) anyagát dezoxiribonukleinsav (DNS) alkotja. A DNS funkcionális szakaszai a gének, valamint a gének aktivitását befolyásoló szabályozó régiók. A DNS pontos megkettőződése (replikáció) és utódokba történő átadása biztosítja a generációk közötti genetikai kapcsolatot, vagyis az öröklődés alapját. Az élő szervezetek sejt(ek)ből épülnek fel; egy adott szervezet öröklődő információjának összessége a genom. A sejttaggal nem rendelkező baktériumok (prokarióták) genetikai állománya kevés kivételtől eltekintve cirkuláris, így szabad DNS-végeket nem tartalmaz. Ezzel szemben a valódi sejttaggal rendelkező élőlények (eukarióták) genetikai állománya lineáris kromoszómákba (össze-függő DNS-molekulákba) rendeződik. Tehát minden eukarióta kromoszómának két vége van. A DNS-másolás molekuláris mechanizmusából adódóan a kromoszómák végei minden egyes sejtosztódási ciklus során rövidülnek, ezért az ott tárolt genetikai anyag egy része elvész. Annak érdekében, hogy a genetikai anyag funkcionális szakaszai ne sérüljenek, a kromoszómavégek speciális ismétlődő (repetitív) szekvenciájú, úgynevezett telomer-régiókba szerveződnek (1. ábra). Az osztódási ciklusok során rövidülő telomer-régiók így számos sejtosztódási cikluson át kiküszöbölik a kromoszómavéghez közel elhelyezkedő funkcionális szakaszok sérülését. A telomer-régiók rövidülését az állatok számos testi sejtípusának, illetve a növények vegetatív sejtvonalaiban öregedésével és halandóságával hozták összefüggésbe. Állati szervezetek ivarsejtjeiben és bizonyos testi sejtjeiben (például a bőr felhámsejtjei, bélhámsejtjei), valamint a növények reprodukív szerveiben,



1. ábra. Az eukarióta DNS szerkezete: a kettős spiráltól a kromoszómáig

illetve dedifferenciált sejtvonalaiban (például kallusz) a telomeráz enzim felelős a telomer-régió rövidülésének gátlásáért. Rákos sejtvonalak immortalitásáért szintén a telomeráz kifejeződése, illetve hiperaktív funkciója tehető felelőssé.

Az eukarióta sejtek kromoszómái viszonylag hosszú DNS-makromolekulák, amelyek csak speciális „csomagolás” révén férnek el a kisméretű sejttagban. A DNS az eukarióta törzspejlődés során konzervált fehérjékhez (hisztonokhoz) kapcsolódva, úgynevezett nukleoszóma struktúrákat alkot (1. ábra). A nukleoszómák a DNS kompaktsági szintjét (csomagolási hatékonyságát) növelik. A DNS és a hisztonfehérjék együttesét kromatinnak nevezzük. A nukleoszómákba csomagolt DNS-en a gének működése nagymértékben gátolt, róluk átírás nem történik. A gének kifejeződésének (működésének) ezért előfeltétele a kompakt DNS-szerkezet fellazítása. Az aktív génátíródási részeket – ahol a DNS szerkezete lazább és a hisztonfehérjék nem kapcsolódnak szorosan a DNS-hez – festődési tulajdonságaik alapján eukromatinnak, míg a „csendes” géneket tartalmazó, kompaktabb részeket heterokromatinnak nevezik. Az eukromatin régiók tehát kirajzolják az aktív géneket tartalmazó DNS-szakaszokat. Az eukarióta genom működő szakaszai (amelyeknek csak egy részét teszik ki az éppen aktív gének) a teljes DNS csupán 1–1,5 %-át alkotják, a többi szakasz a nem-funkcionális, úgynevezett szemét DNS (junk DNA). Az eukarióta genomok nagy részét kitevő nem-funkcionális szakaszokban bekövetkező öröklődő szerkezeti változások (mutációk) nem befolyásolják a sejt működését. Mindazonáltal a szemét DNS-ben nagy számban jelen lévő ismétlődő szekvenciák a rekombináció-alapú hibajavító mechanizmusokban veszélyforrást is jelentenek.

