

Geenien säätely (aitotumaiset)

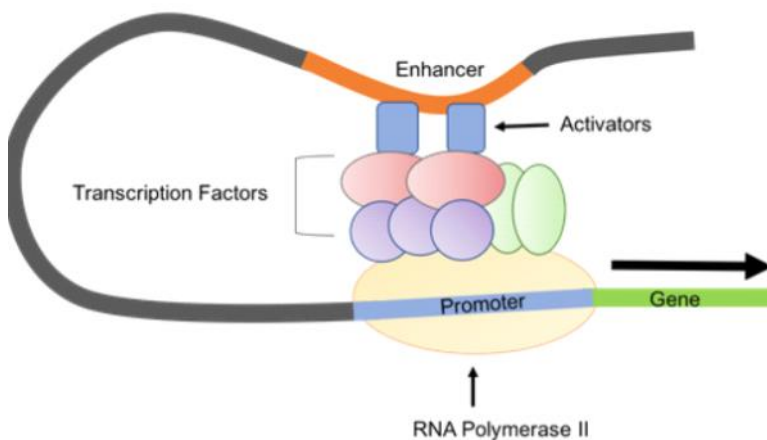
keskiviikko 9. lokakuuta 2019 10.29

Promoottori on DNA:n jakso, joka on välttämätön, että geeni voisi alkaa toimia.

RNA-polymeraasi tunnistaa promoottorin siihen sitoutuvien proteiinien avulla (*faktorit*, aitotumaisilla tarvitaan ainakin seitsemän erilaista), kiinnittyy DNA:han ja transkriptio käynnistyy.

Promoottorit sijaitsevat geenien lähellä "ylävirtaan" (juosteen 5'-päättä kohti). Promoottorien pituus vaihtelee noin sadasta tuhanteen nukleotidiin ja ne voivat jakaantua useisiin jaksoihin.

Geenin toiminnan säätelyyn osallistuvat myös muut DNA-jaksot, **tehostajat**, jotka voivat sijaita DNA-juosteessa kaukanakin itse geenistä. **Aktivoivat ja inhiboivat proteiinit** säätelevät puolestaan tehostajien toimintaa

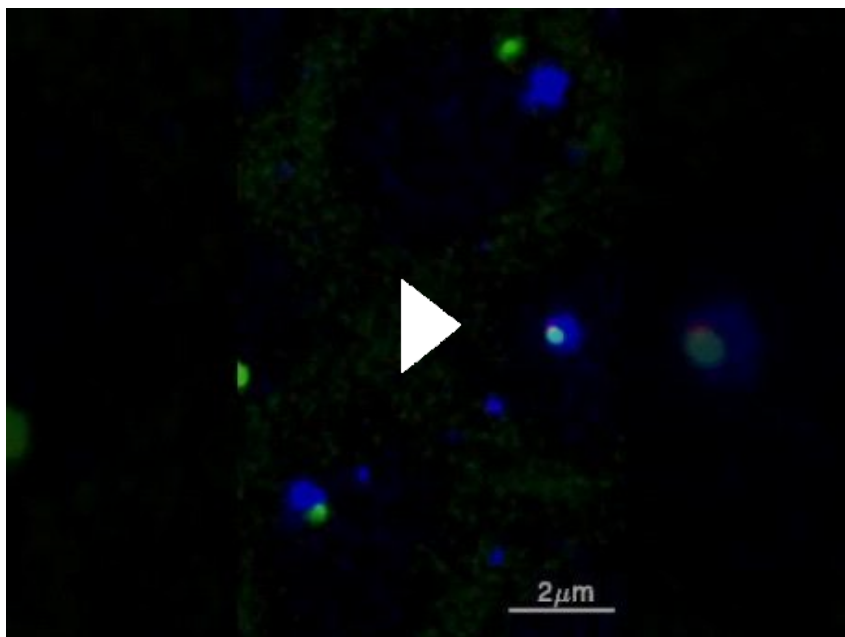


Enhancer = tehostaja

Eukaryotic Transcription

Geeni käynnistyy - video

keskiviikko 9. lokakuuta 2019 11.00



Tehostajat

Promoottorit

mRNA

Activation of a gene — transcription — is kicked off when proteins called transcription factors bind to two key bits of DNA, an enhancer and a promoter. These are far from each other, and no one knew how close they had to come for transcription to happen. Here, working with fly cells, researchers labeled enhancers blue and promoters green and watched in real time. Also tweaked was the gene itself, such that mRNA copies, hot off the press, would glow red. The red flare is so bright it's almost white, because several mRNAs at a time are being made. The study found that the enhancer and the promoter have to practically touch in order to kick off transcription.

