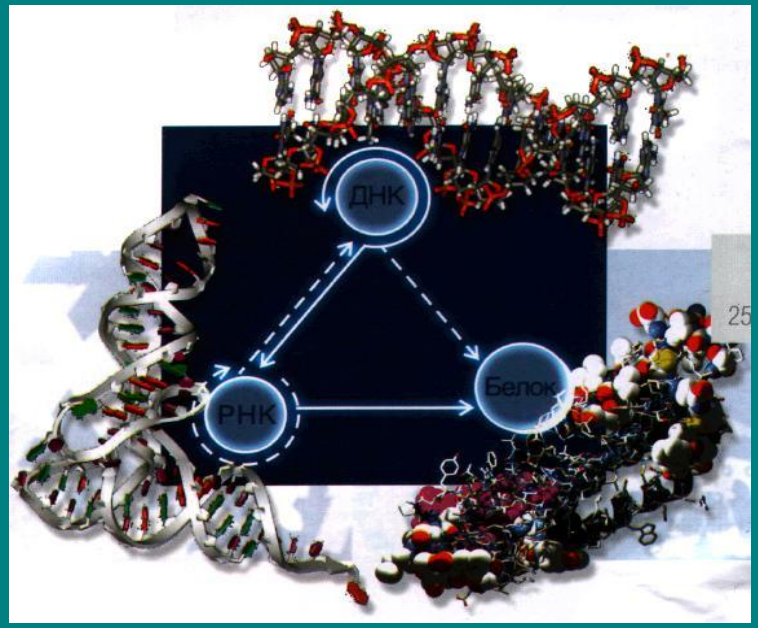
Молекулярно-генетический уровень жизни



Регуляция экспрессии гена и степени проявления признака

В любой клетке различие между ее фенотипом и генотипом определяется механизмами регуляции работы генов, кодирующих структуру мРНК и полипептидов, рРНК и тРНК.

Известно несколько типов механизмов, с помощью которых один и тот же набор генов в неодинаковых условиях жизнедеятельности организма и на разных стадиях развития детерминирует синтез белков.

Регуляция экспрессии гена и степени проявления признака

Регуляция экспрессии (выражения) генов может осуществляться на нескольких уровнях:

- **генном** – изменение количества или локализации генов, контролирующих данный признак;
- **транскрипционном** – определяет, какие и сколько иРНК должны синтезироваться в данный момент;
- **трансляционном** – обеспечивает отбор иРНК, транслирующихся на рибосомах;
- **функциональном** – связан с аллостерической регуляцией активности ферментов.

Контроль действия генов может осуществляться путем **посттрансляционной модификации полипептидов**, **посттранскрипционной модификации иРНК** и другими путями.

РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА И СТЕПЕНИ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИЗНАКА. РЕПЛИКАЦИОННЫЙ УРОВЕНЬ

регуляция осуществляется за счёт **увеличения** или **уменьшения** количества **копий генов** (реже ДНК или хромосом), необходимых или ненужных в данный момент

Регуляция экспрессии гена. Репликационный уровень.

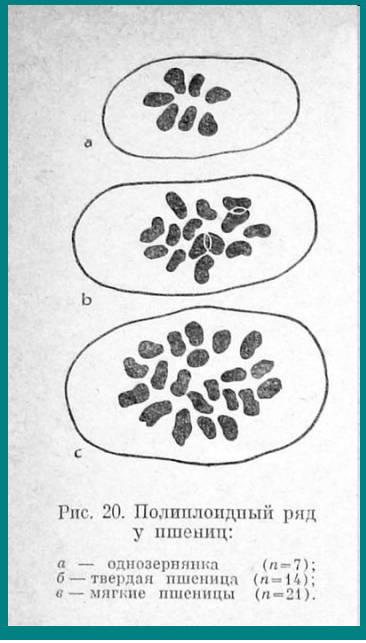
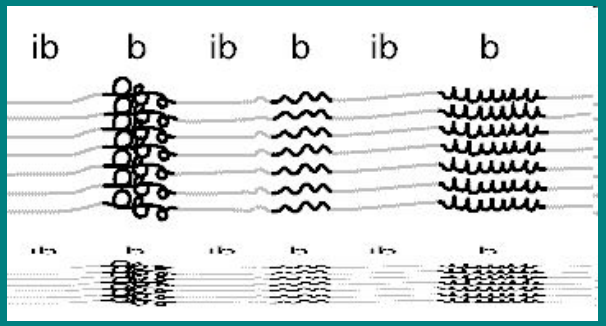


Рис. 20. Полиплоидный ряд у пшениц:

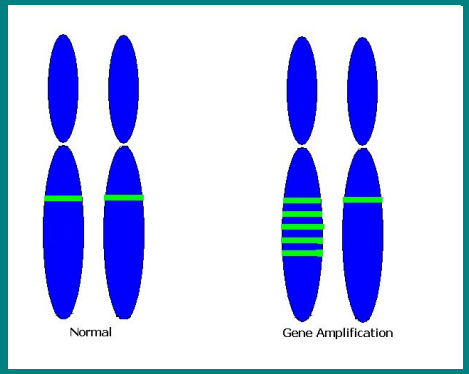
а — однозернянка (*n*=7);
б — твердая пшеница (*n*=14);
в — мягкие пшеницы (*n*=21).

Путем:

- **полиплоидизации –** кратного увеличения числа хромосом,



- **политенизации хромосом –** возникновения многократно реплицированных хромосом,

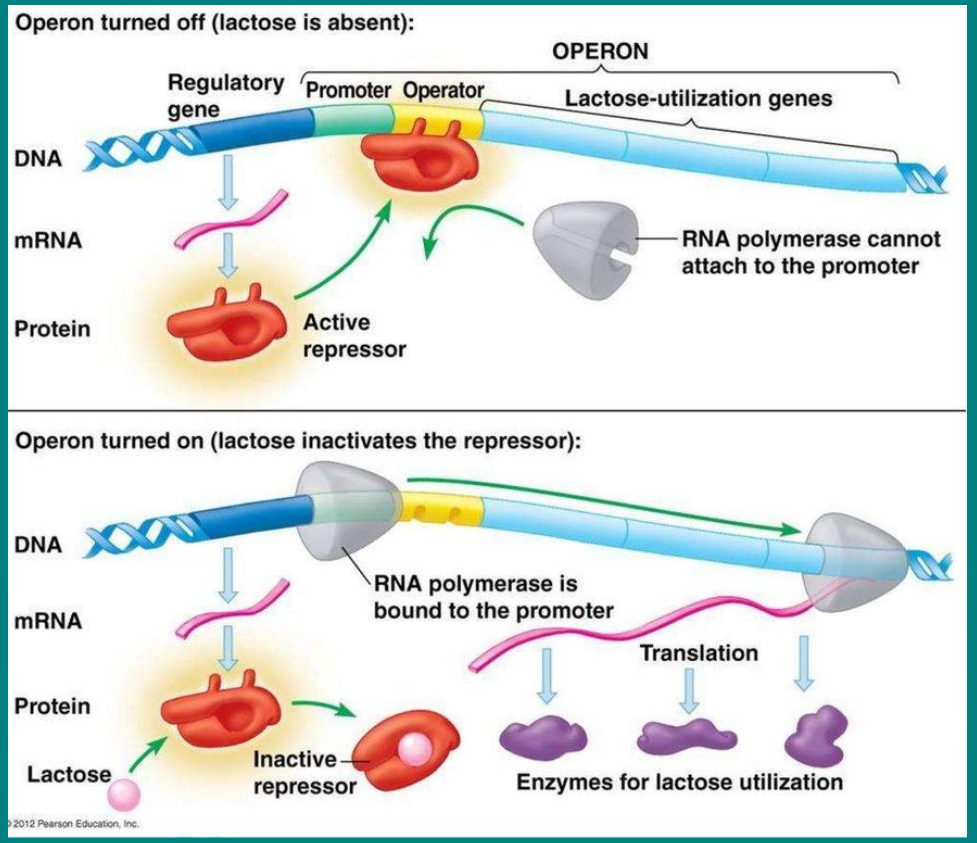


- **амплификации –** умножения количества копий генов.

РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА И СТЕПЕНИ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИЗНАКА.

ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ УРОВЕНЬ

Прокариоты



Регуляция экспрессии гена.
Транскрипционный уровень. Прокариоты

Действующие в клетках прокариот регуляторные механизмы обеспечивают:

1. Возможность включения (дерепрессии) или выключения (репрессии) экспрессии гена в ответ на изменение внешних условий;
2. Программированное каскадное включение экспрессии многих генов.

Регуляция экспрессии гена.

Транскрипционный уровень. Прокариоты

1. При первом типе регуляции:
   - одни гены в норме репрессированы, и их дерепрессия происходит под влиянием индукторов,
   - другие находятся в дерепрессированном состоянии и репрессируются собственными продуктами.

Несмотря на это различие, принципиальные механизмы регуляции обеих групп генов сходны.

Регуляция экспрессии гена.
Транскрипционный уровень. Прокариоты

* У E.coli ферменты, обеспечивающие утилизацию сахаров в качестве единственных источников углерода и азота, синтезируются лишь в ответ на появление в среде индуктора–субстрата, которым служит соответствующий сахар.

До появления субстрата в среде ген, ответственный за синтез фермента, осуществляющего его гидролиз, неактивен, или репрессирован. Под действием индуктора происходит дерепрессия гена: он включается (индуцируется).

* Большинство генов, кодирующих ферменты синтеза аминокислот у E.coli или S. typhimurium, функционируют, когда в среде культивирования отсутствуют соответствующие аминокислоты. При выращивании в питательной среде, содержащей достаточное для роста количество этих же аминокислот, экспрессия кодирующих генов подавляется.

Регуляция экспрессии гена.
Транскрипционный уровень. Прокариоты

2. Регуляция второго типа:

- Обнаружена у фагов, инфицировавших клетки бактерий – обеспечивает запуск «цепной реакции» включения многих генов.
- При сравнении наборов фаговых иРНК были открыты «ранние» и «поздние» фаговые гены, причем каждая группа генов функционирует лишь на определенной стадии репродукции фага.

Регуляция экспрессии гена.

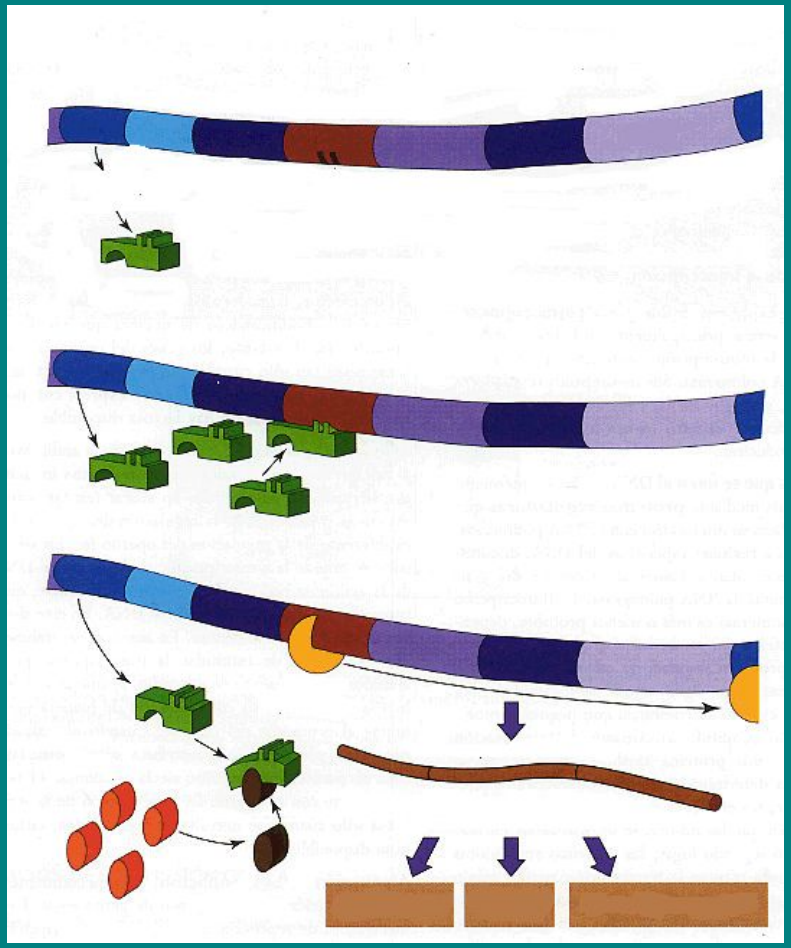
Транскрипционный уровень. Прокариоты

Оба типа регуляции осуществляются в отношении лишь тех генов, постоянное функционирование которых нежелательно для клетки, поскольку при этом расходуется энергия, необходимая для ее роста и размножения в условиях, когда продукты, кодируемые этими генами, не требуются – это **аддаптивные гены**.

Многие же гены детерминируют синтез таких продуктов, которые нужны клетке постоянно, подобные гены обычно экспрессируются постоянно, поэтому их называют **конститутивными**.

Регуляция экспрессии гена.

Транскрипционный уровень. Прокариоты



Оперонная регуляция

Ф. Жакоб и Ж. Моно

1961 г.

Оперонная регуляция.

Общие положения.

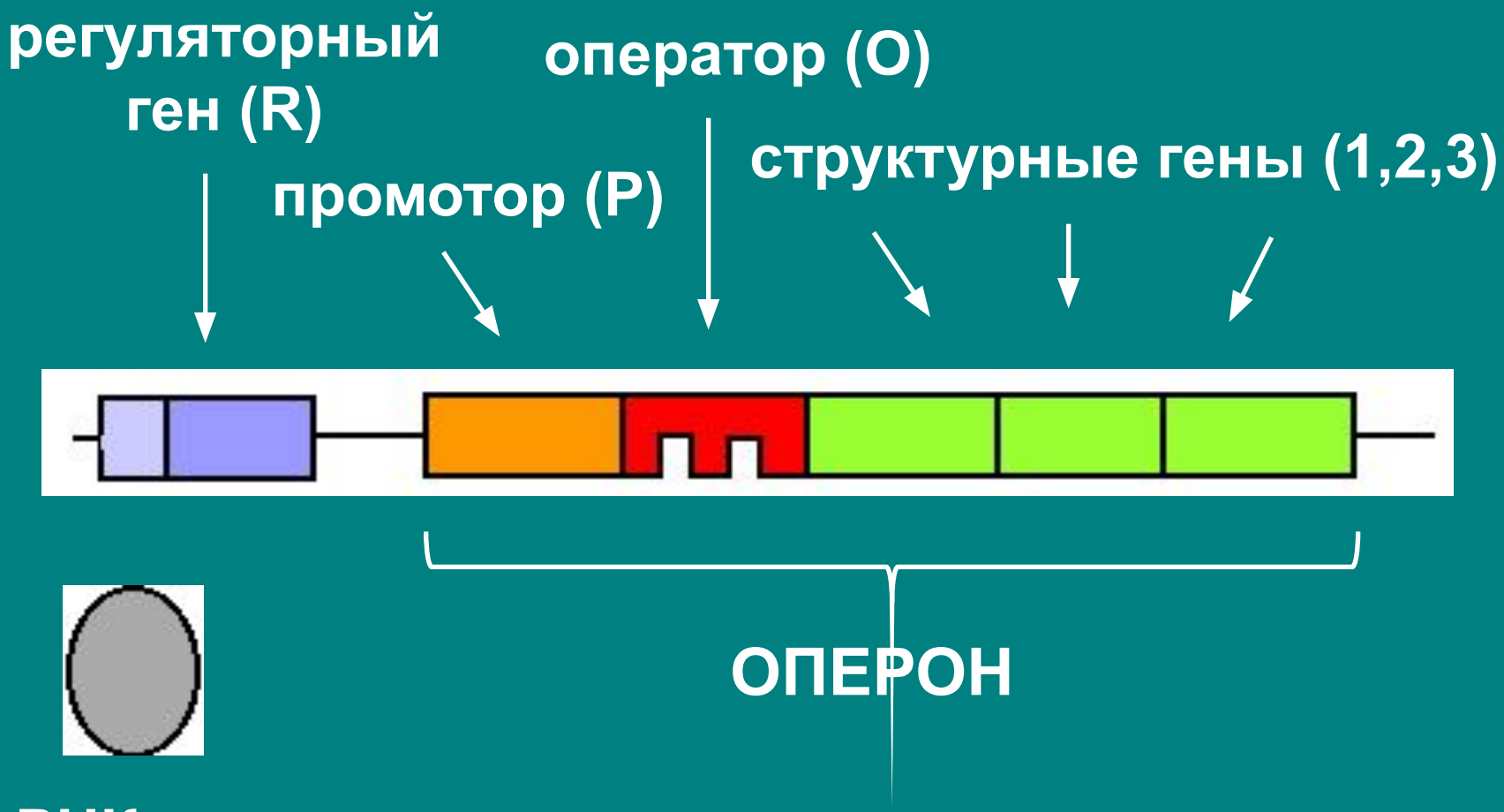
Оперонная регуляция – транскрипция группы структурных генов, кодирующих полипептиды, тесно связанные между собой функционально, регулируется двумя контролирующими элементами – **геном-регулятором** и **оператором**.

