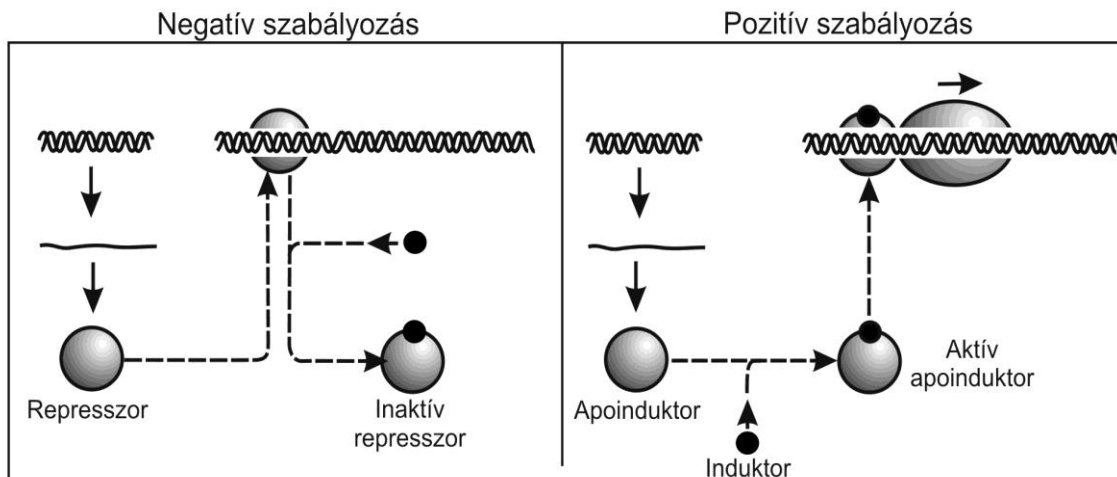


## A GÉN MŰKÖDÉS SZABÁLYOZÁSA

Venetianer Pál

A soksejtű élőlények valamennyi sejtjében azonos a genom, azonban nyilvánvaló, hogy az egyes szövetekben, szövetekben egészen különböző gének működésére van szükség és az egyedfejlődés során is meghatározott program szerint különböző gének, illetve géncsoportok működése kapcsolódik be, míg más géneké, illetve géncsoportoké kikapcsolódik. Ez általában megfordíthatatlan folyamat, a korai embrió sejtjei totipotensek (mindenre képesek), az egyedfejlődés során kialakult, meghatározott működésre alkalmas (differenciálódott) sejtekben a gének nagy részének működése gyakorlatilag teljesen leállt. Ezekből a – közismert – tényekből az következik, hogy a gének működése bonyolult szabályozási rendszereknek van alávetve, ezek megértése a biológia egyik kulcsproblémája.

A génműködés szabályozására az egysejtű élőlényeknek is szükségük van, hiszen különböző körülmények közé kerülve más-más gének be-, illetve kikapcsolása teszi lehetővé egy új tápanyag felhasználását, vagy éppen ellenkezőleg, a feleslegessé vált enzimek termelésének leállítását. A szabályozás alapvető módjainak megismerését éppen a baktériumok tanulmányozása tette lehetővé (Jacob és Monod, 1961). Ennek a mechanizmusnak az a lényege, hogy a gének (vagy hasonló feladat elvégzésére csoportosult gének = operonok) rendelkeznek egy szabályozó régióval, amelyhez szigorú specificitással kapcsolódhatnak kizárólag e funkcióra szakosodott szabályozó fehérjék. A szabályozó fehérje kapcsolódása vagy szükséges feltétele a gén működésének (pozitív szabályozás), vagy – éppen ellenkezőleg – a kapcsolódás gátolja a gén működését (negatív szabályozás). Pozitív szabályozásnál a fehérje kapcsolódásának további feltétele egy kismólsúlyú anyag (induktor, például a lebontandó tápanyag) jelenléte, amely a szabályozó fehérje szerkezetét úgy változtatja meg, hogy az kapcsolódhasson a megfelelő gén szabályozó szakaszához. Negatív szabályozásnál a kismólsúlyú tápanyagmolekula kapcsolódása a szabályozó fehérjéhez (a represszorhoz) - éppen ellenkezőleg - elszakítja azt a DNS-től, ezzel lehetővé téve a gén működését. Mindkét mechanizmus a génműködést az RNS-é történő átírás (transzkripció) szintjén szabályozza.