Epigenetiikka

keskiviikko 9. lokakuuta 2019 10.00

"Geenit eivät muutu, säätely vain

Geenien vaikutukset ovat koodautuneina dna-säikeiden emäsjärjestykseen, mutta geenien oikeanlaiseen toimintaan tarvitaan muutakin. Tarvitaan säätelytekijöitä, jotka ohjaavat geenejä käynnistymään ja sammumaan silloin, kun pitää.

Epigeneettisillä tekijöillä tarkoitetaan geenien toimintaan vaikuttavia, solusukupolvesta toiseen periytyviä säätelytekijöitä, jotka eivät muuta dna:n emäsjärjестystä. Siksi epigeneettinen vaikutus voi myös purkautua, toisin kuin emäsjärjестyksen muutos.

Tyypillinen epigeneettinen vaikutus on geenin **dna:n metyloituminen** tai sen metylaation purkautuminen.

Metyloitumisella tarkoitetaan metyyliryhmiksi nimitettyjen hiiliyhdisteiden tarttumista dna:han. Vahvasti metyloitunut geeni on yleensä sammuksissa, mutta metyyliryhmiä voi myöhemmin irrota dna:sta, jolloin geeni käynnistyy." (1)

"Voidaan ajatella että neljän emäksen lisäksi perimässä on "viides kirjain" metyloituu C, joka poikkeaa muista, että ympäristö vaikuttaa siihen ja vaikutus voi myös purkautua. Myös DNA:t pakkaavat histoniproteiinit voivat metyloitua ja vaikuttaa geenien luentaan.

'Epi' tarkoittaa jonkun päällä, ja sitä epigenominen taso on: toiminnallinen ja ympäristövaikutuksille altis taso genomien eli ihmisen koko DNA:han koodatun perintöaineksen päällä.'

Tunnetuin ja tutkituin esimerkki epigenetiikan vaikutuksesta ihmispopulaatiossa on Saksan langettama kauppasaarto miehittämilleen alueille Hollannissa toisen maailmansodan lopussa. Puoleen vuoteen Hollantiin ei saatu käytännössä lainkaan tuontiruokaa, ja ihmisten päivittäiset energiamäärät putosivat n. 500–600 kilokaloriin päivässä.

Nälänhädän aikana raskaana olleiden naisten jälkeläisillä oli merkittäviä sokeriaineenvaihdunnan häiriöitä. Lisäksi seuraavan sukupolven jälkeläisten syntymäpaino oli merkitsevästi suurempi. Vielä 60 vuotta myöhemminkin nälänhädän kokeneiden sukuhaaroissa esiintyi merkitsevästi enemmän ylipainoa, sydänsairauksia ja mm. rintasyöpää. Tutkimuksissa havaittiin, että jälkeläisten tietyissä kasvuun ja aineenvaihduntaan osallistuvien geenien metylaatioissa oli huomattavia muutoksia. Ympäristötekijä eli nälänhätä aiheutti epigeneettisen muutoksen." (2)

(1) Yasmina Dadi

(2) Tiina Lankinen

Geenien toiminnan säätely: RNA:t

keskiviikko 9. lokakuuta 2019 11.41

RNA-TYYPIT		
RNA-tyyppi	Rakenne	Toiminta soluissa
Lähettilä-RNA (mRNA)	Yksijuosteinen, ei sisällä introneita	Sisältää DNA:n ohjeen proteiinin valmistamista varten.
Siirtäjä-RNA (tRNA)	Noin 75 nukleotidia, yksijuosteinen, juosteen osat pariutuneet molekyylin sisällä. Sauvamainen rakenne.	Kuljettaa aminohappoja ribosomille translaatiossa.
Ribosomaalinen RNA (rRNA)	Tuhansia nukleotideja, yksijuosteinen, juosteen osat pariutuneet molekyylin sisällä. Pallomainen rakenne.	Ribosomien rakennusosa, katalysoi peptidisidoksen muodostumista.
mikro-RNA (mi-RNA)	Noin 20 nukleotidia, yksijuosteinen, ei koodaa proteiinia	Sitoutuu lähetti-RNA:han ja estää translaation. Voidaan käyttää geenisäätelyssä.
small interfering RNA (si-RNA)	Noin 20 nukleotidia, kaksijuosteinen, virusperäinen, ei koodaa proteiinia	Sitoutuu lähetti-RNA:han ja estää translaation. Voidaan käyttää geenisäätelyssä.