A genom instabilitása, az öregedés és a rákos folyamatok kialakulása

A hosszú DNS-molekulák egymáshoz kapcsolódó építőkövekből, úgynevezett nukleotidokból épülnek fel. A DNS-ben két ellentétes orientációjú polinukleotid-szál kapcsolódik és tekeredik spirálisan egymás köré, kettős hélix szerkezetet alkotva. A DNS-t alkotó négyféle nukleotid különböző nukleotidbázisokat (adenin, guanin, citozin, timin) tartalmaz. A genom instabilitásán definíció szerint a DNS nem megfelelő másolását, és a benne keletkezett hibák nem megfelelő kijavítását értjük. Az instabilitás gyökere legtöbb esetben a DNS sérülése. Fizikai (UV-fény, röntgensugárzás, radioaktív β - és γ -sugárzás) és kémiai (reaktív oxigéngyökök, peroxidok, bázisanalógok, alkilálószerek) DNS-károsítók hatására a DNS-szál alkotórészei módosulásokon mennek keresztül. Ezek érinthetik a nukleotidokban található bázisokat (például timin-dimerek, citozin-dezamináció, szálak közötti keresztkötések létrejöttével), illetve a cukorfoszfát gerincet (egy, illetve kettős száltörések bekövetkezése révén). Amennyiben ezek a hibák nem javítódnak ki, a replikáció után megváltozott genetikai anyag jut az utódokba: hibás bázispárosodás révén a mutációk stabilizálódhatnak, illetve a törések helyén a replikáció megakadhat. Az esetek többségében e hibák az érintett gének nem megfelelő működéséhez, vagy működésük teljes hiányához vezethetnek. A megváltozott, illetve hiányzó génfunkciók rákos folyamatok kialakulását eredményezhetik vagy a sejtek halálához vezethetnek. A DNS-hibajavítási folyamatok ezért nélkülözhetetlenek a sejtek és az élő szervezetek stabil fennmaradásához. Így nem meglepő, hogy a komplex DNS-hibajavító mechanizmusok már a törzsfajlódás hajnalán, a prokariótákban kialakultak, és az evolúció során az eukarióták között tovább finomodtak.

DNS-hibajavító mechanizmusok

A DNS-hibajavítás fontossága nyilvánvaló, ha számba vesszük a sejtben keletkező DNS-hibák nagy számát: egyetlen sejtünkben átlagosan több százezer genetikai sérülés keletkezik egyetlen nap leforgása alatt [1]. Szerencsére azonban az evolúció során felvérteződünk a hibák javításának képességével. Különböző típusú hibákra más-más javítórendszerek szakosodtak. A bázisokat vagy rövid DNS-szakaszokat érintő károsodásokat az úgynevezett kivágó mechanizmusok – báziskivágó javítás (*base excision repair*; BER) és nukleotid-kivágó javítás (*nucleotide excision repair*; NER) – javítják. Ez utóbbi rendszer sérülése okozza emberekben a súlyos

bőrelváltozásokkal jellemezhető *xeroderma pigmentosum* tünetegyüttest, a testi és szellemi visszamaradottsággal járó Cockayne-szindrómát és a trichothiodisztrófiát. E betegségekben szenvedők nagyfokú UV-fényérzékenységet mutatnak, ami szintén a DNS-hibajavítás sérülésének következménye.

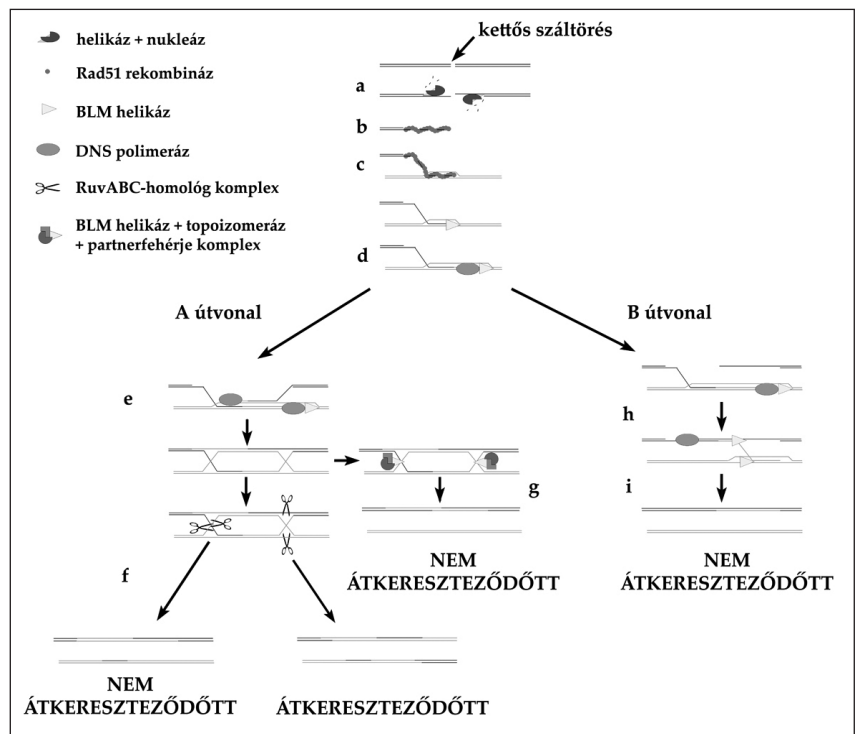
A hibajavító útvonalak másik formája a károsodás-átugró (*translesion bypass*) útvonal. Ezen az útvonalon a keletkezett mutációk stabilizálódhatnak azáltal, hogy a sérült bázisokkal szemben nem a Watson-Crick bázispárosodás szabályainak (guanin-citozin [GC], illetve adenin-timin [AT] bázispárok) megfelelő bázisok épülhetnek be a javítás során. A következő osztódási ciklusokban azonban a replikációs gépezet az így „javított” szálakat már ép másolási mintaként (templákként) kezeli, így az esetlegesen beépített mutáció stabilizálódik a sejtben. Az említett *xeroderma pigmentosum* tünetegyüttes bizonyos variációiban a károsodás-átugró javítási útvonal sérült. Annak ellenére, hogy a károsodás-átugró útvonal nem hozza helyre a DNS-ben keletkezett hibákat, hiánya még a hibák stabilizálódásánál is súlyosabb következményekhez vezet.

