РЕГУЛЯЦИЯ БИОСИНТЕЗА БЕЛКА

Клетки многоклеточного организма отличаются друг от друга. Для этого они должны синтезировать разные белки, которые идут и на строительство клеток, и на ферментативные функции. Гены во всех клетках одинаковые, за исключением половых клеток. Но при этом клетки имеют разную форму и разные функции. Это объясняется тем, что в каждой клетке работают не все гены, а только те, которые нужны в данный момент. Гены могут включаться и выключаться, то есть, как говорят, активироваться либо быть репрессированными (выключенными).

Одно из положений современной клеточной теории гласит: *в разных клетках в разное время экспрессированы разные гены.*

- Каковы механизмы экспрессии генов?

**1. Понятие экспрессии генов**

***Экспрессия генов*** *– это процесс, в котором наследственная информация от* ***гена*** *(последовательности нуклеотидов ДНК) преобразуется в функциональный продукт — РНК или белок.* Регуляцию активности генов осуществляют *молекулярно-генетические системы управления*.

Именно регу­ляцией активности генов объясняется тот факт, что, несмотря на идентичность генотипов клеток многоклеточного организма, они значительно различаются по строению и функции. Переключение синтеза с одних белков на другие лежит в основе всякого развития, будь то репродукция вирусов в зараженных клетках, рост и спорообразование у бактерий, развитие эмбрионов или дифференцировка тканей. На каждом этапе этих процессов син­тезируются специфичные белки.

*Транскрипция → образование активной белковой молекулы – конвейер*

**2. Регуляция транскрипции**

*а) Регуляция синтеза мРНК у бактерий.*

Существуют белки, которые в клетках бактерий препятствуют синтезу РНК (выключают ген)или, наоборот, необходимы для активной транскрипции вместе с РНК-полимеразой. Белки, выключающие ген, называют репрессорами, белки, включающие ген, - активаторами. Механизм действия репрессора обусловлен их специфическим взаимодействием с участком ДНК – оператором. Молекулы репрессора, связанные с ДНК, либо мешают «посадке» РНК-полимеразе, либо препятствуют началу синтезу РНК.

Оказалось, что у бактерий группы генов, которые кодируют совместно работающие белки, расположены рядом. Ниже приведен пример лактозного оперона (гены, кодирующие белки, которые перерабатывают лактозу). Первый фермент, кодируемый геном *lacZ*, необходим для расщепления лактозы при извлечении энергии из сахара лактозы; ген *lacY* кодирует фермент *пермеазу*, который переносит лактозу из внешней среды внутрь клетки; третий ген также кодирует фермент, метаболизирующий лактозу. Эти три гена находятся рядом друг с другом, и считываются с одного промотора. Гены, транскрибируемые с одного промотора, называются опероном. В данном случае мы говорим о лактозном опероне. Концепция оперона была предложена Жакобом, Моно и Вольманом, за что они получили Нобелевскую премию.

Для того, чтобы он работал, необходимо, чтобы РНК-полимераза распознала промотор и начала синтез матричной РНК. При этом в ней будут считаны сразу три гена, и с полученнрой мРНК будут синтезированы три отдельных белка. Выгодно было бы для кишечной палочки включать работу лактозного оперона, когда лактоза есть, и выключать, когда лактозы нет. Эта система работает следующим образом. После промотора, до начала структурных генов (гены, кодирующие белки), находится участок, который называется оператор. На нем в отсутствии лактозы находится белок, называемый *белком-репрессором лактозного оперона*. Он кодируется отдельным геном, находящимся рядом с лактозным опероном и постоянно работающим. С этого гена синтезируется своя мРНК, с нее транслируется белок-репрессор, и этот репрессор садится на операторный участок. Когда здесь находится белок-репрессор, РНК-полимераза не может сесть на промотор и начать синтез. Белок-репрессор физически не дает ей этого сделать. Если в среде появляется лактоза, она связывается с белком-репрессором, тот меняет свою конфигурацию и отваливается от оператора. РНК-полимераза может начать свою работу и считать структурные гены. То есть, в присутствии лактозы синтез мРНК лактозного оперона разрешен, в ее отсутствие –запрещен, репрессирован.

