

2006. aasta Nobeli auhind füsioloogias ja meditsiinis

Riin Tamm – TÜ molekulaar- ja rakubioloogia instituut

2006. aasta Nobeli auhinna füsioloogia ja meditsiini alal pälvisid Andrew Z. Fire ja Craig C. Mello uurimuse eest teemal "RNA interferents – geenide vaigistamine kaheahelalise RNA abil" ("RNA interference – gene silencing by double-stranded RNA").

Molekulaarbioloogias on tuntud keskne seisukoht: raku tuumas paiknevalt päriliku informatsiooni kandjalt DNA-lt (desoksüribonukleiinhape) sünteesitakse informatsiooni edasi kandev mRNA, mille alusel tsütoplasmas sünteesitakse erinevaid valke. Valgud osalevad väga erinevates eluprotsessides, näiteks ensüümid osalevad toidu seedimisel, ajus vahendavad retseptoriteni signaali, antikehad kaitsevad meid bakterite eest.

Meie genoomis on ligikaudu 30 000 geeni, millest väikest osa ekspresseeritakse erinevates rakkudes. DNA-lt informatsiooni-RNA sünteesi nimetatakse transkriptsiooniks ning seda protsessi reguleerivad erinevad tegurid. Geeniekspressiooni regulatsiooni põhiprintsiibid identifitseerisid rohkem kui 40 aasta tagasi prantslastest Nobeli auhinna laureaadi F. Jacob ja J. Monod.

Selle aasta Nobeli auhinna laureaadiid on avastanud fundamentaalse mehhanismi, mis kontrollib geneetilise info liikumist rakus. Raku tuumas asuvalt DNA-lt kandub teave üheaahelalise informatsiooni-RNA [*messenger-RNA* (mRNA)] kaudu valkude tootmiseks tsütoplasmasse. 1998. aastal avaldasid Ameerika teadlased Fire ja Mello oma uurimistöö, kus nad käsitlesid mehhanismi, mis on võimeline lagundama geenidelt sünteesitud mRNA-d. See mehhanism, RNA interferents (RNAi), aktiveeritakse, kui RNA molekulid on rakus kaheahelalistena. Selline RNA aktiveerib biokeemilised reaktsioonid, mis lagundavad kaheahelalisele RNA-le (ds RNA)

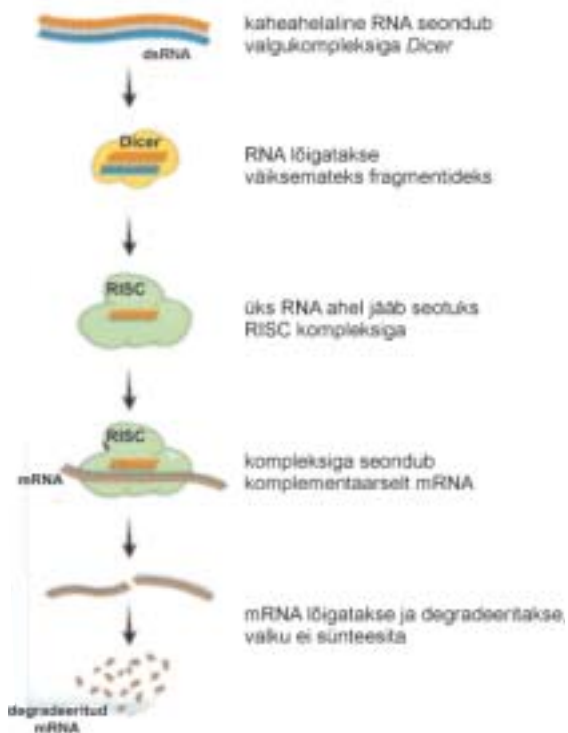
komplementaarse järjestusega üheaahelised mRNA molekulid. Komplementaarsus on lämmastikaluste kindel üksteisele vastavus ($A = T$; $G = C$). Tulemuseks on selle geeni vaigistamine, millelt vastav mRNA on sünteesitud ja valkude sünteesi ei toimu. RNA interferents töötab nii inimeste, taimede kui ka loomade rakkudes. Sellel on tähtis roll geeniekspressiooni regulatsioonis. Praegu kasutatakse laialdaselt RNA interferentsi teaduses geenide funktsiooni uurimiseks ja see võib tulevikus olla abiks haiguste molekulaarsete mehhanismide avastamisel ning uute ravimeetodite loomisel.