1. ábra. Negatív és pozitív szabályozás

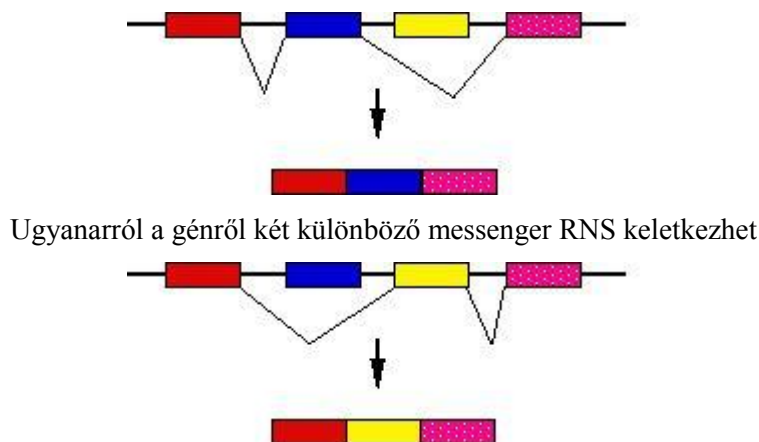
Baktériumok életműködéseinek szabályozásában fontos szerepet játszik a visszacsatolós (feedback) gátlás is, ez azt jelenti, hogy egy-egy felépítő (anabolikus) jellegű anyagcsereút végtermékének felhalmozódása gátolja az illető anyagcsereút első lépését katalizáló enzim működését és ezzel leállítja az egész szintézist.

Magasabbrendűeknél a szabályozás sokkal bonyolultabb, gyakorlatilag minden gén hatékony átírásához számos fehérje együttes jelenléte szükséges és többszörös fehérje-fehérje kölcsönhatások eredője határozza meg a megfelelő szintű működést. Sokféle úgynevezett „transzkripciós faktor” létezik, ezek olyan fehérjék, amelyek különböző DNS szekvenciaelemekkel képesek specifikus kölcsönhatásba lépni. Ezek az elemek számos génnél előfordulnak, így a transzkripciós faktorok mindeme gének átírásának előmozdítására, vagy olykor gátlására képesek. A génműködést szabályozó DNS szekvenciamotívumok többnyire a megfelelő gén (ek) elejénél (ezt a szakaszt promóternek nevezik) helyezkednek el, de olykor a szabályozott géntől távol is lehetnek (az ilyen távoli szabályozók neve enhancer = előmozdító, illetve silencer = elnémító). Ellentétben a baktériumokkal, a magasabbrendű élőlényekben a hasonló szabályozás alatt álló gének többnyire nem képeznek szerkezetileg összetartozó egységet (operont)

Ellentétben a baktériumokkal, magasabbrendűeknél (eukaryota) sokkal nagyobb szerepet játszik a génműködés második szintjének, a fehérjék szintézisének (transzláció) gátlása is. Ennek eszközei elsősorban a közelmúltban felfedezett kisméretű szabályozó RNS-molekulák. Ezek közül egyesek úgy hatnak, hogy szerkezetük részben komplementer (tükörképe) bizonyos fehérjéket kódoló messenger(hírvivő)-RNS-eknek és ezekkel kettőspirált alkotva gátolják az azokon történő fehérjeszintézist. Más kis RNS-ek viszont számos messenger-RNS közös (nem-kódoló) szerkezeti elemeivel képesek kölcsönhatásba lépni és azok lebomlását elősegítve gátolják az azok által kódolt

fehérjék szintézisét. Léteznek olyan, a génműködést szabályozó fehérjék is, amelyek különböző kisRNS-ekkel kölcsönhatásba lépve fejtik ki szabályozó tevékenységüket. Ezeknek a folyamatoknak a megismerése (amely még a kezdeteinél tart) vezetett az „RNS-regulon”, azaz az RNS-molekulákkal megvalósuló szabályozás funkcionális egységét jelentő új tudományos koncepció megszületéséhez.

