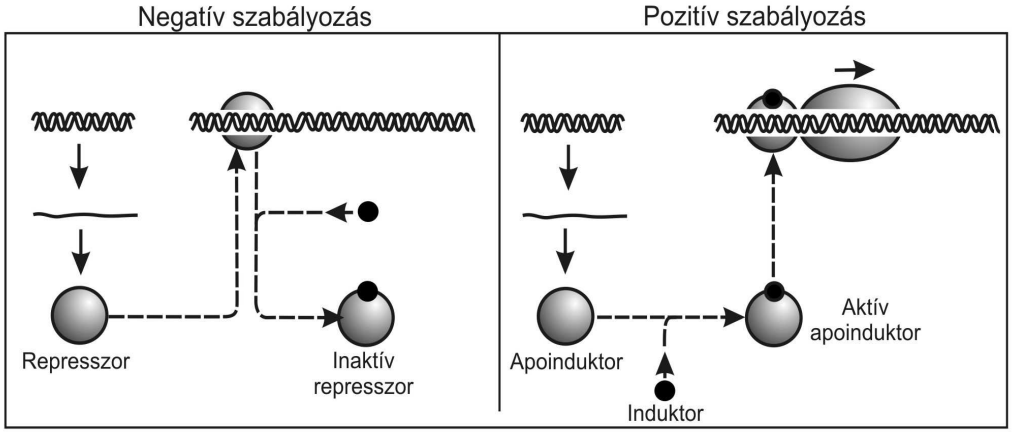
A GÉNMŰKÖDÉS SZABÁLYOZÁSA

Venetianer Pál

A soksejtű élőlények valamennyi sejtjében azonos a genom, nyilvánvaló azonban, hogy az egyes szervekben, 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 *(1. ábra)* 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–Monod 1961). Ennek a mechanizmusnak az a lényege, hogy a gének (vagy hasonló feladat elvégzésére csoportosult gének = operonok) rendelkeznek egy szabályozórégióval, amelyhez szigorú specificitással kapcsolódhatnak kizárólag e funkcióra szakosodott szabályozófehérjék. A szabályozófehérje 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 kis mólsúlyú anyag (induktor, például a lebontandó tápanyag) jelenléte, amely a szabályozófehérje szerkezetét úgy változtatja meg, hogy az kapcsolódhasson a megfelelő gén szabályozószakaszához. Ellenben negatív szabályozásnál a kis mólsúlyú tápanyagmolekula kapcsolódása a szabályozófehérjéhez (a represszorhoz) elszakítja azt a DNS-től, ezzel lehetővé téve a gén működését. Mindkét mechanizmus a génműködést az RNS-sé történő átírás (transzkripció) szintjén szabályozza.



1. ábra. A génműködés negatív és pozitív szabályozása

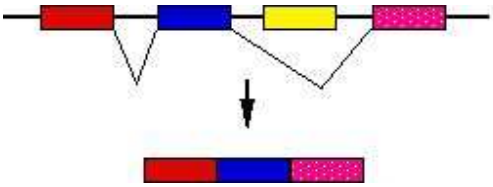
Baktériumok életműködéseinek szabályozásában fontos szerepet játszik a visszacsatolásos (feed-back) gátlás is. Ez azt jelenti, hogy egy-egy felépítő (anabolikus) jellegű anyagcsereút végtermékének felhalmozódása gátolja az illető anyagcsereút első lépését katalizáló enzim működését, és ezzel leállítja 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 ún. transzkripciós faktor létezik, ezek különböző DNS-szekvencia-elemekkel 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-szekvencia-motívumok többnyire a megfelelő gén(ek) elejénél helyezkednek el (ezt a szakaszt *promoter*nek nevezik), de néha a szabályozott géntől távol is lehetnek (az ilyen távoli szabályozók neve *enhancer* 'előmozdító', illetve *silencer* 'elnémító').

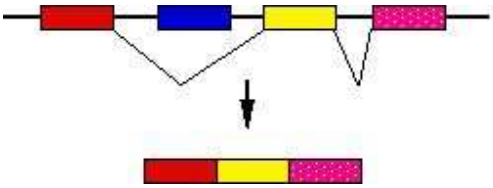
A baktériumokkal ellentétben magasabb rendűeknél (eukariótáknál) sokkal nagyobb szerepet játszik a génműködés második szintjének, a fehérjék szintézisének, a transzlációnak a gátlása is. Ennek eszközei elsősorban a közelmúltban felfedezett kisméretű szabályozó RNS-molekulák. Ezek közül egyesek úgy hatnak, hogy szerkezetük részben komplementere (tükörképe) bizonyos fehérjéket kódoló messenger RNS-eknek, és ezekkel kettős spirált 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.

Magasabb rendűeknél létezik a szabályozásnak egy további fontos szintje és lehetősége is. Ismeretes, hogy az eukariótagének 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'). Ezek a messengerek természetesen különböző fehérjéket kódolnak. Az e lehetőségek közötti választás szintén egy szabályozási mód, számos gén estében 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):



Ugyanarról a génről két különböző messenger RNS keletkezhet:



2. ábra. Ugyanazon génről különböző messenger RNS-ek keletkezhetnek

Szabályozható a génműködés úgy is, hogy a szabályozásért felelős DNS-szakaszon (promoter) kémiai módosítás (metilcsoportok bevitele) történik, és ez inaktiválja a gént.

Az eukarióták szervezetében a DNS a fehérjékkel mindig 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 foszfátcsoportok kapcsolódása, illetve leválása) válthatják ki. A laza szerkezet elősegíti, a tömör gátolja az adott DNS-szakaszon levő gének működését, tehát a kromatint alkotó fehérjék ilyen módosulásai is eszközei a génműködés szabályozásának.

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 sejtkultúrában 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.