X-kromosomin inaktivaatio

keski viikko 9. lokakuuta 2019 11.43

Nisäkäsnaarailla toinen solun X-kromosomeista on jatkuvasti metyloituna. Tätä kutsutaan X-kromosomin inaktivaatioksi. Esimerkiksi ihmisillä inaktivaatio tapahtuu jo muutaman viikon ikäisenä alkiona.

Inaktivaatio on välttämätöntä, jotta uros- ja naaraspuolisilla nisäkkäillä X-kromosomin sisältämien geenien tuotteita olisi soluissa yhtä paljon.

X-kromosomin inaktivaation vuoksi naarailla noin puolessa soluista ilmenee isältä perityn X-kromosomin vaikutukset ja noin puolessa äidiltä perityn X-kromosomin vaikutukset.

Kissoilla on mustan ja oranssin värin tuottavia geenejä, jotka sijaitsevat X-kromosomissa. Tällöin kissat voivat olla väriltään mustia tai oransseja, mutta yleensä vain naaraat myös mustan ja oranssin kirjavia.



Geenitoiminnan säätely

Eri soluissa toimivat eri geenit

Transkriptiota säädellään säätelyproteiinien avulla

Vaihtoehtoinen silmukointi tuottaa erilaisia proteiineja

Epigeneettinen säätely voi ulottua sukupolvien yli

RNA-molekyyleillä on useita tehtäviä

Tiivistelmä

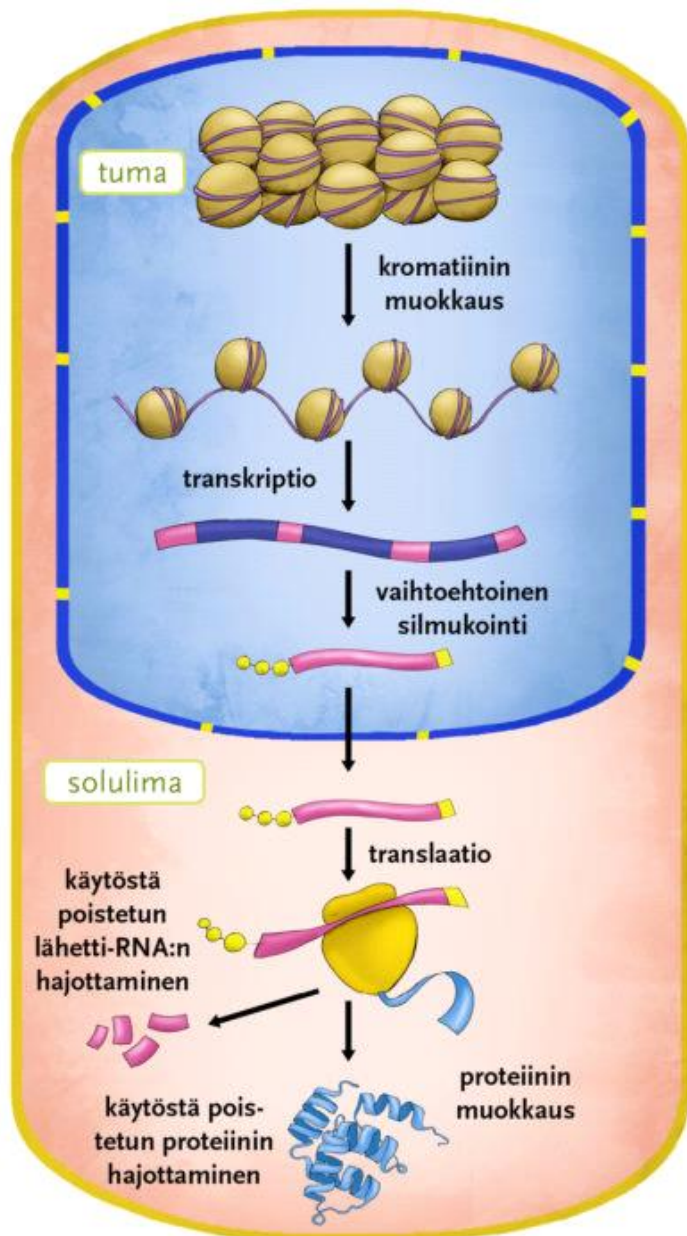
Vaikka kaikissa ihmisen soluissa on samat geenit, eri puolilla elimistöä soluissa valmistuu erilaisia proteiineja. Silmässä on geenejä, jotka vaikuttavat proteiinituotannon kautta värikalvon väripigmenttien muodostumiseen. Myös varpaan soluissa on samat silmän väriin vaikuttavat geenit, mutta varpaaseen ei muodostu silmän värikalvon kaltaista pigmentointiä. Solut säätelevät geenien toimintaa monella tavalla, jotta juuri oikeat geenit toimisivat oikeaan aikaan oikeassa paikassa.

