

Tieteellinen/Opetus - Fakultet/Sektion		Laitos - Institution	
Matemaattis-luonnontieteellinen		Perinnöllisyystieteen laitos	
Opettaja - Lektorare			
Katri Pajusola			
Työn nimi - Arbets titel			
FLT4-reseptorityrosiinikinaasi-cDNA:n kloonauksen ja rakenteen tutkiminen			
Oppiaine - Läroämne			
Perinnöllisyystiede			
Työn tyyppi - Arbets slag		Aika - Datum	Struktur - Sidoform
Pro gradu		24.2.1993	41+liite
Tavusteisuus - Aväret			
<p>Monisoluisten organismien kehitystä ohjaavista tekijöistä kasvutekijät ovat yksi tärkeimmistä komponenteista. Kasvutekijäreseptorit jaetaan useaan ryhmään niiden toimintatavan perusteella. Kaksi tärkeää ryhmää ovat tyrosiinitähteitä fosforyloivat ja seriini/treoniinitähteitä fosforyloivat reseptorit. Tyrosiinispesifisillä, kuten myös seriini/treoniinispesifisillä reseptoreilla on sytoplasmisessa osassaan katalyyttinen kinaasidomeeni, jonka aminohapposekvenssit ovat hyvin samankaltaisia eri reseptoreissa. Tätä voidaan käyttää hyväksi uusien reseptorigeenien kloonauksessa, mikä on ollut pohjana tällekin tutkimukselle.</p> <p>Tyrosiinikinaasireseptorit voidaan jakaa erityispiirteidensä perusteella neljään luokkaan. Yhteisenä piirteenä kinaasidomeenin lisäksi kaikilla on solunulkoisen, glykosyloitu ligandia sitova osa sekä hydrofobinen transmembraanisekvenssi. Reseptorin aktivaatio tapahtuu kasvutekijämolekyylin sitoutumisen seurauksena, joka aiheuttaa reseptorimolekyylien dimerisoitumisen ja autofosforylaation. Tämä johtaa substraattimolekyylien fosforylaatioon ja sitä kautta solunsisäisen signaalinvälityskoneiston aktivoitumiseen. Signaali kulkee useiden toisiolettien kautta tumaan, jossa se saa aikaan tietyn geenivasteen.</p> <p>Solun normaali reseptorityrosiinikinaasigeenien lisäksi on havaittu näiden geenien mutatoituneita muotoja, jotka ovat onkogeenisia. Mutaatiot aiheuttavat reseptorien kinaasiaktiivisuuden ilman ligandin sitoutumista. Tämä johtaa kontrolloimattomaan solukasvuun ja kasvainten muodostumiseen. Hematopoeettisista soluista, joista tämänkin tutkimuksen reseptorigeeni on eristetty, tunnetaan kaksi reseptorityrosiinikinaasiluokkaan III kuuluvaa proto-onkogeenin koodittamaa reseptoria <i>c-fms</i> ja <i>c-kit</i>, joita vastaavat onkogeeniset muodot <i>v-fms</i> ja <i>v-kit</i> on löydetty kissan syöpäkasvaimia aiheuttavasta viruksesta.</p> <p>Tässä pro gradu-tutkimuksessa on kloonattu uusi luokkaan III kuuluva reseptorityrosiinikinaasigeeni, <i>FLT4</i>, ja analysoitu sen rakennetta. Kyseisen luokan reseptorien tunnusmerkkeinä ovat solunulkoisen osan ns. immunoglobuliinilaskokset sekä tyrosiinikinaasin katkaiseva insertisekvenssi. Kolmen tämän ryhmän reseptorin, FLT1:n, KDR:n ja FLT4:n on osoitettu sitovan Vascular Endothelial Growth Factor/Vascular Permeability Factor (VEGF/VPF)-kasvutekijää, joka toimii mm. mitogeneinä endoteelisoluille. Yhteisen kasvutekijän lisäksi nämä reseptorit eroavat muista luokan III reseptoreista solunulkoisen osan muodostaessa seitsemän Ig-laskosta viiden sijasta. Tämä erottaa FLT1:n, KDR:n ja FLT4:n VEGF/VPF-reseptorialaluokaksi luokan III sisällä. Tässä tutkimuksessa on lisäksi analysoitu kahden eri pituisen mRNA-molekyylin tuottamia <i>FLT4</i>-muotoja ja genomisen rakenteen perusteella osoitettu niiden syntyvän vaihtoheitoisella splicing-mekanismilla.</p>			
Avainsanat - Nyckelord			
Tyrosiinikinaasi, reseptori, vaihtoheitoinen splicing			
Kirjasto - Förvaringsställe			
kirjasto, Perinnöllisyystieteen laitos			
Muita tietoja - Övriga uppgifter			