

Tiedekunta/Osasto — Fakultet/Sektion Mat.-luonnontiet.		Laitos — Institution Biokemia	
Tekijä — Författare Pia Siljander			
Työn nimi — Arbetets titel Lähetti-RNA:n hajoaminen: vaikuttavat tekijät ja merkitys eukaryoottigeeniekspression säätelyssä			
Oppiaine — Läroämne biokemia			
Työn tyyppi — Arbetets art pro gradu	Aika — Datum 6.4. 1993	Sivumäärä — Sidoantal 78	
Tiivistelmä — Referat			
<p>Geneettisen informaation kulku DNA:sta proteiiniksi tapahtuu lähettiribonukleinihapon (mRNA) välityksellä. Transkription säätelyn ohella eukaryoottisolu voi säädellä geeninsä ekspressiota lähetti-RNA:n hajoamisen kautta. Transkriptiossa kustakin geenistä syntyvällä mRNA:lla on sille ominainen puoliintumisaika, joka voi muuttua solun elinolosuhteiden muuttuessa. Tunnettuja lähetti-RNA:n puoliintumisajan pituuteen vaikuttavia tekijöitä ovat mm. solun vaihe solusykliissä, kasvussa ja erilaistumisessa, hormonit, virukset, lämpö ja muut stressitekijät sekä ravinto.</p> <p>Solun sisällä mRNA:n hajoamiseen vaikuttavat tekijät voidaan jakaa <i>cis</i>- ja <i>trans</i>-tekijöihin. <i>Cis</i>-tekijät ovat mRNA-molekyylistä itsestään johtuvia. Lähetti-RNA voidaan jakaa neljään toiminnalliseen osaan: 5' pään ei-transloitavaan alueeseen, polypeptidiä translaatioissa koodaavaan alueeseen, 3' pään ei-transloitavaan alueeseen ja poly(A)-häntään. Kaikilla näillä alueilla on osoitettu sijaitsevan joko RNA:n sekundäärirakenteen tai sekvenssin kautta hajoamiseen vaikuttavia elementtejä. Tärkeimmät näistä sijoittuvat mRNA:n 3' päähän. <i>Trans</i>-tekijät vaikuttavat puolestaan stabiilisuuteen sitoutumalla mRNA-molekyyliin solulimasta käsin. <i>Trans</i>-vaikuttaviin tekijöihin kuuluu proteiineja, kuten mRNA:ta hajottavat entsyymit, endo- ja eksoribonukleasit, ja niiden toimintaa edistäviä tai ehkäiseviä säätelyproteiineja. Tällainen säätelyproteiini on mm. adenosinia ja uridiinia runsaasti sisältävään alueeseen mRNA:ssa sitoutuva proteiini AUBF. Lisäksi <i>trans</i>-vaikuttaviin tekijöihin voidaan lukea translaatio, translaatioissa syntyvä uusi polypeptidi ja erilaiset RNA-molekyylit.</p> <p>Lähetti-RNA:n hajoamisen tutkimisessa käytetyt menetelmät ovat yhtä lukuisia kuin tutkittavat molekyylitkin. Optimaalista menetelmää ei ole kyetty vielä kehittämään ja sen vuoksi tutkimustuloksia arvioitaessa on otettava huomioon myös käytetyn menetelmän edut ja rajoitukset.</p> <p>Interleukiini 1β (IL-1β) on sytokiini, jolla on moninaiset vaikutukset immuuni- ja tulehdusreaktioissa. Tutkielmassa esitetään mRNA:n hajomiseen liittyvän kirjallisuuden lisäksi tämän mRNA:n hajoamisen säätelystä saatuja omia tutkimustuloksia ja niiden merkitystä geeniekspression kannalta. Tutkimuksissa on tehty kaksi mRNA:n hajoamisen kautta tapahtuvaan IL-1β:n geeniekspression säätelyyn liittyvää havaintoa: Ensiksikin glukokortikoidihormonien epästabiloiva vaikutus IL-1β-mRNA:han riippuu aktivaatiosignaalista, jolla solut on saatu IL-1β-mRNA:ta tuottamaan. Toiseksi forboliestereillä IL-1β-mRNA:ta tuottamaan stimuloituissa soluissa forboliesterin läsnäolon on oltava jatkuva mRNA:n stabiloimiseksi. Molempien ilmiöiden esitetään johtuvan mRNA:n stabiilisuuteen vaikuttavan säätelyproteiinin sitoutumisen muutoksista. Tulokset on saatu transkriptioinhibiittoreita käyttämällä (Northern blotting -menetelmä) ja jatkotutkimukset vaatisivatkin toisenlaista lähestymistapaa esim. IL-1β-mRNA:han sitoutuvien proteiinien karakterisoimista.</p> <p>Lähetti-RNA:n hajoamisen vaikutukset tulevat esiin äärimmäisessä muodossa poikkeavasta solutoiminnasta aiheutuissa sairauksissa. Sairauksia, joissa mRNA:n stabiilisuuden muutosten arvellaan olevan taustalla vaikuttava molekulaarinen mekanismi ovat esim. β^0-anemia, jotkut pahanlaatuiset kasvaimet ja Alzheimerin tauti. Lähetti-RNA:n hajomiseen vaikuttavien mekanismien ja sen merkityksen tutkiminen ei siten palvele ainoastaan perustutkimusta, vaan saaduilla tuloksilla voi olla kliinistäkin merkitystä sairauksien ymmärtämisen kannalta.</p>			
Avainsanat — Nyckelord lähetti-RNA, hajoaminen, geeniekspressio, interleukiini 1β			
Säilytyspaikka — Förvaringställe Biokemian laitoksen kirjasto			
Muuta tietoja — Övriga uppgifter			