Eri soluissa toimivat eri geenit

Solun rakenne ja tehtävä ovat seurausta siitä, mitkä geenit siellä toimivat. Kaikki geenit eivät suinkaan toimi samaan aikaan. Keskimäärin vaikkapa ihmisen solussa toimii yhtä aikaa noin 20 % sen proteiineja koodaavista geeneistä.

Aineenvaihdunnasta vastaavat **ylläpitogeenit** ovat niin tärkeitä solun normaalin toiminnan kannalta, että ne ovat kaikissa soluissa aina päällä. Tällaisia ovat esimerkiksi geenit, jotka vastaavat soluhengityksen elektroninsiirtoketjun proteiineista. Tiettyjä geenejä solut voivat kytkeä päälle ja pois tarpeen mukaan. Hormoneilla avattavat ja suljettavat geenit ovat tärkeitä esimerkiksi kuukautiskierron aikana. Yksilönkehitystä taas säätelevät geenit, jotka eivät enää toimi myöhemmissä kehityksen vaiheissa. Myös geenitoiminnan tehokkuutta voidaan säädellä eli geenin ilmenemistä voidaan tehostaa tai hillitä tarpeen mukaan. Aitotumaiset solut säätelevät geenien toimintaa useassa eri vaiheessa.

Säätelyä tapahtuu jatkuvasti transkription aikana sekä heti sen jälkeen esiaste-RNA:n silmukointivaiheessa. Solut kontrolloivat myös lähetti-RNA:n ja valmiiden proteiinien hajoamisnopeutta. Kromatiinirakenteen ja DNA:n muokkaus ovat keinoja muuttaa geenitoimintaa jopa niin, että vaikutukset ulottuvat sukupolvien yli.



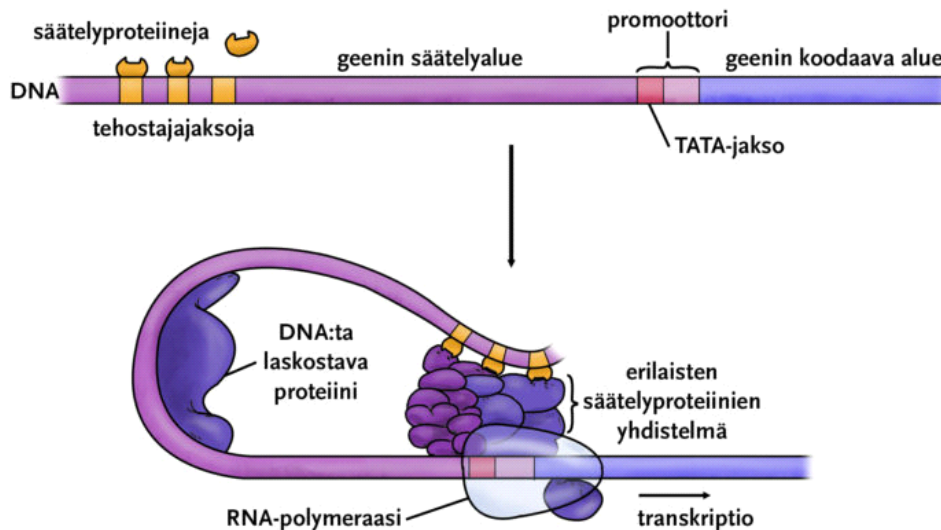
Aitotumaisissa soluissa geenitoiminnan säätely on mahdollista proteiinisynteesin kaikissa vaiheissa.

Transkriptiota säädellään säätelyproteiinien avulla

Transkriptio eli esiaste-RNA:n valmistus ei onnistu pelkästään RNA-polymeraasientsyymin avulla. RNA-polymeraasi tarvitsee avukseen säätelyproteiineja eli **transkriptiotekijöitä**. Säätelyproteiinit kiinnittyvät yleensä geenin säätelyalueelle. Kiinnittymiskohta voi olla säätelyalueen promoottorialueella tai kauempana tehostajajaksolla. Promoottorialueen kiinnittymiskohtana on erityinen **TATA-jakso**, jossa on tyymiiniä ja adeniinia

vuorotellen. Erilaiset säätelyproteiinit kiinnittyvät myös toisiinsa ja tällainen proteiiniyrykelmä sitoutuu lopulta RNA-polymeraasiin.