*б) Регуляция транскрипции у эукариот*

Регуляция транскрипции по сравнению с прокариотами усложнена. Велико число дополнительных белков, обеспечивающих работу РНК-полимеразного комплекса. РНК-полимеразы состоят из большого числа субъединиц. Сами по себе РНК-полимеразы не способны узнавать промотор, им помогают другие белки – факторы транскрипции. Самое начало процесса во многом зависит от химической модификации отдельных субъединиц РНК-полимеразы (интенсивное фосфорилирование и т.п.). Перед промотором имеются короткие «мотивы», узнаваемые факторами транскрипции, они разбросаны на участке длиной 300 – 400 н.п. перед геном. Нередко встречаются усилители – энхансеры (короткие участки ДНК), также узнаваемые белками. Их активирующее действие можно представить, принимая во внимание, что ДНК может изгибаться, в результате чего усилитель и белки будут приближены к РНК-полимеразе. Сходным образом могут действовать и «глушители».

*в) Ингибиторы транскрипции.*

Имеется немало веществ, специфически ингибирующих транскрипцию. Наиболее известны *α – амантин* и *актиномицин D*. α – Амантин – это один из токсинов ядовитых грибов (бледной поганки). Он включает ряд необычных аминокислот, прочно связывает РНК-полимеразу и блокирует тем самым синтез пре-РНК на стадии элонгации. Актиномицин D – антибиотик, прочно связывается с ГЦ-богатыми участками ДНК. Это блокирует продвижение РНК-полимеразы – из-за невозможности локального расплетения цепей. Особенно чувствителен к этому ингибитору синтез предшественников рРНК, т.к. их гены обогащены ГЦ-парами.

Итак, единицей регуляции экспрессии генов у прокариот является *оперон*.

В результате транскрипции у эукариот образуются предшественники рРНК, иРНК, тРНК. Они должны подвергаться определённым изменениям для того, чтобы превратиться в функционально активные цепи РНК.

*г) Регуляция процессинга*

В клетках эукариот обнаружен процесс альтернативного сплайсинга, те. Удалению из него некоторых экзонов или сохранение интронов и их частей. В результате по 1 гену может образоваться несколько разных иРНК, по которым синтезируются разные белки. Именно альтернативным сплайсиногм объясняется тот факт, что у человека синтезируется около 90х103 разных белков, кодируемых всего 25х103 генами. 75 % генов человека служат матрицами для синтеза про-иРНК, которые затем подвергаются АС. Уже описано более 10 белковых факторов, регулирующих АС (SR). **1 ген – 3 иРНК**

*д) Регуляция трансляции.*

а) Ингибиторы трансляции – антибиотики.

Многие антибиотики являются специфическими ингибиторами трансляции у микроорганизмов – без заметного воздействия на аналогичный процесс в клетках хозяина. Познакомимся лишь с некоторыми механизмами действия. Непосредственным объектом их влияния служат те или иные функциональные центры рибосом в составе малой и большой субъединиц. *Стрептомицин* воздействует на П-центр малой с\ед рибосомы и тем самым он затрудняет связывание инициаторной аа-тРНК, т.е ингибирует начало трансляции.

 Другой известный антибиотик – *тетрациклин* – воздействует на А-центр малой с\ед, ингибирует связывание очередной тРНК. Существуют антибиотики, действующие подавляюще на центры большой субъединицы – левомицитин, эритромицин. Хотя эти ингибирующие процессы имеют избирательный характер (в клетках эукариот они отсутствуют), это не означает полной безвредности антибиотиков: на организм пациента они могут оказывать немало побочных действий.

Некоторые антибиотики способны влиять на трансляцию у эукариот. *Циклогексамид* оказывает такое же воздействие, как и левомицетин, т.е блокирует ПТФ-центр. Другой антибиотик, *пуромицин*, - структурный аналог аа-тРНК, способен выступать как конкурентный ингибитор, занимая А-центр рибосомы и обрывая синтез белкае

е)  *Регуляция на посттрансляционном этапе*

а) модификация полипептида

б) интерференция иРНК

в) утилизация иРНК

Итак, благодаря тому, что не все гены работают в клетке одновременно, клетка может менять программу своей активности, образовывать разные ферменты и иметь разную форму. Это происходит как у одноклеточных, так и у многоклеточных. В организме человека 200 млрд клеток по 120 тыс. генов. Структурных – 30 000 – 40 000, остальные регуляторные. Какие ещё откроют механизмы такой чёткой работы, покажет время (белки теплового шока и др).