Оперон – последовательность ДНК, состоящая из тесно сцепленных структурных генов, оператора и промотора, и образующая единицу генетической регуляции.

Ген-регулятор – активатор или ингибитор транскрипции – может локализоваться рядом с опероном или на расстоянии от него.

Оперонная регуляция.

Общие положения.



Оперонная регуляция.

Общие положения.

1. **Ген-ингибитор** опосредует синтез **белка-репрессора**, который присоединяется к оператору и блокирует транскрипцию структурных генов, создавая стерические препятствия для присоединения РНК-полимеразы к специфичному участку-промотору, необходимому для инициации транскрипции.
2. **Ген-активатор** опосредует синтез **белка-апоиндуктора**, его присоединение к оператору создает условия для инициации транскрипции.
3. В регуляции работы оперонов участвуют также низкомолекулярные веществам – **эффекторы**, выступающие как **индукторы** или **корепрессоры** структурных генов, входящих в состав оперонов.

Оперонная регуляция.

Общие положения.

Типы оперонов – в зависимости от влияния:

- **индуцируемые, индуцибельные (катаболизирующие) – включающиеся в работу, регулируют синтез ферментов, расщепляющих субстрат, поступающий в клетку – лактозный оперон,**
- **репрессируемые, репрессибельные (синтезирующие) – выключающиеся из работы, регулируют синтез фермент, участвующих в процессе синтеза какого-либо вещества в клетке – триптофановый оперон.**

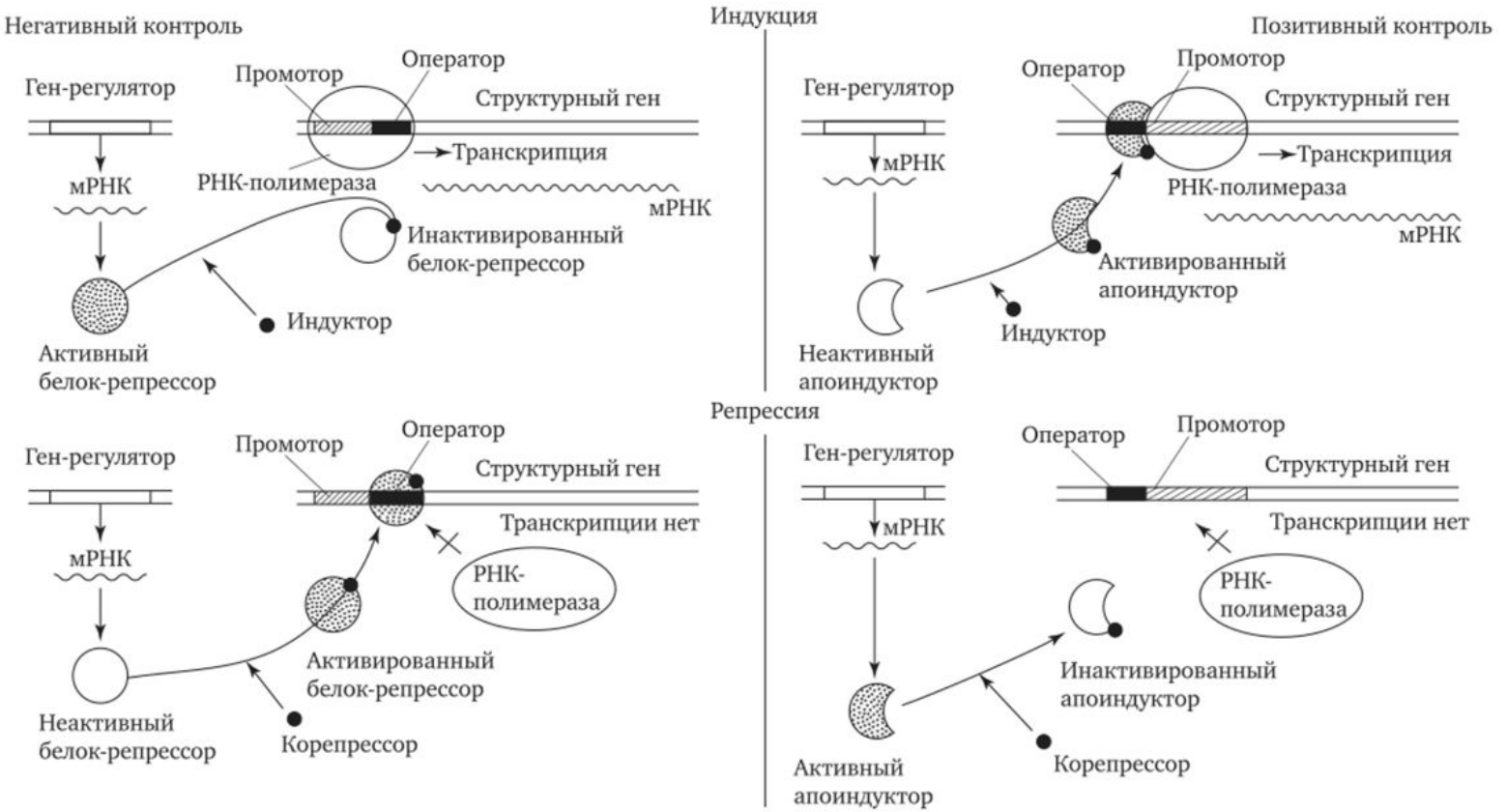
Оперонная регуляция.
Общие положения.

Типы регуляции оперонов:

- **негативная (регулирующий ген – ингибитор)** – эффектор связывается с белком-репрессором, что приводит к его инактивации или активации и соответственно индуцирует либо репрессирует транскрипцию оперона ,
- **позитивная (регулирующий ген – активатор)** – эффектор присоединяется к апоиндуктору, что разрешает, или наоборот, блокирует транскрипцию в зависимости от того, какую форму (активную или неактивную) приобретает апоиндуктор в результате связывания с эффектором.

Оперонная регуляция.

Общие положения.