A legsúlyosabb DNS-hibának számító kettős száltörések javítását teszik lehetővé a rekombináció (a genetikai anyag átrendeződésén) alapuló javító mechanizmusok. Ezeknek két fő útvonala a nem-homológ végösszeillesztés (*non-homologous end joining*, NHEJ) és a homológ rekombináció (HR). A DNS kettős száltörése fokozottan veszélyes a sejt számára, hiszen a javításhoz szükséges templát megtalálása rendkívül bonyolult folyamat. Az egyszálú DNS-törések a sejtciklus szintézis (S) fázisában válhatnak toxikussá azáltal, hogy a replikációs gépezet elakadását eredményezhetik, és kettős száltörések kialakulásához vezethetnek. Az NHEJ útvonalon a szabad DNS-végek aspecifikus összeillesztésével a gének megváltozott kromoszomális környezetbe kerülhetnek. Mivel a gének normális működésének a szekvencia-információ létezésén kívül a környezetükben jelen lévő szabályozó elemek megléte is elengedhetetlen feltétele, így azok megváltozása a génműködés csökkenéséhez, súlyos sejtletlenni elváltozásokhoz és rákos folyamatok kialakulásához vezethet. A HR a hibamentes DNS-hibajavító útvonalak közül a legbonyolultabb, amely a DNS-töréseket az intakt *testvérvénymatid* vagy a homológ *kromoszóma* genetikai anyagának felhasználásával javítja.

Homológ rekombináció: a kétélű kard

A HR az alapja az ivarsejteket képző *meiózis* során az utódgenerációk genetikai változatosságának azáltal, hogy a homológ anyai és apai kromoszómák között indukált kettős DNS-száltöréseket követően véletlenszerű kicserélődéseket hoz létre az úgynevezett *átmásolás*nak (génkonverzió, *gene conversion*) és *átkeresztződés*nek (*crossing over*)

2. ábra. A homológ rekombináció-alapú DNS-hibajavítás lépései



nevezett folyamatok által. A testi sejtek *mitotikus* folyamatai során keletkező kettős DNS-száltöréseket a sejt látszólag a meiotikus rekombinációval azonos módon induló folyamattal javítja ki, ám ebben az esetben a végkifejlet szempontjából különösen kerülendő az átkereszteződések létrejötte. Ezt a meiózisban szereplő enzimektől eltérő enzimkomplexek teszik lehetővé.

A HR kétélű kardként működik a sejt életében: egyrésztől a sejt számára leg súlyosabb DNS-hiba, a kettős száltörés javítására szolgál, másrészt túlzott működése rákos folyamatokat, illetve sejthalált válthat ki. A HR káros hatása azáltal valósulhat meg, hogy a homológ szakaszok közötti keresés és a homológ régiót templátként kezelő szintézis során a már említett „szemét-DNS” szakaszok valamelyike is templátként szolgálhat, ami a génfunkció elromlását eredményezheti. Ezért rendkívül fontos a HR-folyamatok pontos szabályozása (minőség-ellenőrzés, *quality control*), amelynek eredményeképpen a javító funkció fennmarad, míg a túlzott HR-folyamatok visszaszorulnak. A hibajavítási folyamatokban előnyös, ha csak génonverziós lépés következik be (az intakt homológ szál információjának átmásolása a kettős száltörés helyére), nem pedig a génonverzió és átkereszteződés együttes folyamata. Az idei Nobel-díjas *Jack Szostak* írta le először, hogy átkereszteződés önmagában nem történik génonverziós folyamatok nélkül [2].