Magasabbrendűeknél létezik a szabályozásnak egy további fontos szintje és lehetősége is. Ismeretes, hogy az eukaryota gének általában ún. megszakított gének, azaz a gén elsődleges átírási termékéből jelentős szakaszok (intronok) kiesnek és a megmaradó szakaszok (exonok) összekapcsolódásával alakul ki a végleges, fehérjét kódoló messenger-RNS molekula. A gének jelentős hányadánál, az intronok kiesése, illetve az exonok összekapcsolódása többféleképpen valósulhat meg, így ugyanazon génről különböző messenger-RNS-ek keletkezhetnek (a jelenség neve: alternative splicing = váltakozó vágás-ragasztás). E messenger-ek természetesen különböző fehérjéket kódolnak. Az e lehetőségek közötti választás szintén egy szabályozási mód, számos gén esetében ismeretes, hogy az egyedfejlődés különböző szakaszaiban, illetve különböző szövetekben más-más típusú vágás-ragasztás történik és ennek következtében más fehérje szintetizálódik ugyanarról a génről.



**2. ábra.** Az alternative splicing (váltakozó vágás-ragasztás)

Szabályozható a génműködés úgy is, hogy a szabályozásért felelős DNS-szakaszon (promóter) kémiai módosítás (metilsoportok bevitele) történik és ez inaktíválja a gént.

Az eukaryota szervezetekben a DNS mindig fehérjékkel szoros kölcsönhatásban áll, ez a DNS-fehérje komplexum a kromatin. A kromatin szerkezete lehet nagyon zárt, kompakt, illetve fellazult. Ezeket a szerkezeti változásokat a kromatint alkotó fehérjék biokémiai módosulásai (pl. acetil, metil, vagy foszfátsoportok kapcsolódása, illetve leválása) válthatják ki. A laza szerkezet elősegíti, a tömör gátolja az adott DNS-szakaszon lévő gének működését, tehát a kromatint alkotó fehérjék ilyen módosulásai is eszközei a génműködés szabályozásának.

A gének működésére ható olyan stabil megváltozásokat, amelyek nem járnak a DNS nukleotidszekvencia megváltozásával (azaz az előző két bekezdésben ismertetett kémiai módosítások, illetve a kromatinszerkezet megváltozásai), gyűjtőnéven epigenetikus megváltozásoknak nevezik. Ezek vizsgálata a 21. század biológiájának egyik központi kérdése. Korábban ugyanis az volt a tudomány álláspontja, hogy ezeknek kizárólag az egyedfejlődés során van szerepük, a sejtek mitotikus osztódása során megőrződhetnek, de az ivarsejtek érése, a meiózis során letörölődnek, azaz epigenetikus változások nem öröklődhetnek. A jelenlegi felfogás szerint bizonyos esetekben megőrződhetnek epigenetikus különbségek a meiózis során is, azaz – kivételesen – öröklődhetnek az ezek által meghatározott tulajdonságok.

Az a – bevezetőben említett – megállapítás, hogy az egyedfejlődés során a kezdetben totipotens sejtek differenciálódása megfordíthatatlan folyamat, újabban megdőlni látszik. 1997-ben sikerült először egy emlősállat differenciálódott testi sejtjének magját egy petesejt citoplazmájába átültetve azt átprogramozni és belőle új egyedet kifejleszteni (Dolly birka klónozása). Ennél jóval nagyobb gyakorlati jelentősége van annak, hogy 2007-ben differenciálódott emberi sejteket sejt kultúrában sikerült, néhány gén mesterséges bevitelével, többirányú fejlődésre képes (pluripotens) őssejtekké alakítani. Tekintettel az őssejtek sokirányú terápiás felhasználási lehetőségeire, e felfedezésnek igen nagy klinikai felhasználási perspektívái vannak.