Оперонная регуляция. Lac-оперон

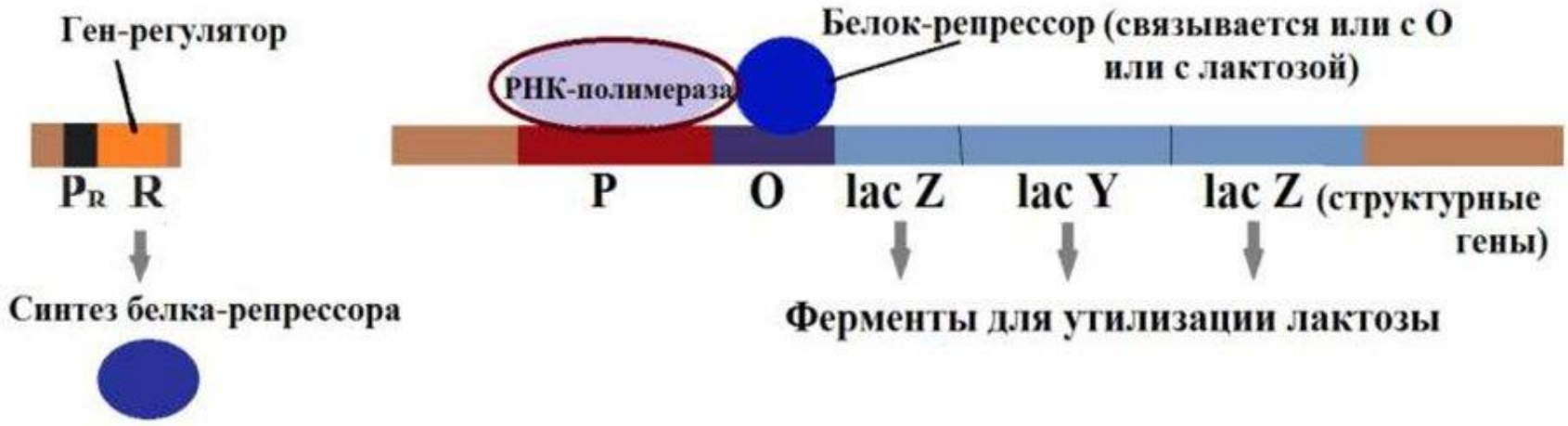
Lac-оперон – полицистронный оперон кишечной палочки (Escherichia coli), кодирующий гены метаболизма **лактозы**.

Структурные гены оперона:

- **lacZ** кодирует фермент **β-галактозидазу**, которая расщепляет дисахарид лактозу на глюкозу и галактозу,
- **lacY** кодирует **β-галактозидпермеазу**, мембранный транспортный белок, который переносит лактозу внутрь клетки,
- **lacA** кодирует **β-галактозидтрансацетилазу**, фермент, переносящий ацетильную группу от ацетил-КоА на бета-галактозиды.

Оперонная регуляция. Lac-оперон

Ген-регулятор lac-оперона (lacI), кодирует **белок–репрессор** – тетрамер, образованный четырьмя копиями продукта гена lacI – полипептидами, состоящими из 360 аминокислот.



Оперонная регуляция. Lac-оперон

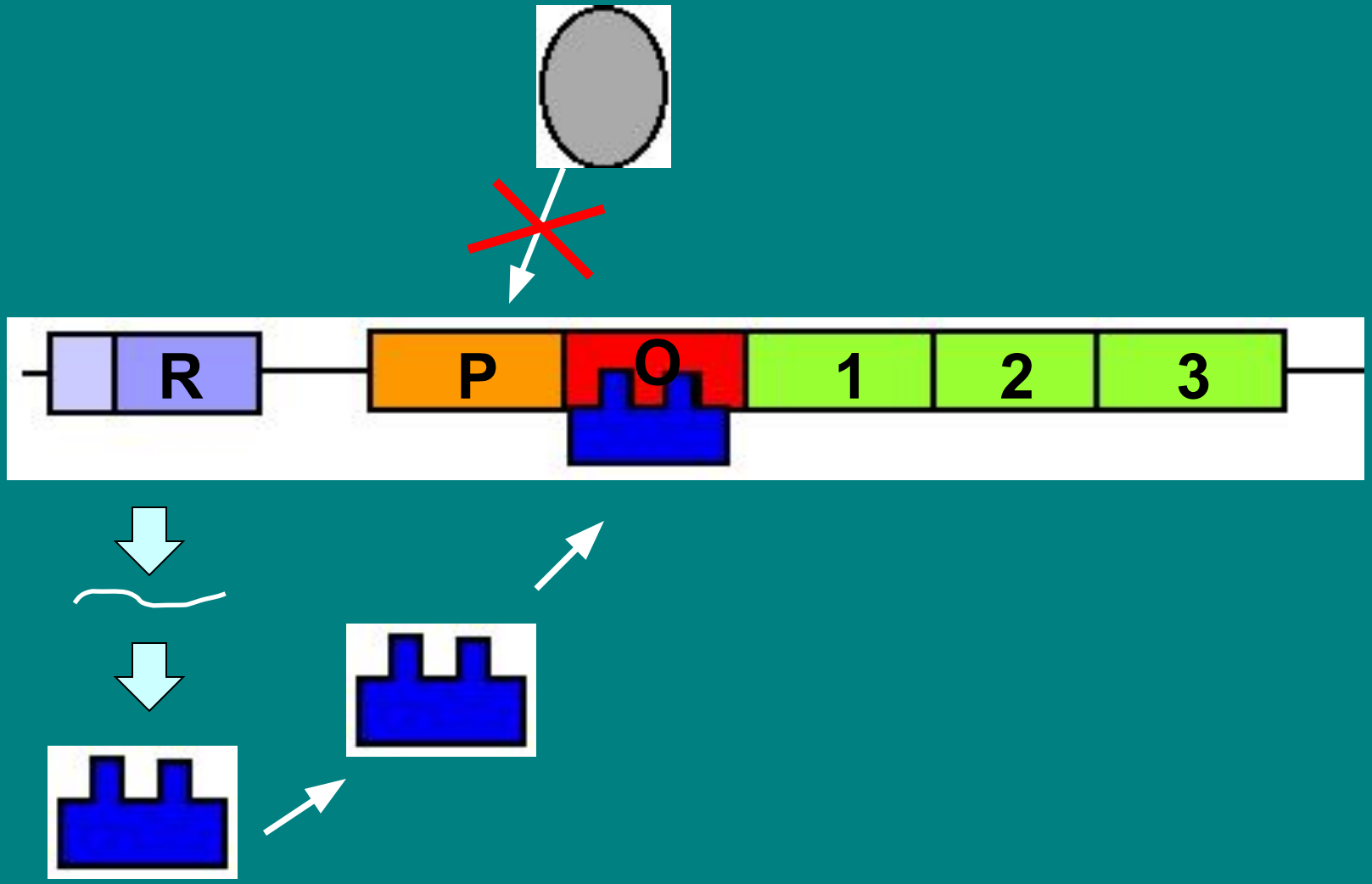
Основной способ регулирования – это **негативная индукция.**

В безлактозной среде активный белок-репрессор связывается с оператором и препятствует посадке РНК-полимеразы на промотор – транскрипция не идет.

На работу гена будет влиять лактоза – она одновременно и **субстрат** и **индуктор**, в ее присутствии белок-репрессор покидает оператор и структурные гены транскрибируются.