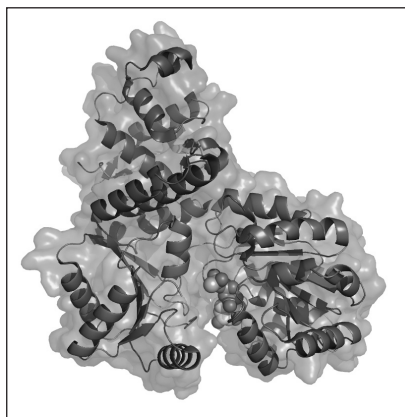
A kettős DNS-száltörések HR-alapú javításának folyamatát a **2. ábra** szemlélteti.

– A folyamat első lépése a kettős száltörés kialakulása helyén a szabad 5'-vég visszaemésztése *nukleázok* által (**2. a ábra**), amely folyamatban fontos szerepet játszanak *DNS-helikázok* is [3]. Ebben a lépésben több száz bázishosszúságú egyszálú 3'-túlnyúló DNS-vég keletkezik, amelyet a sejtben nagy koncentrációban jelen lévő egyszálú DNS-kötő fehérjék (*single-stranded DNA binding proteins*, SSB) nagy affinitású kötése stabilizál.

– A rekombináció kulcslépése az SSB-kötött nukleoprotein-szál feltöltése a RecA-homológ Rad51 rekombináz enzim révén (**2. b ábra**). Ez a folyamat számos egyéb fehérjekomplex (Rad51-paralógok) együttlükődésével történik. A Rad51 az egyszálú DNS túlnyúló végéhez kötve (járulékos faktorokkal együtt) a rekombináció kulcsát jelentő homológ régiót keresi meg [4].

– A homológ szakaszon a DNS-szál kihurkolódik és a Rad51-fedett „támadó” nukleoprotein-szál bebújik a testvérkromatid két szála közé (**2. c ábra**). Ezt a szerkezetet D-huroknak (*displacement loop*) nevezik. A D-hurok kialakulása után a Rad51 nukleoprotein filamentumot szintén helikázok aktivitása oldja fel, és teszi a DNS-t hozzáférhetővé *DNS-polimerázok* számára (**2. d ábra**).

Ekkor a folyamat két irányban haladhat tovább. Az egyik útvonalon a kettős száltörés másik oldalán visszaemésztett szál is hozzákapszódik a D-hurokhoz, és ezáltal úgyne-



3. ábra. Az *E. coli* RecQ helikáz szerkezete (1OYY.pdb). A helikáz magot alkotó két RecA-homológ konzervált domén (zöld) által alkotott árokba köt a nukleotid (az ábrán egy ATP-analóg látszik), illetve a konzervált domének és a C-terminális régió (bordó) közötti árok alakítja ki a feltételezett DNS-kötő árkot

vezett kettős Holliday-szerkezetet alakít ki (**2. ábra**, *A útvonal*). A másik lehetőség, hogy a D-hurok szerkezete fennmarad és a törés másik vége nem veszt részt a javítási mechanizmusban (**2. ábra**, *B útvonal*).

– Az *A* útvonalon mindkét támadó szál 3'-vége felől DNS-szintézis indul több száz bázishosszúságon, áthidalva a törésnél keletkező hiányt, illetve kiegészítve a visszaemésztett részeket (**2. e ábra**), ami végül a kettős Holliday-szerkezet kialakulásához vezet. E szerkezet feloldása két forgatókönyv szerint történhet [5]:

– A szátkeresztesződés helyén a bakteriális RuvABC-komplexszel homológ enzimek a szálat elvágnák, majd a végeket *ligázok* összekapcsolják (**2. f ábra**). Ebben az esetben a vágás irányultságától függően keletkezhet átkeresztesződött vagy nem-átkeresztesződött termék. Amint említettük, az átkeresztesződés a mitotikus sejtekben a hibajavítás során kerülendő. Ha nem keletkezik átkeresztesződés, az átmásolás (génonverzió) akkor is megváltoztathatja a DNS szerkezetét. Ha a mintául használt intakt homológ DNS-szekvenciája az átmásolás által érintett szakaszokon eltér a javított szálétól, akkor nem megfelelően párosodik (*mismatch*) régiók keletkezhetnek, amelyek javítását további, erre szakosodott enzimek végzik.

