



Regulacija genske ekspresije eukariota i Nobelove nagrade za 2006. godinu

Regulation of eukaryotic gene expression and the Nobel prizes 2006.

Goran Brajušković, Snežana Cerović

Vojnomedicinska akademija, Centar za patologiju i sudsku medicinu, Institut za patologiju, Beograd

Molekularna biologija je nauka 21. veka. To je relativno mlada nauka koja postoji tek nešto više od 50 godina. Dostignuća molekularne biologije imala su veliki uticaj na razvoj mnogih nauka i nezamenljivi su segment ukupnog ljudskog napretka. Nakon dešifrovanja humanog genoma otpočela je nova era u razvoju prirodnih nauka, takozvana „genomska era“. Dometi genomske ere koja donosi epohalne promene u shvatanju života teško se mogu sagledati. Molekularna biologija raspolaže sa približno tačnom sekvencijom humanog genoma (redosledom nukleotida u lancu DNK) i brojem gena u njegovom kodirajućem segmentu. Tehnološki napredak i otkriće *array* tehnika omogućava nam simultano praćenje ekspresije na stotine i hiljade gena. Nakon svih ovih otkrića, pažnja naučne javnosti naročito je usmerena na istraživanje jednog posebnog fenomena – profila genske ekspresije. Važan segment ovih istraživanja predstavlja regulacija genske ekspresije eukariota.

Laureati Nobelove nagrade za fiziologiju ili medicinu i Nobelove nagrade za hemiju 2006. godine su naučnici čija istraživanja obuhvataju bazične mehanizme iz osnova regulacije, odnosno, inhibicije genske ekspresije.

Nobelovu nagradu za fiziologiju ili medicinu za 2006. godinu podelili su Američki profesor patologije i genetike Andrew Z. Fire (1959) sa Stanfordske Univerziteta (*Stanford University*), SAD (slika 1) i Amerikanac portugalsko - škotskog porekla Craig C. Mello (1960), profesor molekularne medicine sa Medicinskog fakulteta Univerziteta u Masačusecu, SAD (*University of Massachusetts Medical School*) (slika 2). Profesori Andrew Fire i Craig Mello jedni su od najmlađih dobitnika Nobelove nagrade u njenoj 105 godini dugoj istoriji. Ovo najveće svetsko naučno priznanje dobili su za otkriće fenomena RNK interferencije, 1998. godine¹. Istu nagradu za oblast hemije dobio je profesor strukturne biologije Amerikanac Roger Kornberg (1947) (slika 3) sa Stanfordske Univerziteta (*Stanford University*), SAD, za otkrića vezana za ulogu hromatina u regulaciji genske ekspresije kod eukariota².

Sredinom sedamdesetih godina prošlog veka, Roger Kornberg je korišćenjem metode kristalne radiografije, prvi ukazao na značaj proteina histona u formiranju hromatinske strukture. Istovremeno, on je utvrdio i način vezivanja histona sa DNK molekulom i izmerio veličinu histonskog okta-



Sl. 1 – Andrew Z Fire



Sl. 2 – Craig C Mello



Sl. 3 – Roger Kornberg

mera obavijenog DNK lancem koji približno iznosi 100 \AA ³. Pre pionirskih istraživanja Rogera Kornberga smatralo se da histonski proteini imaju jedino ulogu u „pakovanju“ molekula DNK. Zahvaljujući otkrićima Kornberga danas znamo da su posttranslacione modifikacije proteina histona, kao što su acetilacija, fosforilacija i metilacija, jedan od efikasnih načina regulacije genske ekspresije kod eukariota. Ove posttranslacione modifikacije naročito se odnose na aminokiselinu lizin na N kraju H3 klase histona^{4,5}. Tako je acetilacija aminokiselinskih ostataka histona u nukleozomima, uz pomoć enzima histon acetil transferaze, dovedena u vezu sa transkripciono aktivnim regionima hromatina koje definišemo kao euhromatin. Suprotno tome, deacetilacija histona uz pomoć enzima histon deacetilaze povezuje se sa transkripciono neaktivnim regionima hromatina – heterohromatinom⁶.

U 35 godina dugom naučnom radu, Roger Kornberg objavio je preko 150 originalnih naučnih radova koji za temu imaju histone i značaj njihove modifikacije u represiji genske ekspresije eukariota³. Nobelova nagrada ove godine postaje „porodični trofej“ Kornbergovih. Sredinom pedesetih godina prošlog veka, otac Rogera Kornberga, Arthur Kornberg (r. 1918) purifikovao je prvi enzim vezan za DNK molekul. Bio je to enzim odgovoran za proces replikacije molekula DNK, DNK polimeraza I iz *Echerichiae coli*. Za ovo otkriće, Nobelovu nagradu za fiziologiju ili medicinu dobio je 1959. godine⁷. Mlađi brat ovogodišnjeg dobitnika Nobelove nagrade za hemiju, Thomas Bill Kornberg (1948), takođe je poznati naučnik koji je učestvovao u naučnom timu koji je, 1970. godine, otkrio enzime DNK polimerazu II i III⁸.