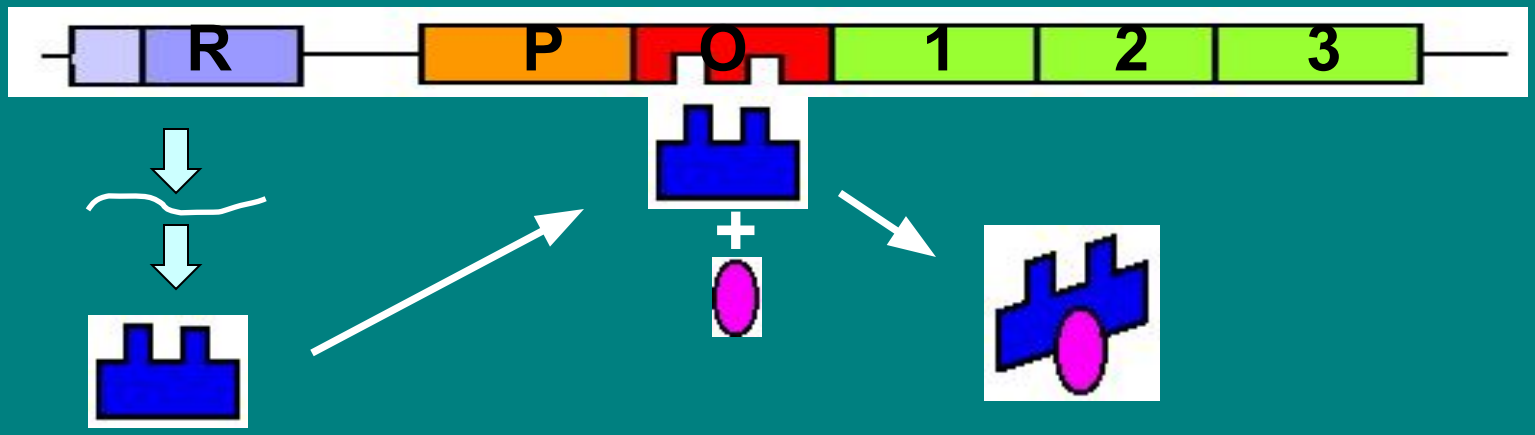
A

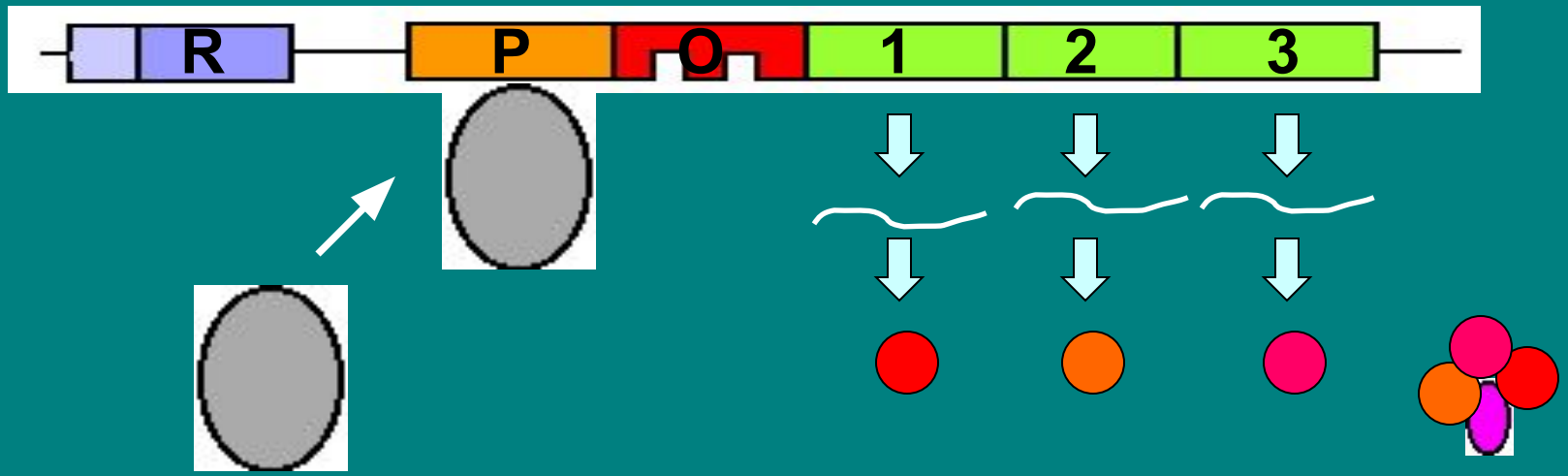
Индуктор отсутствует



Б

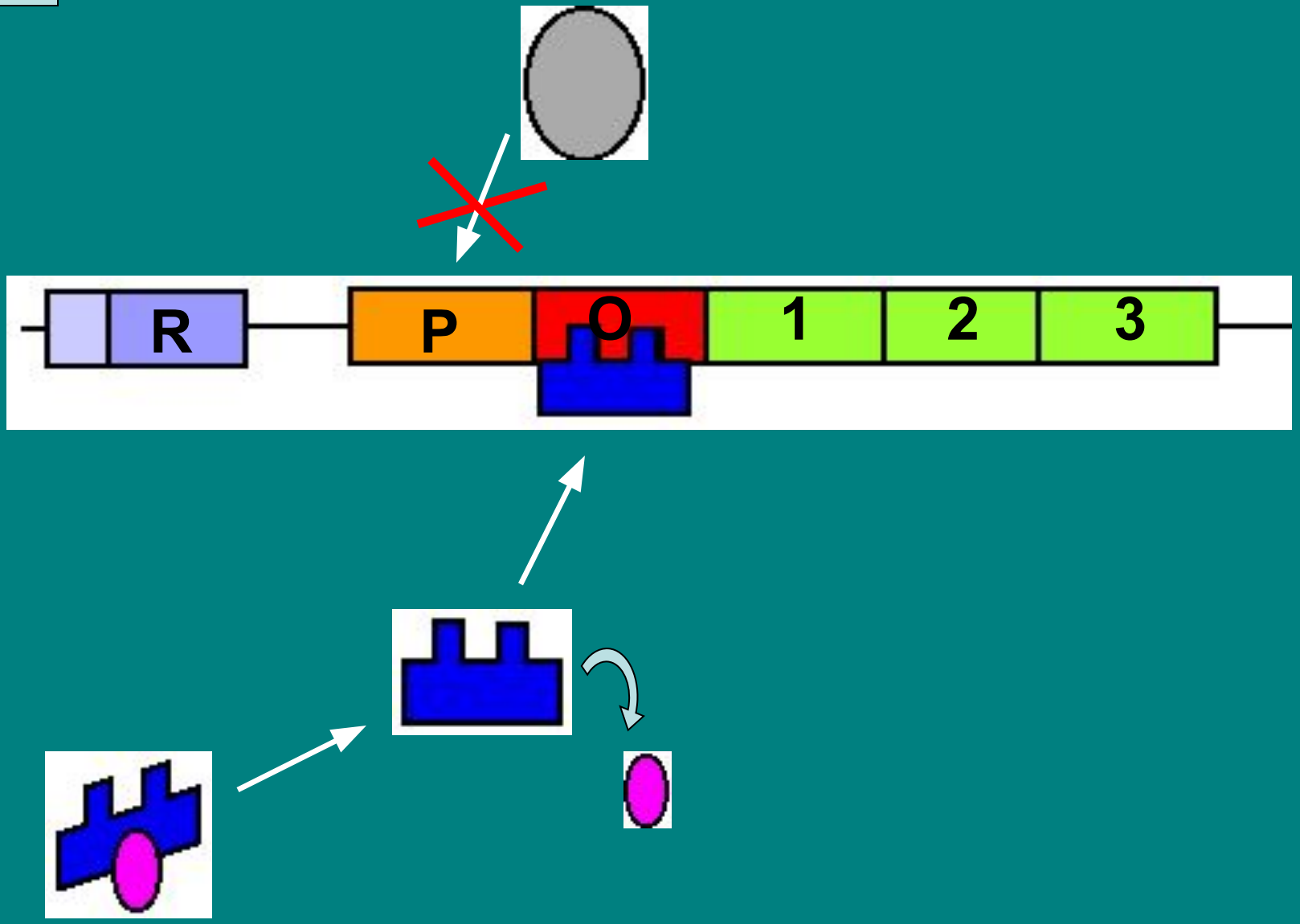
Индуктор в среде





В

Индуктор исчез из среды



Оперонная регуляция. Lac-оперон

Дополнительный способ регулирования – **позитивная индукция**.

В среде с **низким содержанием глюкозы** и **наличием лактозы** происходит активация оперона с помощью **апоиндуктора**.