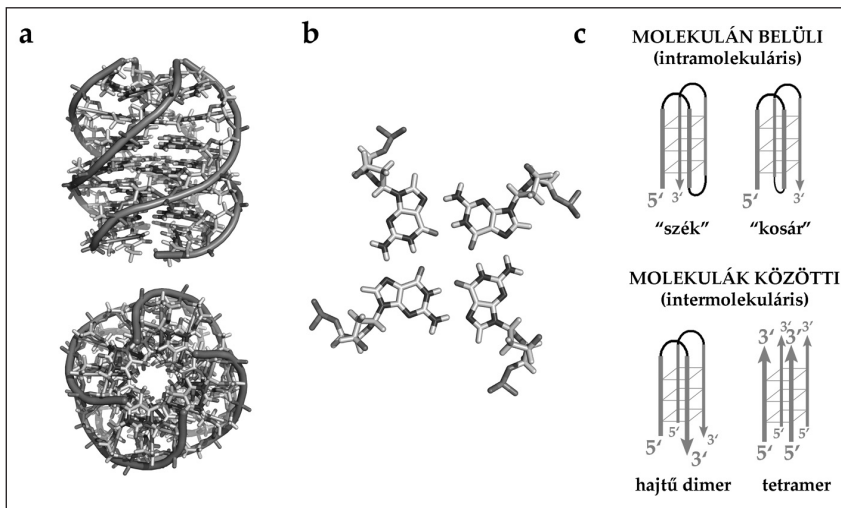
– DNS-helikázok és azokkal funkcionális komplexet alkotó *topoizomázok* és egyéb fehérjék szálvándorlással (*branch migration*) a két Holliday-szerkezetet egymáshoz közelítik, majd végül feloldják oly módon, hogy a keletkezett termék 100%-ban nem-átkeresztesződött kromoszómákat eredményez (**2. g ábra**), ezzel növelve a hibamentes javítás hatékonyságát [6].

– A *B* útvonalon a D-hurok szerkezete fennmarad és csupán az egyik támadó szál hosszabbodik a *testvérkromatid* szekvenciáját templátként használó DNS-szintézis révén (**2. h ábra**). Ezt követően a D-hurok feloldódik, amely folyamat kulcsszereplői ismét a DNS-helikázok. A szabaddá váló javított szál a törés másik oldalán visszaemésztett szakasszal párosodik (*anellál*), a hiányzó szakaszok DNS-polimerázok által feltöltődnek és a végeket ismét ligázok teszik varratmentessé (**2. i ábra**). A HR-alapú hibajavítás ezen útvonalát szintézisfüggő szálpárosodásnak (*synthesis-dependent strand annealing*, SDSA) nevezik.

A RecQ-helikázok szerepe

A RecQ családba tartozó DNS-helikázok nem részei a replikációs gépezetnek [7]. Fontos szerepet játszanak viszont – baktériumoktól az emberig – a DNS-hibajavításban, ezen belül elsősorban a HR-alapú hibamentes javítási útvonalakban. A család névadó „prototípusa” az *Escherichia coli* baktérium RecQ enzime (**3. ábra**), mely az illegitim rekombinációs folyamatok megakadályozásában játszik fontos szerepet [8]. Emberben a RecQ család 5 tagját (RecQ1, BLM, WRN, RecQ4 (RTS) és RecQ5) azonosították. E fehérjék közül háromban bekövetkező mutációk súlyos degeneratív betegségeket eredményeznek, amelyekről az enzimek nevüket kapták [9]. Mindhárom betegsége együttesen – *Bloom-szindróma* (BLM), *Werner-szindróma* (WRN) és *Rothmund-Thomson-szindróma* (RTS) – közös jellemzője a genom-instabilitás, azaz a genetikai anyag nem pontos másolása. Ebből következően mindhárom betegségben megnövekedett rákhajlamot mutattak ki. Emellett az egyes betegségekben különböző arányban előfordulnak csontrendszeri és mentális zavarok is, továbbá az utóbbi két szindrómára jellemző a korai öregedési tünetek fokozott megjelenése. Ez is jól mutatja, hogy az öregedési és rákos folyamatok hátterében hasonló mechanizmus, a nagy számban keletkező DNS-hibák javításának elégtelensége húzódik meg.

A fenti szindrómákkal kapcsolatba hozható mindhárom humán RecQ-helikáz hasonló aktivitásokkal rendelkezik (DNS-függő ATPáz, DNS-transzlokációs és szálszétválasztó aktivitások), ám az RTS specifikus tulajdonságainak megismerése még gyerekcipőben jár a másik két fehérjéhez viszonyítva. *In vitro* körülmények között vizsgálva, a BLM- és WRN-fehérjék specificitása és aktivitásprofilja között igen kevés különbség található. Azonban a WRN rendelkezik egy, a többi humán RecQ-fehérjében nem található *exonukleáz* doménnel, melynek sejtbeli funkciója még kérdéses. A legnagyobb különbség a két fehérje funkciójában azonban nem az aktivitás-profiljában rejlik, hanem a sejtmag-



4. ábra. A G-kvadruplex szerkezete. a, négy heptanukleotid (TTGGGGT) szál által alkotott molekula szerkezete (139D.pdb), melyet négy guanin bázis között kialakuló kölcsönhatás-rendszer tart össze (b). c, a G-kvadruplexek által kialakítható szerkezetek sematikus ábrája

beli lokalizációjukban, illetve abban, hogy hol fejtik ki hatásukat.

