

Geenidoosid tasakaalukaussidel

Mart Viikmaa

Tasakaalust on mõtet rääkida juhul, kui süsteemi vaadeldavad parameetrid (olgu mass, koostis, protsesside kiirus või intensiivsus, signaalide sagedus, aktivaatorite ja inhibiitorite vahekord, arengutüüp jm.) kas kvantiteedi või kvaliteedi suhtes püsivad enam-vähem muutumatutena kauema aja kestel kui oleks vaja nende teise seisundisse minekuks (“enam-vähem” tähendab seda, et nende parameetrite väärtused võivad ka tasakaaluseisundis mõnevõrra võnkuda mingi keskmise ümber). Biosüsteemid on küberneetilised süsteemid, mis toimivad instruktiivsete programmide alusel. Nende seisundeid määravad peamiselt informatiivsed signaalid – geeniproductid.

Aga aitab teoretiseerimisest. Minu arusaamad asjadest on ikka põhinenud teesil: „Enne kui hakkad teoretiseerima, õpi tundma fakte”. Käesolevas artiklis käsitlen ma üht geneetiliste nähtuste valdkonda – geenidoosi efekte. Iga raku ja kogu hulkrakse organismi genotüüp töötab harmoonoomilise süsteemina, kus normaalse talitluse tagatiseks pole mitte ainult kvalitatiivne efektiivsus, vaid ka kvantitatiivsed vastavused (*resp.* tasakaalulised suhted).

Geenidoosi hälbed. Otseselt vaadeldavaiks geenidoosi tasakaaluhälveteks on aneuploidiad. Sagedasim juht inimesel on trisoomia 21. Normaalse kromosoomi lisandumine indiviidi kariotüüpi põhjustab nii anatoomilisi kui ka psüühilisi vääringuid (Downi sündroom). Monosoomia (so. mingi kromosoomi paarilise puudumine) on veelgi raskemate tagajärgedega – on letaalne. Erandeiks on sugukromosoomide arvanomaaliad, mis lubavad mõningate puuetega eluvõimelise organismi arengu (põhjused selguvad allpool).

Kromosomaalse soodeterminatsiooniga organismidel on geenidooside tasakaalutus sugukromosoomidega füüsiliselt ette antud. Homogameetsel (enamasti emasel) sugupoolel on kaks X-kromosoomi, heterogameetsel sugupoolel üks X- ja üks Y-kromosoom (viimane puudub esimesena mainitud sugupoolel üldse). Kuidas siin sugupoole võrdsus geenidoosides tagatud on?

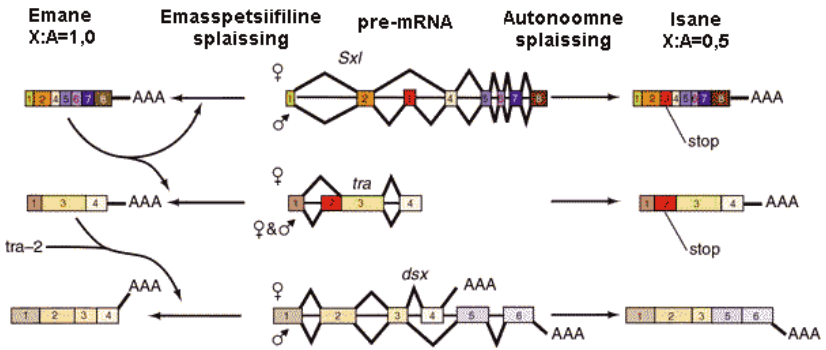
Geenidoosi kompensatsioon. Loodus on leiutanud mitmed tasakaalustavad mehhanismid. Esiteks, Y-kromosoom (mis esineb ainult ühel sugupoolel) on puhastatud peaaegu kõigist organismi üldiseks

arenguks ja talitluseks olulistest geenidest (selles on peamiselt soospetsiifilist gametogeneesi juhtivad geenid, ja nt. imetajatel soodeterminatsiooni geen). Teiseks, X-kromosoomi (mis kannab rohkeid eluliselt olulisi geene) geenidoosid tasakaalustatakse kompensatsioonimehhanismidega, mida on omakorda kahte tüüpi. Imetajatel toimub varases embrüogeneesis teise X-kromosoomi (polüsoomia X korral kõigi liigsete) inaktivatsioon heterokromatiniseerumise (Barri e. sugukromatiinkehakese moodustumise) teel. Selle protsessi käivitab X-liiteline geen (inimesel XIST), mis ekspresseerub ainult inaktiveeritavas kromosoomis. Milline mehhanism tagab selle, et ühes (ja ainult ühes) X-kromosoomis jääb see geen vaikivaks (ja see kromosoom aktiivseks), pole veel päris selge. Tõenäoliselt on tegemist spetsiifilise autosoomse repressoriga, mida jätkub ainult ühe geeni inaktivatsiooniks. Äädikakärbsel (*Drosophila*) aga tõstetakse isase ainsa X-kromosoomi lookuste transkriptsiooniaktiivsust. Aktivatsiooni lülitiks on geen *male-specific lethal-2* (*msl-2*). Selle produkt on transkriptsioonifaktor, mis omakorda aktiveerib geenid *maleless*, *male-specific lethal-1* ja *male-specific lethal-3*. Nende valkproduktid seostuvad X-kromosoomi paljude saitidega, hõlbustades geenide aktivatsiooni kromatiini struktuuri muutmise kaudu. Aktiivse MSL2-valgu süntees on seotud soodeterminatsiooni mehhanismiga.