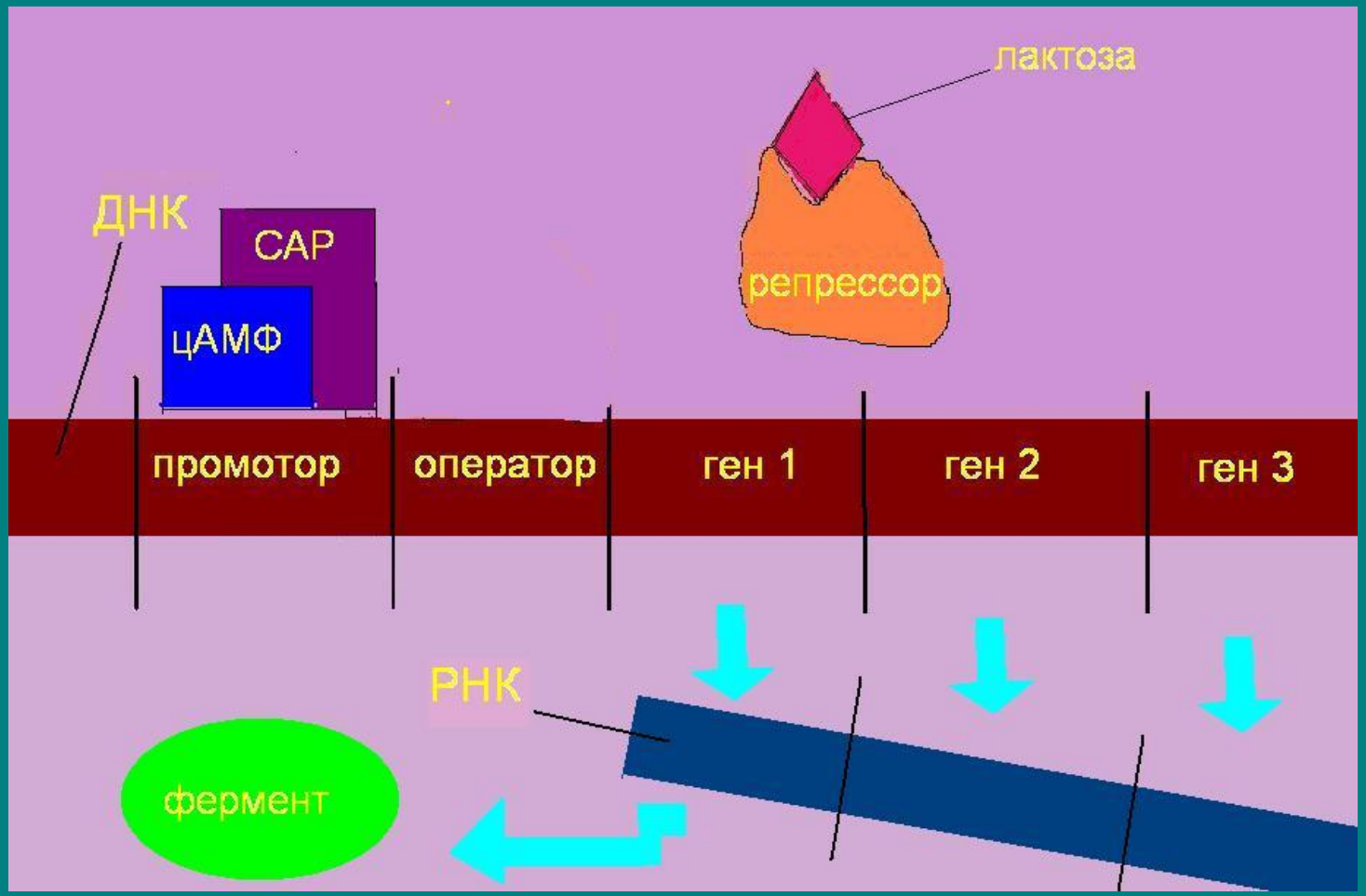
Промоторная последовательность лактозного оперона **«слабая»**, поэтому даже при отсутствии белка-репрессора на операторном участке транскрипция практически не инициируется.

Оперонная регуляция. Lac-оперон

Когда концентрация глюкозы в клетке снижается, происходит активация фермента аденилатциклазы, которая катализирует превращение АТФ в циклическую форму – цАМФ (индуцирующий эффектор). Глюкоза является ингибитором фермента аденилатциклазы.

цАМФ + неактивный апоиндуктор (белок, активирующим катаболизм (CAP), = взаимодействие с промотором, изменение его конформации и повышение сродства РНК-полимеразы к данному участку.

Оперонная регуляция. Lac-оперон



Оперонная регуляция. Trp-оперон

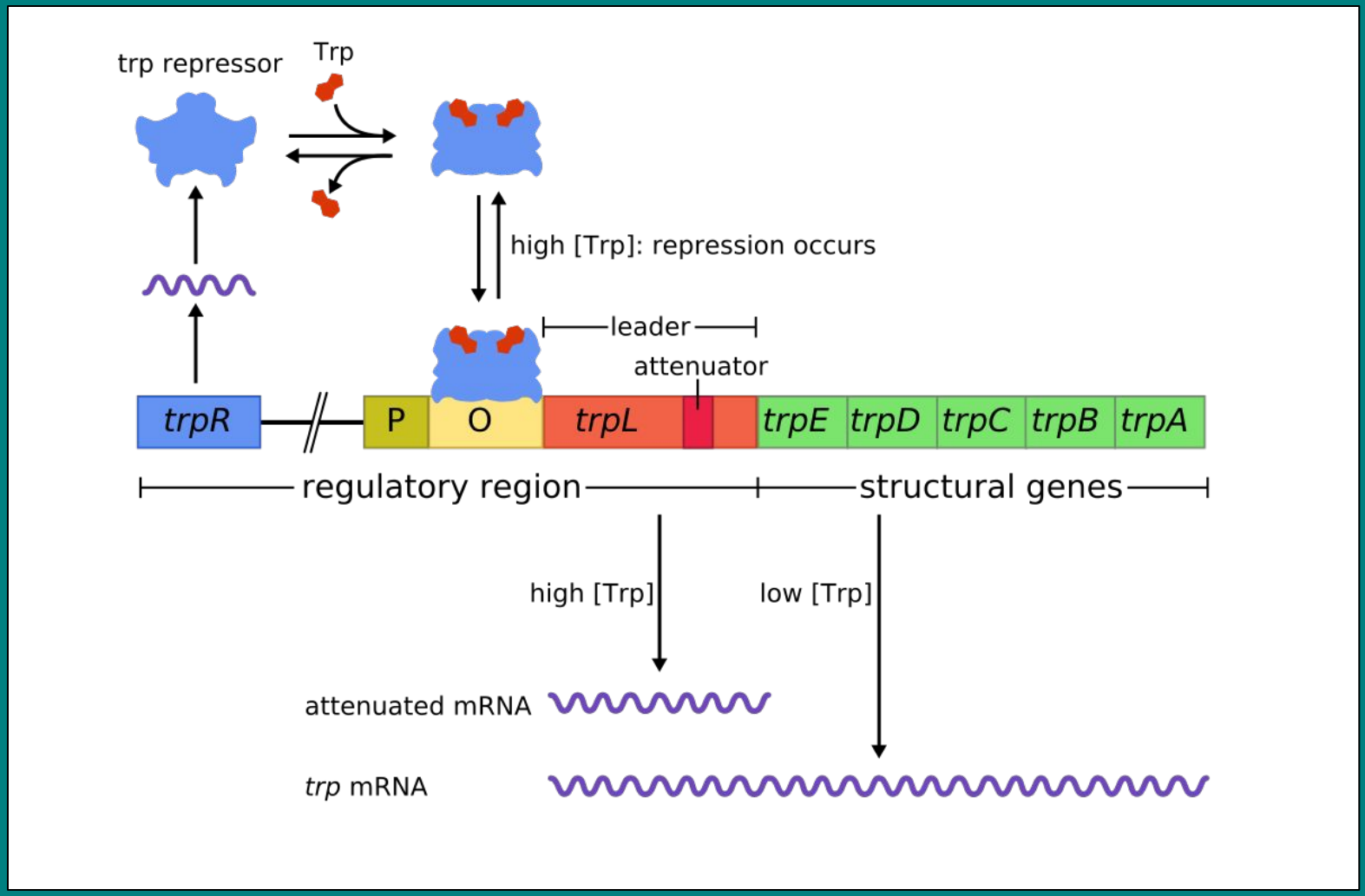
Триптофановый оперон – оперон, содержащий гены ферментов, задействованных в биосинтезе аминокислоты **триптофан**.

Был описан **в 1953 году Жаком Моно** и сотрудниками; подавляется триптофаном, за биосинтез которого ответственен данный оперон.

Содержит 5 структурных генов (цистронов), кодирующих субъединицы **триптофансинтазы**:

- trpE,
- trpD,
- trpC,
- trpB,
- trpA.