A BLM felelős a genom teljes hosszán keletkező kettős DNS-száltörések javításáért, illetve az illegitim rekombinációs folyamatok visszafordításáért [10]. A BLM így mind pro-, mind anti-rekombinációs funkciókkal rendelkezik [11]. A rekombinációt gátló szerepe abban nyilvánul meg, hogy a BLM a HR mozgatórugójaként működő Rad51 nukleoprotein filamentum képződését (2. b ábra) gátolja a Rad51-nukleoprotein szétesésének elősegítése révén. Másrészt viszont a HR normális lefutását a BLM a DNS-polimeráz haladását biztosító szálszétválasztás (2. d ábra), illetve az SDSA folyamatban a D-hurok feloldása és a javított szál párosítása (2. i ábra) révén segíti elő.

A WRN ezzel szemben a telomer régió karbantartásában játszik nélkülözhetetlen szerepet [10]. A humán telomer-régió több ezerszeres ismétlésben tartalmazza a TTAGGG szekvenciát. Ezek az ismétlődések úgynevezett G-kvadruplex szerkezetet képesek kialakítani, amely négy guanin bázis közötti kölcsönhatások révén jön létre (4. ábra). A G-kvadruplex a telomer másolása során a replikációs gépezetet elakasztja, ami a kromoszómavégek rövidülését eredményezi. *In vitro* mind a BLM, mind a WRN képes ennek az úttorlasznak az elhárítására [12], ám lokalizációja és kötőpartnerei révén *in vivo* a WRN végzi a telomer karbantartását. A WRN hibás működése, illetve javító funkciójának kiesése tehát a telomer fokozott rövidülésével jár, ami pedig a bevezetésben bemutatott okokból a kromoszómavégeken elhelyezkedő gének funkcióinak kiesését vagy azok módosulását eredményezi. Tudván, hogy a telomer-rövidülés az osztódási ciklusok során természetes folyamat, amely nagymértékben hozzájárul a sejtvonalak, így a szervezet öregedéséhez, érthetővé

válik, hogy a Werner-szindrómában szenvedő betegeknél miért fokozottak az öregedési tünetek.

Amint láttuk, a spontán keletkező DNS-hibák által okozott súlyos sejtéletleni defektusok kiküszöbölésére az eukarióta sejtekben a prokariótákban is előforduló fehérjékre alapozva diverz és specifikusan működő HR-alapú javítórendszerek alakultak ki. E rendszerek kulcsszereplői a RecQ-helikázok, melyekkel kutatócsoportunk is foglalkozik. Laborunk célja, hogy a RecQ-helikázok alapvető aktivitásainak pontos megismerésével közelebb kerüljünk a HR során lezajló összetett folyamatok magyarázatához (honlap: www.mk-lab.org).

Fogalommagyarázat

anelláció: DNS- és/vagy RNS-szálak összekapcsolása a bázispárosodás szabályai alapján a bázisok között kialakuló hidrogénhidak által.

átkeresztződés (crossing over): a homológ kromoszómákban illetve testvérkromatidokban tárolt genetikai anyag kicseréléséhez vezető folyamat. A *meiózis* folyamán a véletlenszerű pontokon bekövetkező ~eknek köszönhető a keletkező utódsejtek nagyfokú genetikai variabilitása.

átmásolás (génkonverzió): egyirányú (nem-reciprok) információ-átadási folyamat, amelynek során az egyik DNS-szál (testvérkromatid vagy homológ kromoszóma) szekvenciája átmásolódik a másik szál megfelelő helyére, amelynek információ-tartalma így megváltozik.

exonukleáz: lásd nukleáz

gén: az örökítőanyag (DNS) egy adott szakasza, amely tartalmazza valamely működőképes biológiai termék (fehérje vagy RNS) létrejöttéhez szükséges információt.

A kódoló régió kivül a ~ fogalmába leggyakrabban beleértik a lánc átírását elősegítő vagy befolyásoló DNS régiókat is, melyek akár több ezer bázispárnyi távolságban is elhelyezkedhetnek a DNS mentén.

helikáz: a nukleinsav-modifikációs enzimek azon csoportja, mely képes a két párosodó szál szétválasztására, és így egyszálú DNS szakaszok kialakítására. A helikáz működés elengedhetetlen számos olyan folyamat során, melyekben a DNS-ben tárolt genetikai információhoz történő hozzáférésre van szükség (replikáció, DNS-hibajavítás stb.).

kromatid: a kromoszómák replikációja során létrejön egy szekvenciájában azonos DNS-molekulapár, melyeket testvér-oknak nevezünk. A ~ok a sejtosztódás során szétválnak és különböző leánysejtekbe kerülnek.