Äädikakärbse soodeterminatsioon. Äädikakärbsel (ja vist kõigil kahetiivalistel) on sügootne soodeterminatsioon kromosomaalselt sama tüüpi mis imetajatelgi – emased XX ja isased XY. Kuid soofenotüübi determinatsiooni mehhanismid on neil loomadelt täiesti erinevad. Imetajatel on geneetiline soomäärang sõltuv Y-kromosoomi olemasolust või puudumisest. Tegelikult otsustab asja üks Y-liiteline geen (*TDF* e. *SRY*), mis kodeerib testiste determinatsiooni faktorit. Kui see on genotüübis olemas, areneb isasorganism, kui puudub, siis emasorganism (sõltumata X-kromosoomidest). Juba eelmise sajandi esimestel kümnenditel märkasid kärbseneetikud, et *Drosophila*'l on asi hoopis teisiti: Y-kromosoom soomääramises ei osale, soofenotüübi määrab X-kromosoomide ja autosoomikomplektide arvsuhe. Kui see suhe (X/A) võrdub 1-ga, areneb emasisend, kui suhe on 0,5, areneb isasisend, ja kui suhe on vahepealne (karüotüübi anomaaliate korral), tekib interseks. Teisiti öeldes: kui X-kromosoomide ja autosoomikomplektide arv on võrdne (tasakaalus), determineeritakse emasareng; kui need arvud on

ebavõrdsed (tasakaalutud), siis käivitub isas- või interseksne areng. Nüüd on selle determinatsiooni geneetiline olemus selgunud – see on huvitav ja kummaline.

Äädikakärbe soo determinatsioon käib läbi geenikaskaadi *sex lethal* (*Sxl*), *transformer* (*tra*), *transformer-2* (*tra-2*) ja *double sex* (*dsx*) ning valikumehhanismiks on alternatiivne splaiissing (Joon. 1).



Joonis 1. X/A suhe 1:1 lülitab geeni *Sxl* transkripti splaiissingu emasspetsiifilise splaiissingufaktori tekitamisele. See viib omakorda emasspetsiifiliste *tra*- ja *dsx*-valkude (*DSX-F*) sünteesile. Kui X/A suhe on 0,5, siis funktsionaalseid *Sxl*- ja *tra*-valke ei produtseerita ning sünteesitakse isaspetsiifilist valku *DSX-M*. (Martinez Hewlett, www.blc.arizona.edu/).

X-kromosoomis on 3 geeni (*Runt*, *Sisterless-A*, *Sisterless-B*) mille valkproduktid aktiveerivad *Sxl*-geeni. Autosoomides (3 kromosoomi) on geenid, mis pärsvivad nende aktiivsust (*Daughterless*, *Deadpan*, *Extramachrochaete*). Kõik need geenid ekspresseeruvad embrüogeneesi väga varases staadiumis (2 tundi pärast viljastumist). Geenidooside arvulise tasakaalu (1:1) korral aktiveerub *Sxl*-geen splaiissingut määravas vormis. Positiivse tagasisidestusega säilitab ta oma splaiissingutüübi ning määrab soodeterminatsiooni kaskaadis järgmiste geenide (*tra* ja *tra-2*) splaiissinguviisi. Need omakorda splaisivad *dsx*-geeni transkripti nii, et moodustub emasspetsiifiline transkriptsioonifaktor *DSX-F*. See pärrib isastunnuste arengut määravate geenide aktiivsuse. Kui suhe X/A on 0,5, siis aktiivset splaiissingufaktorit *Sxl* ei sünteesita ning soofenotüübi areng läheb

mööda autonoomset (vaikivat) rada tekitamaks lõpuks valku *DSX-M*, mis inaktiveerib emasfenotüübi arengu.

Peale selle, Sxl-valk kujundab geeni *MSL-2* splaissingu nii, et aktiivset valku ei moodustu (ja seega X-kromosoomi aktivatsioon ei käivitu, vt eespool).

Kummaline on selles mehhanismis see, et äädikakärbsse isastel transkribeeritakse geene (*sxl*, *tra*), millelt funktsionaalset valku ei produtseerita.

Huvitav on asi filosoofidele, keda vaimustab kvantitatiivse suhte (1:1) avaldumine selge alternatiivina (emane/isane).

Kirjandus

Hewlett, M. /www.blc.arizona.edu/

Maimets, T. 1999. *Molekulaarne rakubioloogia*. Tartu.

Autoimmuunsus: rikutud tasakaal

Pärt Peterson

Immuunsüsteemi eesmärk on kaitsta organismi välismaailma patogeene; viiruste, bakterite ja parasiitide eest. Seetõttu oleme harjunud mõtlema immuunreaktsioonist kui organismi kaitsest. Samas võib immuunsüsteem pöörduda vaenlasena inimese enda vastu. Lihtsustatuna ongi autoimmuunsus olukord, kus immuunsüsteem on viidud tasakaalust välja ja ei suuda enam vahet teha oma ja võõra vahel. Rikutud tasakaalu tagajärjel kujuneb välja immuunreaktsioon omaenda kudede vastu.

Oma ja võõra eristamine on keeruliste valikuprotsesside tulemus ja seetõttu on esmapilgul üllatav, et immuunsüsteem suudab talle antud ülesannet täita. Molekule, mille vastu immuunsüsteem oma reaktsiooni kujundab, nimetatakse antigeenideks. Enamik antigeene on valgud, mis oma bioloogiliselt ülesehituselt on sarnased nii viirustes, mikroobides kui ka inimeses. Hoolimata sellest, et valke on väga mitmesuguseid, leidub neis alati ka sarnaseid aminohappelisi järjestusi. Sageli on ühtmoodi talitlevad valgud oma struktuurilt sarnased. Nii võib