Оперонная регуляция. Trp-оперон

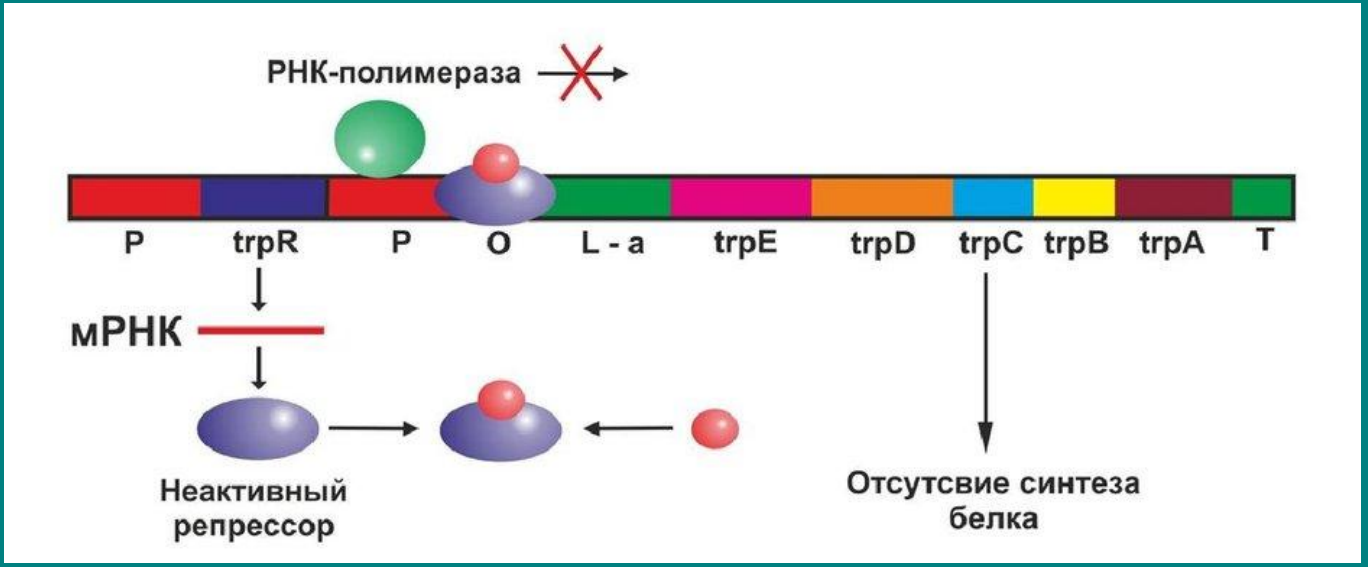


Оперонная регуляция. Trp-оперон

Основной способ регулирования – это **негативная репрессия**.

На значительном расстоянии от оперона находится ген trpR, кодирующий белок, подавляющий экспрессию триптофанового оперона. Белок-репрессор синтезируется в **неактивном виде**.

Белок-репрессор в присутствии триптофана связывается с оператором и блокирует транскрипцию оперона.



Оперонная регуляция. Trp-оперон

Второй способ регулирования – это аттенюация.

Сразу после оператора в триптофановом опероне располагается последовательность – лидерная. Она кодирует лидерный пептид.

В состав лидерной последовательности входит особая аттенюаторная последовательность (аттенюатор), которая влияет на вторичную структуру синтезируемой мРНК.

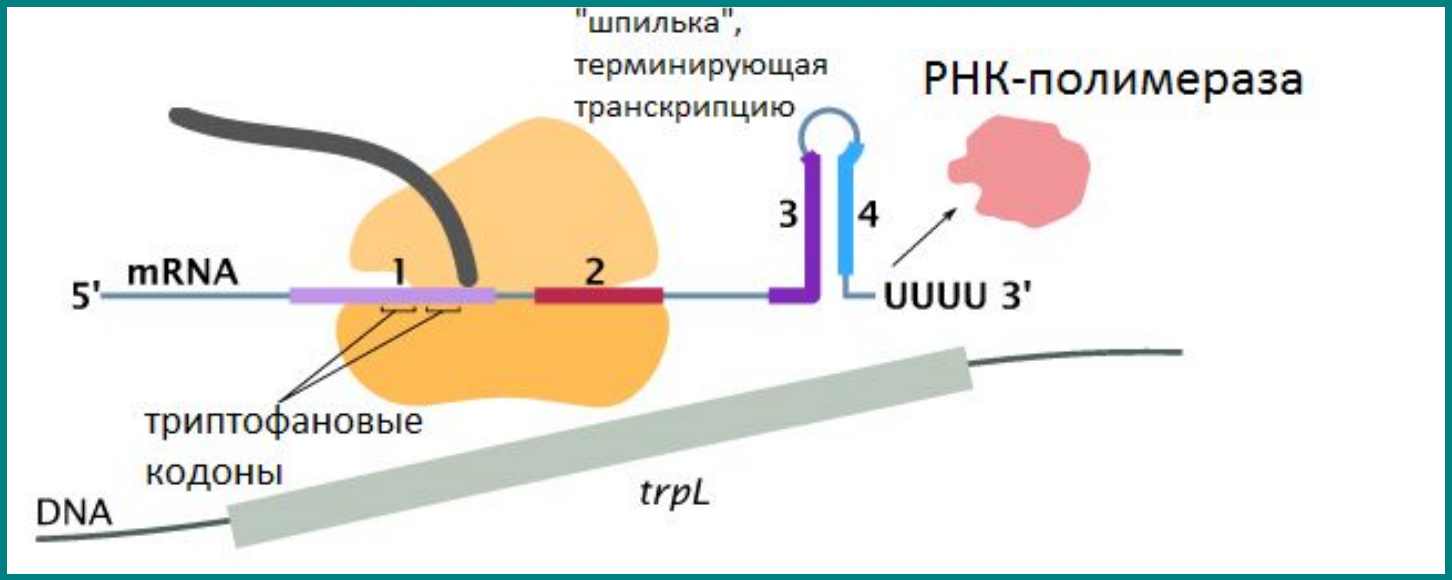
Для правильной работы аттенюатора чрезвычайно важна одновременность процессов транскрипции и трансляции лидерного пептида. Чтобы обеспечить её, в лидерной области имеется особый «сайт паузы». Достигнув его, РНК-полимераза приостанавливает транскрипцию, пока не начнётся трансляция.

Таким образом, процессы транскрипции и трансляции протекают синхронизированно. А трансляция может влиять на транскрипцию.

Оперонная регуляция. Trp-оперон

1. **Высокая концентрация триптофана в среде.**

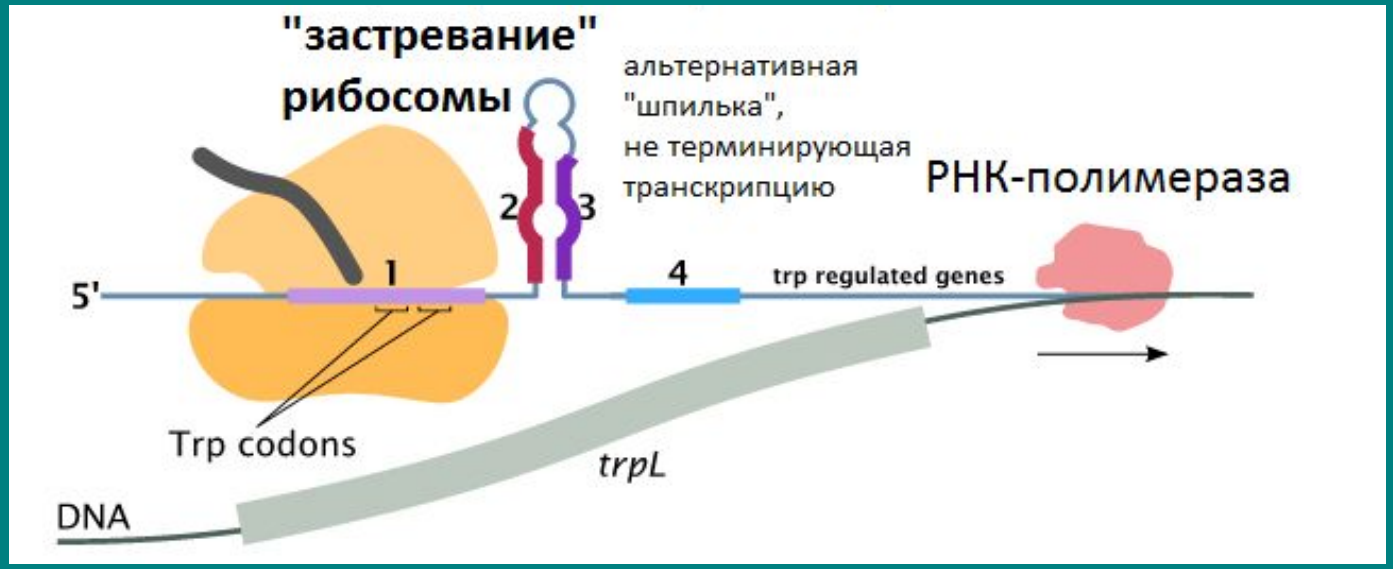
В начале первого гена оперона закодировано несколько остатков триптофана; в присутствии триптофана трансляция этого участка идет с нормальной скоростью, и перед рибосомой образуется терминирующая шпилька, которая влияет на РНК-полимеразу, в результате чего транскрипция останавливается.