kromoszóma: rendezett szerkezetű DNS-szálak és a hozzájuk kapcsolódó fehérjék összessége. A ~ számos gént, illetve hozzájuk kapcsolódó szabályzó elemet hordoz. A ~k az interfázisban (amikor nem zajlik sejtosztódás) laza állapotban vannak jelen a sejt-magban, lehetővé téve a gének átírását. A sejtosztódás során a ~k kondenzálódnak, és kialakítják az 1. ábrán látható struktúrát.

ligáz: két molekula kovalens összekapcsolódását katalizáló enzim. A DNS~ a DNS-végek közötti foszfodiészter-kötés kialakulását katalizálja.

meiózis: számfelvező sejtosztódás, amelyben a keletkező utódsejtek kromoszómaszerelvénye fele az anyasejtének. Emberben minden testi kromoszómából 2 db található (kétszeres, diploid kromoszómaszerelvény, 2n), illetve 1–1 ivari kromoszóma (XX vagy X és Y). A ~ során keletkező ivarsejtekben minden testi kromoszómából 1 db található (egyszeres, haploid kromoszómaszerelvény, 1n), melyben az anyai és apai gének az átkelesztődések sorozata által kialakított összetételben jelennek meg, illetve minden haploid sejt tartalmaz egy ivari kromoszómát is (X vagy Y).

mitózis: számtartó osztódás, amelyben az utódsejtek kromoszómaszerelvénye megegyezik az anyasejtével. Emberben a testi sejtek osztódása során az anyasejttel azonos genetikai állományú diploid sejtek keletkeznek.

nukleáz: a nukleinsav-gerinc foszfodiészter kötésének hasítását végző enzim, melynek két típusa az *endo~*, mely a polinukleotid-lánc belsejében végzi a hasítást, illetve az *exo~*, mely a polinukleotid-szál végén fejt ki aktivitását.

polimeráz: a DNS-, illetve RNS-szálak másolását végző motorenzim, mely a másolás alapjául egy meglévő szál szekvenciáját veszi. A ~okat megkülönböztetjük a templát és az szintetizált szál minősége alapján, így vannak DNS-függő DNS-, illetve RNS-polimerázok, és RNS-függő DNS-, illetve RNS-polimerázok.

replikáció: másolási folyamat, melyben az eredeti molekulával azonos molekulák jönnek létre. A DNS~ során az sejtosztódást megelőzően a teljes genom lemásolódik és így változatlan szekvenciával és mennyiségben az utódsejtekbe kerül.

testvérkromatid: lásd *kromatid*

topoizomerázok: a kettősszálú DNS-ben a módosulások (replikáció, transzkripció, rekombináció stb.) során keletkező feszültségeket a DNS-szálak elvágásával és visszazárásával feloldó, illetve létrehozó fehérjék. ●

IRODALOM

- Lodish, H., Berk, A., Matsudaira, P., Kaiser, C.A., Krieger, M., Scott, M.P., Zipursky, S.L., and Darnell, J. (2004). *Molecular Biology of the Cell* (WH Freeman: New York, NY, 5th ed.).
- Szostak, J.W., Orr-Weaver, T.L., Rothstein, R.J., and Stahl, F.W. (1983). The double-strand-break repair model for recombination. *Cell* 33, 25-35.
- Raynard, S., Niu, H., and Sung, P. (2008). DNA double-strand break processing: the beginning of the end. *Genes Dev* 22, 2903-2907.
- Sung, P., and Klein, H. (2006). Mechanism of homologous recombination: mediators and helicases take on regulatory functions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7, 739-750.
- Wu, L., and Hickson, I.D. (2006). DNA helicases required for homologous recombination and repair of damaged replication forks. *Annu Rev Genet* 40, 279-306.
- Wu, L., and Hickson, I.D. (2003). The Bloom's syndrome helicase suppresses crossing over during homologous recombination. *Nature* 426, 870-874.
- Hickson, I.D. (2003). RecQ helicases: caretakers of the genome. *Nat Rev Cancer* 3, 169-178.
- Hanada, K., Ukita, T., Kohno, Y., Saito, K., Kato, J., and Ikeda, H. (1997). RecQ DNA helicase is a suppressor of illegitimate recombination in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94, 3860-3865.
- Karow, J.K., Wu, L., and Hickson, I.D. (2000). RecQ family helicases: roles in cancer and aging. *Curr Opin Genet Dev* 10, 32-38.
- Bachrati, C.Z., and Hickson, I.D. (2008). RecQ helicases: guardian angels of the DNA replication fork. *Chromosoma* 117, 219-233.
- Bugreev, D.V., Yu, X., Egelman, E.H., and Mazin, A.V. (2007). Novel pro- and anti-recombination activities of the Bloom's syndrome helicase. *Genes Dev* 21, 3085-3094.
- Bachrati, C.Z., and Hickson, I.D. (2003). RecQ helicases: suppressors of tumorigenesis and premature aging. *Biochem J* 374, 577-606.