Jotkin säätelyproteiinit (**estäjäproteiinit**) estävät geenin toiminnan sen sijaan, että saisivat sen toimimaan. RNA-synteesi ei pääse käyntiin, ennen kuin estäjäproteiini irtoaa. Sekä geenitoimintaa tehostavien että sitä estävien proteiinien toiminta on tärkeää, jotta solussa toimivat kulloinkin oikeat geenit, oli kysymys sitten esimerkiksi alkion kehittämisestä, luuston muodostumisesta tai kasveilla juurten ja verson erilaistumisesta.



RNA-synteesin alkamiseen tarvitaan useita erilaisia säätelyproteiineja, jotka kiinnittyvät DNA:han, toisiin säätelyproteiineihin ja RNA-polymeraasiin, Vaikka säätelyproteiinit sitoutuisivat hyvinkin kauas promoottorialueelta ja RNA-polymeraasista, ne pääsevät niiden lähelle, jos tietyt proteiinit saavat DNA:n taipumaan sopivalla tavalla.

Vaihtoehtoinen silmukointi tuottaa erilaisia proteiineja

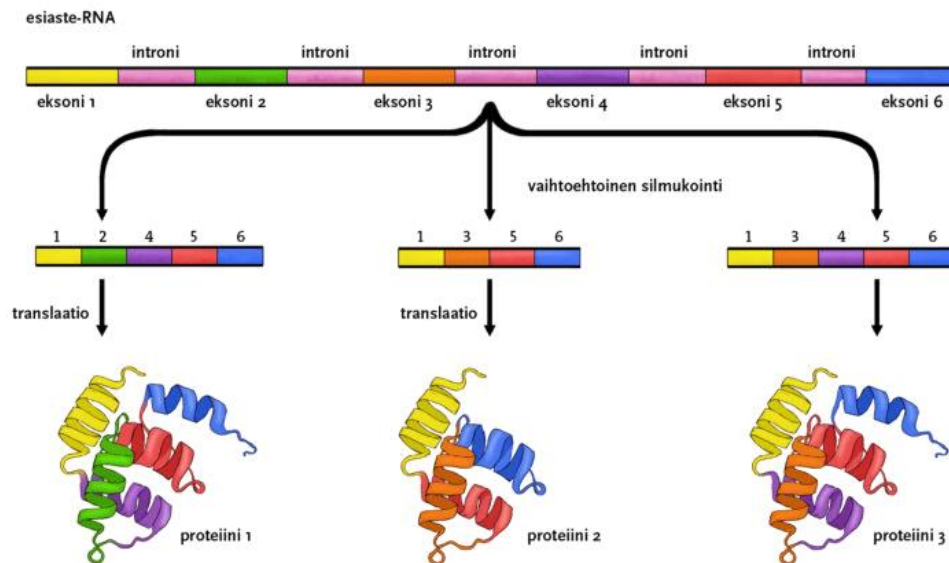
Vielä senkin jälkeen, kun transkriptio on tapahtunut, solu voi säädellä, mitä proteiineja se tuottaa. Eräs hyvin yleinen tapa on **vaihtoehtoinen silmukointi**. Se tarkoittaa, että samasta esiaste-RNA:sta voidaan muokata useita erilaisia valmiita lähetti-RNA-molekyylejä. Kaikkia geenissä olevia eksoneita ei tarvitse liittää valmiiseen lähetti-RNA:han. Solun tarpeista riippuen eksoneita voidaan yhdistellä usealla eri tavalla. Eri eksoniyhdistelmät tuottavat kukin oman proteiininnsa.

Vaihtoehtoisen silmukoinnin avulla solut voivat muodostaa huomattavasti enemmän erilaisia proteiineja, kuin jos kukin geeni tuottaisi aina vain yhdenlaista proteiinia. Solut voivat säädellä vaihtoehtoista silmukointia tilanteen mukaan. Eri kehitysvaiheissa ja eri kudostyypeissä vaihtoehtoinen silmukointi tuottaa erilaisia proteiineja. Kasveilla on todettu, että erilaiset

ympäristöolosuhteet ja stressitilanteet vaikuttavat vaihtoehtoisen silmukoinnin tuottamaan proteiinivalikoimaan.

Monisoluisilla eliöillä valmiit lähetti-RNA-molekyylit säilyvät solussa useita tunteja, jopa viikkoja, ennen kuin ne hajotetaan. Niitä voidaan siis lukea uudelleen ja uudelleen. Lähetti-RNA:n hajoamisnopeuden säätely on siis yksi tapa säädellä geenitoimintaa.

