

100 000 baaspaari pikkuste piirkondadega ning kõik sealsed geneetilised erinevused on statistiliselt võrdväärsed.

Geneetiliste erinevuste aluseks on juhuslikud mutatsioonid, neist valdav enamik ei mõjuta tegelikult organismi toimimist. Oluliste ja ebaoluliste geneetiliste erinevuste eraldamiseks on seetõttu kasulik uurida täpsemalt vaadeldava genoomipiirkonna läheduses toimuvaid bioloogilisi protsesse.

DNA-s sisalduvat informatsiooni kasutatakse läbi RNA, seega on oluline teada, kas vaatluse all olev geneetiline erinevus mõjutab mõne RNA taset. Sealjuures on meil nüüdseks võimalik korraga mõõta sisuliselt kõik RNA-d rakukogumis. Selleks eraldatakse RNA ning kopeeritakse sellest viiruste pealt õpitud ensüümide abil DNA, mis seejärel sekveneeritakse. Sama järjestusega sekveneeritud DNA lõikude arv võimaldabki hinnata sellele vastava RNA taset (vt joonis lk 39).

Teine võimalus oluliste mutatsioonide eristamisel ebaolulistest põhineb DNA kõrgemat järku struktuuril. Ühesainsas inimrakus peituv DNA oleks täielikult lahtiharutatuna umbes kaks meetrit pikk, tillukesse rakutuuma mahtumiseks on valdav osa sellest erinevate mehhanismide abil „kokku pakitud”. Olulisimat rolli mängivad sealjuures histoonvalkude kompleksid, mille ümber saab niidirulli kombel kerida umbes 150 nukleotiidi jagu DNA-d. Lühikesed lahtikeritud DNA piirkonnad asuvad tihti (kuid mitte alati) geenide alguses ning justnimelt sinna kinnituvad erinevad geenide avaldumist reguleerivad valgud. Lahtikeritud DNA-s asetsevad mutatsioonid on seega keskmisest oluliselt suurema tõenäosusega bioloogiliselt olulised. Ka lahtikeritud DNA piirkondi on võimalik kõrge läbilaskevõimsusega sekveneerimise abil genoomiülevalt mõõta (vt joonis lk 39).

### Mälujälg 50 aastat hiljem?

DNA kinni- ja lahtikerimisest kirjutas ka Kuhtin, arutledes, kas üksikute piirkondade sellisel kombel aktiveerumisel ja deaktiveerumisel võiks olla kas ajutine või pikemaajalisem roll mälu säilitamisel närvirakkudes. See, et närviraku stimuleerimine toob endaga lühiajaliselt kaasa muutused, ei ole eriti üllatav. Genoomiüleste RNA tasemete mõõtmiste põhjal võib nüüdseks öelda, et sisuliselt igasuguse stiimuliga kaasnevad muutused geenide

transkriptsioonis ning DNA kinni- ja lahtikerimine on üks mehhanism, kuidas seda saavutada. Pikaajalise mälujälje säilitamise üle arutledes rõhutab Kuhtin järgmist:

„Püüdmata aju struktuuri viia küberneetilise masina lihtsustatud skeemi, võime siiski täiesti põhjendatult oletada, et aju tööd juhivad küberneetilistes seadmetes informatsiooni edasiandmise ja talletamise seadused, aga mitte geneetilise informatsiooni ülekandmise seadused, mis on hoopis teistlaadse, rakusisese päritoluga.

Aga kui närvirakule läheneda niisuguselt seisukohalt, tuleb esmalt aru saada põhimõttelisest erinevusest pärivuse mälu ja mõtlemise mälu vahel. Igas rakus on kodeeritud kogu liigi ajalugu ja vanemate spetsiifilised iseärasused. Aga neuron, üks eraldi võetud neuron, ei kannu mingisugust kujutist: ta peab ainult „meeles pidama” teda läbivate impulsside hulga ja kvaliteedi. See võimaldab tal teatavates tingimustes lülituda vajalikku ahelasse, mis täidabki kujutise engrammi (mälu füüsilise jälg aju närvikoes, mälujälj – *toim*) ülesannet. [...] Peamist osa etendab siin arvatavasti neuroni membraanide läbilaskvuse muutumine, nende spetsiifiline häälestatus, impulsile vastuseks tekkivate sünaptiliste seoste reaktsioonide muutumine.”


Nüüdseks on selgunud, et lisaks juba pool sajandit tagasi teada olnud nukleotiidide järjestusele kasutavad vähemalt keerulisemad elusolendid mitmeid täiendavaid mehhanisme informatsiooni talletamiseks DNA-s ning sellega seotud valkudes. Olulise näitena võib siinkohal tuua metüülrühmade lisamise nii üksikute nukleotiidide kui ka kaksikheeliksi pakkimiseks kasutatavate histoonvalkude külge. Sealjuures on oluline, et erinevat tüüpi modifikatsioonid paiknevad kindlat tüüpi genoomipiirkondades, näiteks aktiveeritud geeni alguses, eksonitel, intronitel või välja lülitatud geenidel. On kirjeldatud ka olukordi, kus rakkude jagunemise käigus toimuv DNA paljundamisel kopeeritakse lisaks nukleotiidide järjestusele ka mõned histoonvalkude modifikatsioonid.

Veelgi enam, mitmete selliste modi-

## Ühesainsas inimrakus peituv DNA oleks täielikult lahtiharutatuna umbes kaks meetrit pikk, tillukesse rakutuuma mahtumiseks on valdav osa sellest erinevate mehhanismide abil „kokku pakitud”.

fikatsioonide või nende lisamise ja kustutamise seotud valkude sisse- ja väljalülitamine toob endaga kaasa väga spetsiifilise mõju mälule (näiteks pärsitud õppimisvõime või pikaajaliste hirmuga seotud mälestuse kustumine). Tulemused on korrelatiivsed ning põhinevad närvivõrkude kogumite uurimisel, samas on viimasel ajal tehtud mõningaid edusamme täpsema selguse saamiseks vajalike eksperimentaalsete vahendite arendamisel (näiteks väljalülitatud genoomipiirkonnas kindlate modifikatsioonide lisamine või kustutamine).

Kuhtini „küberneetilisele vaatepunktile” vastandub teatud mõttes „evolutsiooniline vaatepunkt”, kus uue mehhanismi „leiutamisel” kasutatakse ehituskividenähtena maksimaalselt ära olemasolev vähegi sarnase funktsiooniga süsteem. Histoonvalkude modifitseerimisel on oma roll küll tõenäoliselt enamikes raku toimimiseks vajalikes protsessides, kuid see ei välista ning evolutsioonilisest vaatepunktist pigem isegi julgustab hüpoteesi nende osalemisest ka engrammi ehk mälujälje hoidmisel. Mõttekäigu lõpetuseks sobib hästi Alabama ülikooli teadlaste Jeremy Day ning David Sweatti spekulatiivne seletus sellele, miks närvirakud kunagi ei jagune. Juhul, kui mälujälj peitub tõepoolest kasvõi osaliselt teatud tüüpi histoonvalkude (tavapärasest ehk kõrgema täpsusega) muutmisel, on täiesti võimalik, et mälu engrammi salvestus ei peaks lihtsalt vastu raku jagunemiseks vajalikule DNA kopeerimisele. •

 Jürgen Jänes (1984) uurib DNA pakkimise ja geenide aktiivsuse vahelisi seoseid varbussis *Caenorhabditis elegans*. Hetkel arvutusbioloogia doktorant Cambridge'i ülikoolis, varem õppinud Tartus ja Amsterdams. Horisondi rubriigi „lgameheteadus” autor.