Az írás az OTKA 1915 és 78783 számú pályázatai alapján készült.

Cselgáncs és részecskefizika

2009. november 30. és december 4. között rendezték meg a Zimányi Nehézion-fizikai Téli Iskolát a KFKI Részecske- és Magfizikai Kutatóintézetben. Az iskola történetéről Zimányi Magdolnát kérdeztük, aki több mint egy évtizedig a KFKI Számítógép Hálózati Központot vezette, s az Internet elterjesztésének lelkes és elismert szakembere. Mégis, ha választania kellene, mire a legbüszkébb, valószínűleg dobogós helyen említené: 2000-ben volt 25 éve, hogy Gergely fia és 50 éve, hogy férje, Zimányi József megnyerte az Eötvös-versenyt.

Zimányi Magdolna visszaemlékezése

Az iskola 2001. december elején indult: Zimányi József 70. születésnapjának alkalmából szervezték. 2006-ban vette föl a Zimányi József nevet. Időpontja nem változott, most is november végén, december elején tartják. A KFKI Részecske- és Magfizikai Kutatóintézetének (KFKI RMKI) a kutatói szervezik az Eötvös Loránd Tudományegyetemmel együttműködésben, és egy napot minden évben az ELTE-n tartanak.

2001-ben a szeptember 11-i tragédia miatt néhány amerikai résztvevő nem vállalkozott arra, hogy átröpüljön a tengeren, de videokonferencián megtartotta az előadását. Itt volt például Steven Moszkowski, a Zimányi-Moszkowski-modell egyik névadója és Brian Cole a Columbia Egyetemről. Gyulassy Miklósnak, a nehézion-fizikai kutatók kiemelkedő személyiségének az előadását videokonferencián hallgathattuk.

Az iskola neve eredetileg RHIC School volt, mert 2001-ben indult el a RHIC („rik”), a Relativistic Heavy Ion Collider, a relativisztikus nehézion-ütköztető. Azért nevezik relativisztikusnak, mert a benne repülő, ütköző részecskék sebessége megközelíti a fénysebességet. A RHIC gyorsító Brookhavenben, a New York melletti Long Island szigeten működik, és ott dolgozik egy sikeres magyar csoport a PHENIX-kísérletben. A nagy gyorsítók mellett több „kísérlet” épül föl: ezek általában bonyolult és drága mérőműszerek a részecskegyorsítók mentén. Itt ütköznek a gyorsított részecskék, illetve atommagok, és ennek nyomán számos új részecske ke-

letkezik. A keletkezett részecskék tulajdonságainak, eloszlásainak pontos méréséből következtethetnek a kísérleti fizikusok arra, hogy mi történt az ütközések során. A PHENIX kísérletben a KFKI RMKI és az ELTE kutatói együttműködnek; a munkájukat Csörgő Tamás irányítja. Lazább együttműködésben dolgoznak a Debreceni Egyetem PHENIX-es csoportjával, akik alkalmanként szintén szerepelnek a Zimányi-iskolán.

Az iskola más nemzetközi együttműködésekhez is kapcsolódik. Az európai részecskefizika „szíve” a CERN-ben van, ahol a magyarok főleg a LEP és az SPS gyorsítóknál mértek; kutatásaikat jelenleg az LHC-n folytatják, az ALICE, a CMS és a TOTEM kísérletekben vesznek részt. Az iskola alig néhány nappal követte az LHC újraindítását, azonban Lévai Péter már beszámolhatott az első mérési eredmények publikálásáról is.

Az idén jelent meg a harmadik gyorsító a programban: Nagamiya Shoji professzor úr bemutatta a 2009-ben elindított J-PARC gyorsítót és új együttműködési lehetőséget villantott fel a magyar kutatóközösség előtt.

A szervezők fontosnak tartják, hogy az iskolára sok diák jöjjön el, s a legjobb MSc-, illetve PhD-hallgatók már saját eredményeiket is bemutatathatják. Az idei iskola hatvankét résztvevője közül huszonegy diák volt, sokuk elő is adott.

A Zimányi-iskola nemzetközi: tehát mind az előadók, mind a diákok számos helyről érkeznek. Az idén négy kontinens kilenc országából jöttek hozzánk. Nagamiya professzor, a hatalmas gyorsítókomplexum igazgatója mellett mindenképpen meg kell említeni Atsushi Nakamura ne-



Zimányi Magdolna