Kun solu on valmistanut tarpeelliset proteiinit, se säätelee myös niiden elinikää. Virheelliset proteiinit pyritään hajottamaan heti, mutta toimivien proteiinien elinikä vaihtelee huomattavasti. Esimerkiksi solujen jakautumisessa tarvittavat proteiinit voivat olla lyhytikäisiä, kun taas punasolujen hemoglobiini säilyy koko sen ajan kuin itse punasolukin. Kun on aika hajottaa jokin tietty proteiini, siihen lisätään pieni merkkimolekyylä. Tämän seurauksena proteiini tuhoetaan.



Vaihtoehdoisen silmukoinnin avulla samasta esiaste-RNA:sta saadaan tuotettua useanlaisia proteiineja.

Epigeneettinen säätely voi ulottua sukupolvien yli

Epigenetiikka tarkoittaa, että geenin toiminnassa tapahtuu perinnöllisiä muutoksia ilman, että DNA:n emäsjärjestys muuttuu. Perinnölliset muutokset johtuvat esimerkiksi kromatiinirihman, histoniproteiinien ja DNA:n muokkauksesta. Muokkausten seurauksena tiettyjen geenien toiminta kiihtyy, vähenee tai sammuu kokonaan.

DNA:n ja histonien muodostamassa kromatiinissa on tiiviimmin ja löyhemmin pakattuja kohtia. Tiiviisti pakatuissa kohdissa RNA-polymeraasi ei pääse toimimaan, joten tämän alueen geenejä ei yleensä lueta. Tällöin lähetti-RNA:ta ei synny eikä proteiinia muodostu. Löyhemmissä kohdissa geenejä sen sijaan luetaan aktiivisesti. Tiiviimmin ja löyhemmin pakatut alueet vaihtelevat yksilönkehityksen ja solun elinkierron aikana. Tiettyä

aluetta voidaan siis kiristää tai löyhentää tarpeen mukaan. Käytännössä tämä säätelee sen, mitkä geenit milloinkin ilmenevät.

Kromatiinin tiukkuuden säätely perustuu histoniproteiinien muokkaamiseen. Entsyymit voivat muokata niitä lisäämällä tai poistamalla esimerkiksi **metyyliryhmiä** eli hiilestä ja vedystä rakentuvia pieniä molekyylin osasia. Metyyliryhmien läsnä- tai poissaolo vaikuttaa siihen, onko kromatiini löyhästi vai tiiviisti pakattu ja voidaanko sen alueen geenejä lukea.

Jotkin entsyymit voivat kiinnittää metyyliryhmän suoraan DNA:han. Myös tämä vaikuttaa geenin aktivoitumiseen tai hiljenemiseen, vaikka itse geenin rakenteessa ei tapahdu muutoksia. Kun DNA jakautuu, entsyymit liittävät myös uuteen DNA-juosteeseen metyyliryhmän, jos sellainen on ollut alkuperäisessä DNA-juosteessa. Näin metylaation vaikutus ulottuu seuraavaankin solusukupolveen tai jopa jälkeläisiin.

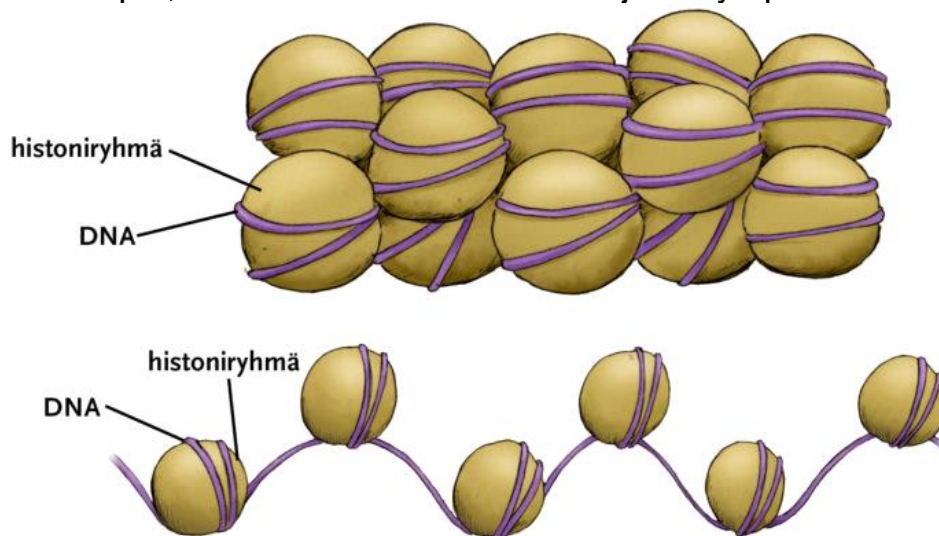
Erilaiset ympäristötekijät niin solua ympäröivässä kudoksessa kuin vaikkapa ravinnossa tai hengitysilmassa saattavat vaikuttaa metylaatioon. Sitä kutsutaan epigeneettiseksi säätelyksi. Vaikutukset voivat olla hyödyllisiä, haitallisia, yksilön kannalta merkityksettömiä tai ne voivat liittyä lajille tyypilliseen käyttäytymiseen. Esimerkiksi työläismehiläisten tuottama kuningatarhyttelö, jolla ruokitaan tulevaa kuningatarta toukkavaiheessa, aktivoi tiettyjä geenejä, Toukalle kasvavat munasarjat ja siitä tulee kuningatar. Työmehiläiset kehittyvät samanlaisista toukista kuin kuningatar, mutta saavat erilaista ravintoa ja kehittyvät erilaisiksi.