Andrew Z. Fire (sünd 1959) on bioloogiadoktor, Stanfordi Ülikooli meditsiinikooli patoloogia ja geneetika professor. 1978. aastal, olles 19aastane, sai ta Kalifornia Ülikoolis bakalaureusekraadi matemaatika erialal. Seejärel, 1983. aastal omandas A. Z. Fire Massachusettsi Tehnoloogia Instituudis doktorikraadi Nobeli laureaadi Phillip Sharpi juhendamisel. 2003. aastal liitus A. Z. Fire Stanfordi Ülikooliga. Tema uurimisteenaks on mehhanismid, millega rakud ja organismid reageerivad geneetilistele muutustele.

Craig C. Mello (sünd 1960) on Massachusettsi Ülikooli meditsiinikooli molekulaarse meditsiini professor. 1982. aastal sai Mello bakalaureusekraadi Browni Ülikoolis ja 1990. aastal kaitses doktorikraadi Harvardi Ülikoolis. Ta ühines Massachusettsi Ülikooli meditsiinikooliga 1994. aastal. Tema laboris kasutatakse mudelorganismina ümarussi *Caenorhabditis elegans*, et uurida embrüonaalsete rakkude jagunemist ja omavahelist suhtlemist nematoodi arengu käigus ning geenide vaigistamist RNAi abil.

RNA interferentsi avastamine

Süstides ussidesse üheaahelalise mRNA („sense“-ahel), ei tuvastatud usside liikumise muutusi.



Joonis 1. „Sense” ja „antisense” ahelast moodustuv kaheaheliline RNA (ds RNA) seondub valgukompleksiga Dicer. See lõikab kaheahelilise RNA fragmentideks. Seejärel seonduvad need fragmendid valgulise RISC kompleksiga (RNA – induced silencing complex, RNA indutseeritud vaigistamise kompleks), millest üks RNA ahel eemaldatakse. Teine RNA ahel jääb kompleksiga seotuks ning seondub märklaud mRNAga, mis seejärel lõhutakse ja degradeeritakse. Geen, millelt mRNA sünteesiti, vaigistatakse.

Muutusi ei täheldatud ka siis, kui süstiti üheaaheliline „antisense” RNA, mis ei kanna informatsiooni valkude sünteesiks. Samas „sense” ja „antisense” ahelate koos süstimise järel muutus usside liikumine tõblemiseks. Ilmnes, et „sense” ja „antisense” ahelad moodustasid koos kaheahelilise RNA, mis seondus temale komplementaarse üherealise mRNA ahelaga ja toimus geeni „vaigistamine”.

Järgnes mitmeid erinevaid eksperimente, mis seda hüpoteesi selgelt tõestasid. Fire ja Mello

järeldasid, et RNA interferents on geenispetsiifiline, kuna sellelt sünteesitud mRNA paardub süstitud RNA molekuliga ning see võib levida rakkude vahel ja olla päritav. 1998. aastal avaldasid Fire ja Mello oma töö ajakirjas Nature (1). Nende avastus selgitas paljude varem segadust tekitanud ja vastuoluliste katsete tulemusi.

Joonisel 1 on skemaatiliselt esitatud RNA interferentsi mehhanism.

Kirjandus

1. Fire A, Xu SQ, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature 1998;391:806–11.

http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2006/
http://en.wikipedia.org/wiki/Craig_C._Mello
http://en.wikipedia.org/wiki/Andrew_Fire

riinusch@ut.ee