

RNS-SZINTŰ SZABÁLYOZÁS

Megdőlni látszik a dogma, hogy a genetikai információ megőrzése csak a fehérjétek kódoló DNS-ek átörökítésére szorítkozik. Az evolúció során fokozatosan nőtt a fehérjétek nem kódoló genomiális szegmens aránya, embernél elérte a 98,7 százalékot.

A genom nagy részét képező, fehérjétek nem kódoló DNS-szekvenciákról sokáig azt feltételezték, hogy nincs funkcionális jelentőségük, mintegy felesleges hulladékként maradtak fenn az evolúció folyamán (*junk DNA*). Evolúciós értelemben azonban elégtelen volt a magyarázat arra, hogy a genom több mint 98%-a miért is lenne felesleges, és miért kerülne tovább a sejtosztódások során a következő sejtgenerációkba.

Régóta ismert emellett, hogy a fehérjétek kódoló géneken kívül eső DNS-szekvenciák az egyes geográfiai csoportok és etnikumok között jelentős különbségeket mutatnak. Valószínűtlennek tűnt tehát az a feltételezés, hogy a természetes szelekció izoláltan csak a fehérjétek kódoló géneket érintette, szigetekként az őket körülvevő genomikus óceánban. A csimpánz és az emberi genom pár évvel ezelőtti leolvasása után azok összevetésénél is kiderült, hogy míg csak pár tizedszázalékos eltérés van a bázissorrendet tekintve a fehérjétek kódoló géneken, addig húsz-negyvenszer akkora a különbség a nem-kódoló régióban. Külön neurogenetikai, pszichobiológiai érdekesség, és akár filozófiai következtetésekre sarkallhat az a tény, hogy az eltérések jelentős része éppen a magatartást szabályozó gének környékére (tehát nem a génekre, hanem a „nem kódoló” környékekre) esik.

Az utóbbi 1-2 évben számos kutató figyelme a genom ezen, eddig elhanyagolt (méretben domináns) szakaszáról átiródott, de fehérjétek nem kódoló RNS-ek funkciójának megismerése felé fordult. A Nemzeti Hu-

mán Genom Kutatóintézet (USA) által nemrég nyilvánosságra került ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements) szerint a nem-kódoló genomrész 80%-át a már többé-kevésbé egy-egy biokémiai funkcióhoz tudjuk rendelni. Ezek egy része a sejtmag kromatinjának térbeli elrendeződéséért, illetve a transzkripció szabályozásáért felelős.

Az RNS-típusok hagyományos felosztása szerint megkülönböztetünk transzfer RNS-eket, amelyek a *transzlációban* az aminosavak szállításában kulcsszerepet töltenek be, a már említett mRNS-eket, amelyek a genetikai információt közvetítik a génektől a riboszómáig, a riboszómális RNS-eket, melyek a riboszómák funkcionális egységei, valamint a kis nukle-

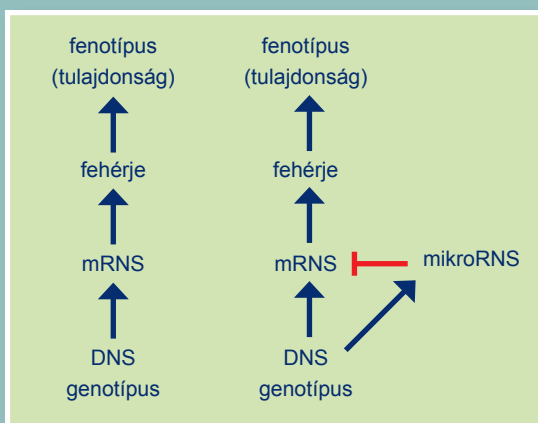
tudásunk szerint a mRNS-hez történő, szekvensspecifikus kapcsolódás nyomán (ld. ábránkat) valósul meg. Ennek eredményeképpen, az mRNS transzlációja (fehérjétek való „lefordítása”) megszűnik. Nem kizárt, hogy a mikroRNS-eknek egyéb, ma nem feltárt funkcióik is vannak.

Érdekes, hogy a növényektől a gerincteleneken át az emlősökig, a megismert mikroRNS-mediált szabályozó folyamatok olyan alapvető, életfontosságú funkciók érzékeny beállításában vesznek részt, mint az osztódás, a sejtihal vagy a differenciálódás. Számos mikroRNS jelentőségét bizonyították daganatokban is, a tumornövekedést serkentő onkogének és a növekedést gátló tumorszuppresszor gének szinte mindegyike mikroRNS kontroll alatt áll. Ma a rákdiagnosztika egyik legsikeresebbnek mondható és leggyorsabban terjedő technikája éppen a mikroRNS-mintázat meghatározása.

Az immunrendszer finomszabályozásában, többek között az ellenanyagtermelésért felelős B-sejtek, a sejtközvetített immunitást képviselő T-limfociták szabályozásában is már számos mikroRNS-t sikerült azonosítani. Nemrég tudtuk meg, hogy patogéneket érzékelő, törzsféjlesztési értelemben nagyon konzervatív molekuláris szenzorok, a Toll-szerű receptorok kifejeződése is szoros mikroRNS kontroll alatt áll.

Kiderült tehát, hogy a régóta ismert transzkripció faktor-DNS (fehérje-DNS) kapcsolódás mellett a génműködés szabályozásában a mRNS-mikroRNS kölcsönhatás is szerepel, amely így szelektíven gátolja a fehérjétek szintézist a *transzláció* szintjén.

FALUS ANDRÁS



áris RNS-eket (snRNS), amelyek a mRNS „éresi” folyamatában vesznek részt. Az utóbbi évek felismerései alapján az RNS-világ családjait tovább bővíthetjük a népes mikroRNS-ek (mikroRNS), és a *short inhibitory RNS-ek* (siRNS) csoportjával.

A mikroRNS-ek feladata a génextpresszió finomhangolása. Ez mai