Torjunta- ja homeenestoaineet sekä säilyketölkkien sisäpinnoitteena käytetty bisfenoli-A ovat hiirillä tehdyissä kokeissa vaikuttaneet eräiden geenien aktiivisuuteen ja lisänneet syövän ja diabeteksen riskiä vielä neljännessäkin sukupolvessa. Toisaalta epigeneettinen säätely voi suojata vaikkapa sydän- ja verisuonitaudeilta. Tämä havaittiin tutkimuksessa, jossa isoisien niukka ravinnonsaanti nuorena vaikutti lastenlasten terveyteen. Se, miten ympäristön vaikutukset ja niiden aikaansaamat epigeneettiset muutokset geenien toimintatilassa siirtyvät seuraavalle sukupolvelle, tunnetaan vielä puutteellisesti. Muutokset voivat periytyä sukupuolisidonnaisesti, jos epigeneettiset muutokset ovat kohdistuneet sukusoluissa esimerkiksi vain X-kromosomiin. Tällöin ympäristötekijöiden vaikutus periytyy koirailta vain naaraspuolisille jälkeläisille, mutta naarailta molemmille sukupuolille.

Myös kohdun olosuhteilla voi olla ratkaiseva merkitys eri sukupuoliin. Nisäkäsnaarailta munasolut alkavat kehittyä jo sikiöaikana, mutta koirailta

siittiötuotanto alkaa paljon myöhemmin, ihmisellä murrosiässä. Kohdun ympäristötekijät voivat siten aikaansaada perinnöllisiä, epigeneettisiä muutoksia vain naarailla.

Epigenetiikka saattaa selittää myös identtisten kaksosten välisiä perinnöllisiä eroja. Identtisillä kaksosilla on samanlainen perimä, mutta siitä huolimatta toinen voi saada geenitoiminnan häiriöstä johtuvan sairauden ja toinen ei. Identtisten kaksosten väliset epigeneettiset erot ovat sitä suurempia, mitä erilaisemmat elintavat ja elinympäristöt heillä on.



Löyhästi pakkautuneissa kromatiinin osissa geenejä luetaan aktiivisesti, tiukemmissa kohdissa geenitoiminta on vähäistä.

RNA-molekyyleillä on useita tehtäviä

Sen lisäksi, että erilaisilla RNA-molekyyleillä on monia tärkeitä tehtäviä geneettisen tiedon välittämisessä ja aminohappoketjun muodostamisessa, niillä on suuri merkitys myös geenitoiminnan säätelyssä. Lähetti-, siirtäjä- ja ribosomaalisen RNA:n ohella solussa valmistuu erilaisia pieniä RNA-molekyylejä, joita kutsutaan yhteisellä nimellä **ei-koodaava-RNA**. Yksi parhaiten tunnettu ryhmä on **mikro-RNA:t**. Ne ovat pituudeltaan vain parinkymmenen emäksen mittaisia, eivätkä ne ohjaa minkään proteiinin muodostumista.

Ympäristötekijöiden on todettu vaikuttavan mikro-RNA-molekyylien tuotantoon. Hiirillä tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että nuorten hiirten kokema stressi ja sen aikaansaama depressio vaikuttivat mikro-RNA-molekyyli määrän kasvamiseen soluissa. Sperman välityksellä lisääntynyt tuotanto säilyi seuraavaankin sukupolveen. Vielä kolmannessa polvessa hiirillä ilmeni depressiota. Ei-koodaavien RNA-molekyylien on todettu säätelevän myös lukuisia fysiologisia toimintoja, kuten alkionkehitystä, solunkasvua, solukuolemaa ja monia aineenvaihduntareaktioita.