Otkriće fenomena RNK interferencije, slično otkrićima uloge histona u regulaciji genske ekspresije eukariota, ruši dosadašnje bazične koncepte molekularne biologije. Istraživanja na nematodi *Caenorhabditis elegans* pokazala su postojanje malih dvolančanih molekula ribonukleinske kiseline koji imaju ulogu u embrionalnom razviću ovih crva. Nakon toga, slični mali molekuli dvolančane RNK identifikovani su

u brojnim vrstama uključujući i čoveka. Kod čoveka otkriveno je preko 250 DNK sekvencija koje imaju mogućnost sinteze dvolančanih RNK koje se nazivaju mikro RNK. Istraživanja malih dvolančanih RNK i mikro RNK molekula pokazala su njihovu mogućnost sekvencno- specifične negativne regulacije genske ekspresije na posttranskripcionom nivou. Biološka uloga ove inhibicije pre svega je u antivirusnoj zaštiti eukariotske ćelije. To je evolutivno star proces koji je otkriven i kod biljaka. Veruje se da se isti mehanizam nalazi i u osnovi inhibicije jednog X hromozoma kod žena. Proces inhibicije genske ekspresije od strane dvolančanih RNK naziva se RNK interferencija. RNK interferencija podrazumeva i postojanje specifične klase enzima koji prepoznaju dvolančane molekule RNK i pomažu joj u procesima „utišavanja“ genske ekspresije ciljnih gena⁹. Danas, RNK interferencija, kao prirodni način inhibicije genske ekspresije ciljanog gena, predstavlja osnov novih istraživanja genske antisens terapije humanih oboljenja. Primarno, to se odnosi na bolesti tripletnih ponovaka, maligne bolesti i virusne infekcije (HIV, Hepatitis B, Hepatitis C itd.)¹⁰. Slično primeni fenomena RNK interferencije i sva ostala saznanja vezana za regulaciju genske ekspresije eukariota predstavljaju snažan alat u borbi protiv humanih oboljenja naročito onih, do sada neizlečivih, kao što su maligne bolesti ili letalne virusne infekcije.

Prva Nobelova nagrada za fiziologiju ili medicinu za otkriće iz oblasti genetike dodeljena je Thomasu Hunt Morganu daleke 1933. godine za dokazivanje hromozomske teorije nasleđivanja¹¹. Od tada do danas, mnogo naučnika je ovu nagradu dobilo za otkrića iz oblasti genetike i molekularne biologije.

Na osnovu dostignuća molekularne biologije, a naročito molekularne genetike i genomike, može se očekivati da, i u godinama koje slede, Nobelova nagrada za fiziologiju ili medicinu bude dodeljena onim naučnicima kojima su osnovni predmet istraživanja fenomeni vezani za naslednost i promenljivost osobina živog sveta na zemlji.

L I T E R A T U R A

1. Nobel prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2006. Available from : http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2006
2. Nobel prize. The Nobel Prize in Chemistry 2006. Available from: http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2006
3. DNA from the beginning. Roger Kornberg. Available from: http://www.dnafb.org/dnafb/concept_29/con29bio.html
4. *Tremethick D.* Chromatin: the dynamic link between structure and function. *Chromosome Res* 2006; 14(1): 1–4.
5. *Dillon N.* Gene regulation and large- scale chromatin organization in the nucleus. *Chromosome Res* 2006; 14(1): 117–26.
6. Nobel prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1959. Available from: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1959
7. *Watson JD, Baker TA, Bell SP, Gann A, Levine M, Losick R.* Chromosomes, Chromatin, and the Nucleosome. In: *Watson JD, Baker TA, Bell SP, Gann A, Levine M, Losick R*, editors. *Molecular Biology of the Gene*. New York: Pearson Benjamin Cummings; 2004. p. 151–80.
8. DNA interactive. DNA Timeline. Available from: <http://www.dnai.org/timeline/index.html>
9. *He L, Hannon GJ.* Micro RNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet* 2004; 5(7): 522–31.
10. *Uprichard SL.* The therapeutic potential of RNA interference. *FEBS Letters* 2005; 579(26): 5996–6007.
11. Nobel prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1933. Available from: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1933

Rad je primljen 30. X 2006.