Оперонная регуляция. Trp-оперон

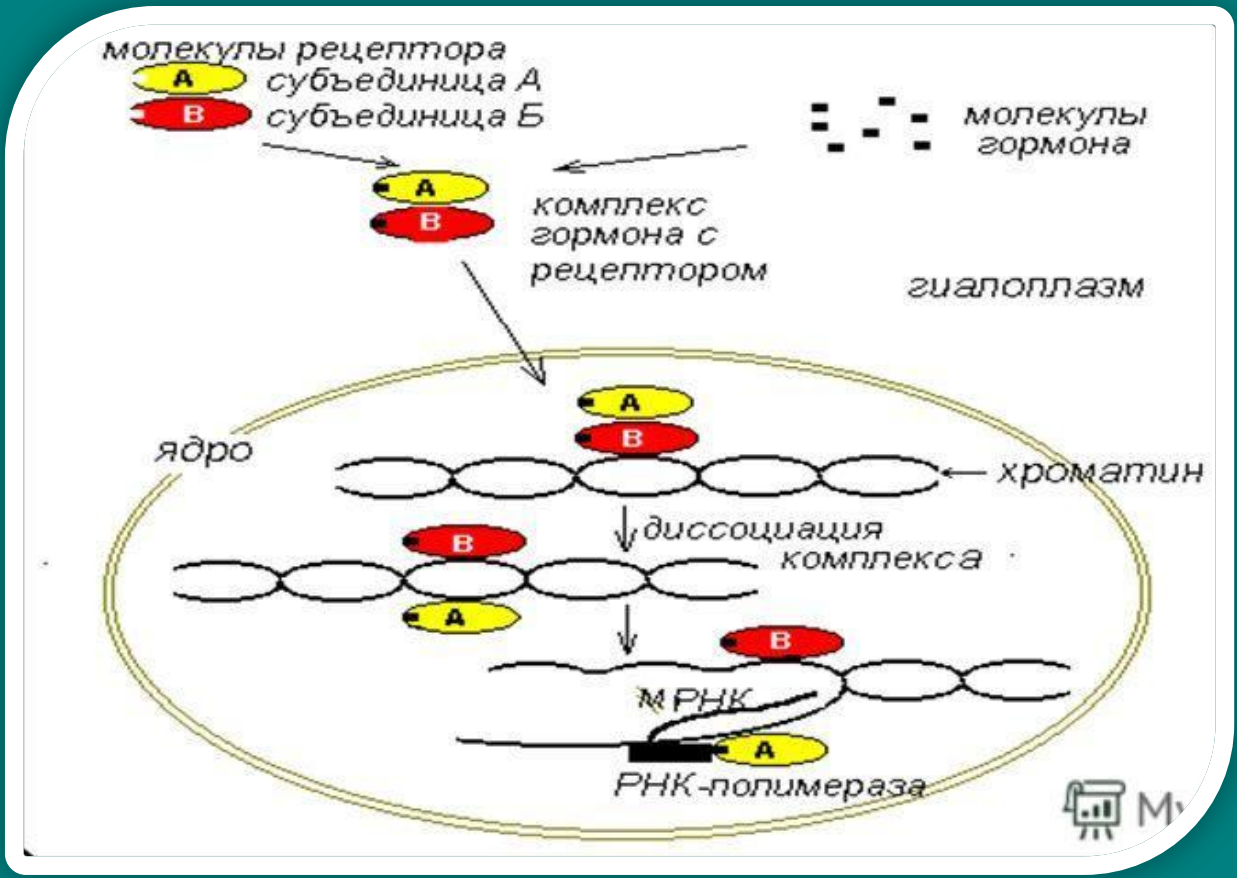
2. Низкая концентрация триптофана в среде.

При низкой концентрации триптофана рибосома «застопоривается» на триптофановых кодонах – их трансляция занимает больше времени. В результате РНК формирует альтернативную вторичную структуру, которая не приводит к терминации транскрипции, рибосома расплетает ее, и экспрессия оперона продолжается.



РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА И СТЕПЕНИ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИЗНАКА.

Эукариоты



Регуляция экспрессии гена.
Транскрипционный уровень. Эукариоты

- **Конденсация и деконденсация хроматина**. Это наиболее универсальный метод регуляции транскрипции. Когда нужно экспрессировать определенные гены, хроматин в этом месте деконденсируется.

- **Альтернативные промоторы**. У гена может быть несколько промоторов, каждый из которых начинает транскрипцию с разных его экзонов в зависимости от типа клетки. В конечном итоге будут синтезированы разные белки.

Регуляция экспрессии гена.
Транскрипционный уровень. Эукариоты

- **Метилирование и деметилирование ДНК.** Метилирование ДНК происходит в регуляторных областях гена. Метилируется цитозин в последовательности ЦГ, после чего ген инактивируется. При деметилировании активность гена восстанавливается. Процесс регулируется ферментом метилтрансферазой.

- **Гормональная регуляция.** При гормональной регуляции гены активируются в ответ на внешний химический сигнал (поступление в клетку определенного гормона). Этот гормон запускает те гены, которые имеют специфические последовательности нуклеотидов в регуляторных областях.

Регуляция экспрессии гена.
Транскрипционный уровень. Эукариоты

- **Геномный импринтинг.** Это малоизученный способ регуляции экспрессии генов у эукариот. Он возможен только у диплоидных организмов и выражается в том, что активность генов зависит, от какого из родителей они были получены. Выключение генов осуществляется путем метилирования ДНК.

Регуляция экспрессии гена.
Уровень процессинга. Эукариоты

- **Альтернативный сплайсинг.** Это регуляция на уровне процессинга. При альтернативном сплайсинге порядок сшивки экзонов может быть различным. Отсюда следует, что на основе одной и той же нуклеотидной последовательности ДНК могут быть синтезированы разные белки. Хотя их отличие друг от друга будет в основном заключаться лишь в разных сочетаниях одних и тех же аминокислот.

- **Тканеспецифическое редактирование РНК** также протекает на уровне процессинга. Выражается в замене отдельных нуклеотидов в РНК в определенных тканях организма.

- Кроме того, у эукариот **иРНК** часто **не подвергается процессингу** вообще (распадается) или **подвергается с задержкой**. Это также можно рассматривать как способ регуляции экспрессии генов.

Регуляция экспрессии гена.
Трансляционный уровень. Эукариоты

- **Регуляция стабильности иРНК.** Готовые иРНК не «допускаются» к рибосомам или разрушаются. Другие же иРНК могут дополнительно стабилизироваться для многократного использования.

- **Посттрансляционная модификация белка.** Чтобы молекула полипептида превратилась в активную молекулу белка, в ней должны произойти различные модификации определенных аминокислот, должны быть сформированы вторичная, третичная и возможно четверичная структуры. На этом этапе также можно повлиять на реализацию генетической информации, например, не дав молекуле сформироваться.

Регуляция экспрессии гена.
Трансляционный уровень. Эукариоты

- **Риборегуляторы.** Были обнаружены РНК, выполняющие регуляторные функции путем ослабления работы отдельных генов.

•Крощка ШИ•