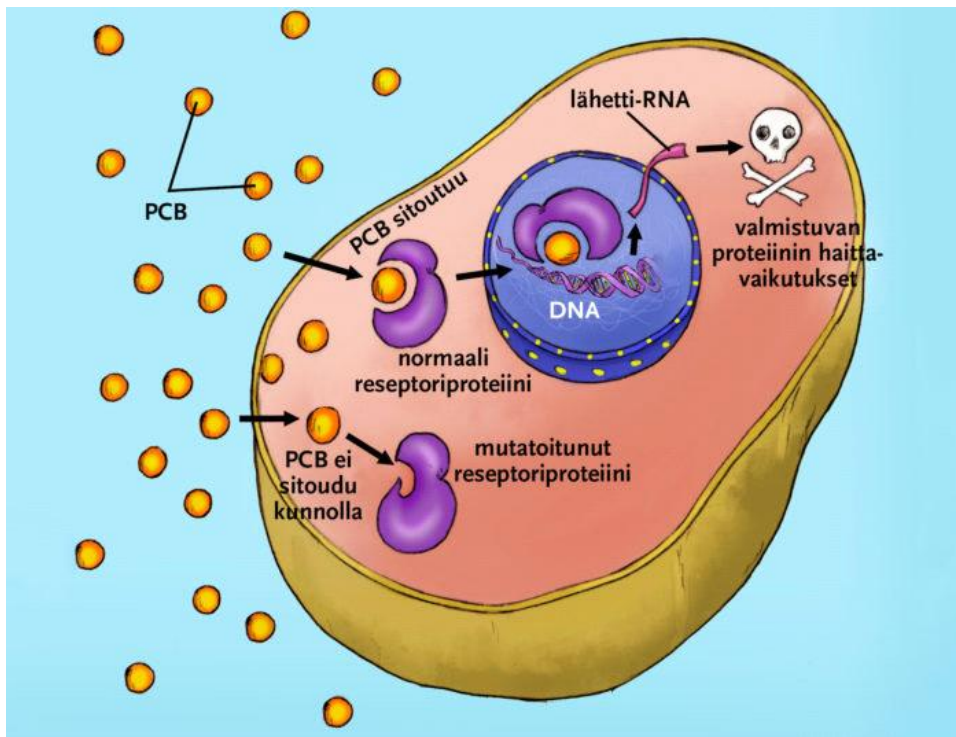
Jäätorskan salainen ase

Hudsonjoessa elää jääturskia, joiden kohdalla ihmisen aiheuttama evoluutio on edennyt hyvin nopeasti. 30–60 vuodessa Hudsonjoen jääturskille on kehittynyt luonnonvalinnan seurauksena vastustuskyky PCB-myrkyille. Muissa joissa elävät lajitoverit ovat 100 kertaa herkempiä PCB:lle kuin Hudsonjoessa elävät yksilöt. Kyseiseen jokeen laskettiin 1940-luvulta 1970-luvulle valtavat määrät PCB:tä. Myrkky on hyvin pitkäikäistä ja sitä on varastoitunut pohjasedimenttiin. Kaloilla PCB aiheuttaa muun muassa hengenvaarallista sydämen vajaatoimintaa.

Tutkijoille on selvinnyt geneettinen perusta jääturskan sopeutumisessa. Soluun päästyään PCB kiinnittyy solulimassa olevaan reseptoriproteiiniin. PCB ja reseptorimolekyylit siirtyvät yhdessä tumaan ja kiinnittyvät DNA:han. Kiinnittymisen seurauksena normaalitilanteessa toimimaton geeni aktivoituu ja alkaa tuottaa proteiinia, joka ilmeisesti saa ainakin osittain aikaan PCB:n haitalliset vaikutukset yksilössä. Hudsonjoen jääturskalla on tapahtunut geenimuutos eli mutaatio reseptoria koodaavassa geenissä. Mutaation ansiosta reseptori ei sitoudu yhtä helposti PCB:hen eikä kuljeta sitä tumaan.

Sopiva mutaatio ja lyhyt sukupolvien välinen aika ovat auttaneet jääturskaa selviytymään myrkyllisessä joessa. Vaikka mutaatio auttaa jääturskaa, se ei auta muita Hudsonjoessa eläviä lajeja. PCB kertyy jääturskaan ja siirtyy ravintoverkon myötä eteenpäin.

9H *Jäätorska.*



PCB aiheuttaa solussa ketjureaktion, joka johtaa normaalitilanteessa toimimattoman geenin aktivoitumiseen. Geenin tuottama proteiini aiheuttaa haitallisia vaikutuksia yksilössä.