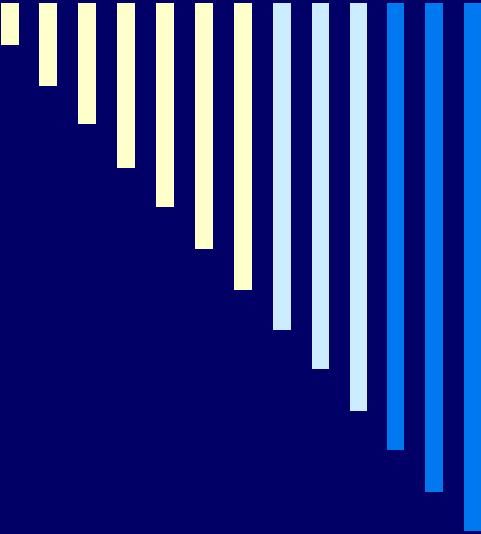



РЕГУЛЯЦИЯ РАБОТЫ ГЕНОВ

Лекция 5.

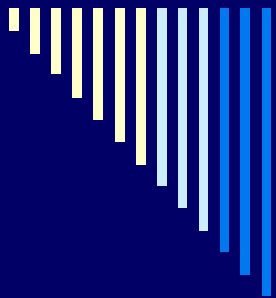


Классификация генов

Структурные гены несут информацию о белках-ферментах и гистонах, о последовательности нуклеотидов в различных видах РНК.

Функциональные гены - выделяют

- ✓ гены-модуляторы, усиливающие или ослабляющие действие структурных генов (ингибиторы, интенсификаторы, интеграторы, модификаторы)
 - ✓ гены, регулирующие работу структурных генов (регуляторы и операторы).
-



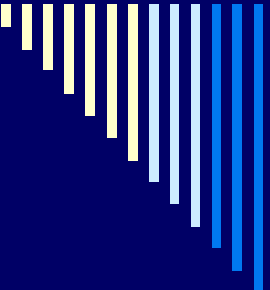
Генотип у всех соматических клеток одинаковый (следствие равного распределения генетического материала между дочерними клетками при митозе), однако клетки разных тканей и органов одного организма сильно отличаются (нервные, мышечные, эпителиальные, соединительнотканые). В разных клетках работают разные блоки генов.

Область проявления действия данного гена называется **поле действия гена**, например, гены, детерминирующие рост волос, развитие определенных папиллярных узоров на пальцах, ладонях и стопах и др.

Гены функционируют непостоянно. Например, гены, детерминирующие синтез пигмента меланина, окрашивающего волосы человека, в пожилом возрасте перестают работать, и волосы седеют.

Гены, детерминирующие синтез половых гормонов, интенсивно начинают функционировать с момента полового созревания. Их функция значительно снижается к старости.

Время работы гена — это период его функционирования.



Регуляция работы генов

- ✓ Некоторые ферменты у дрожжей и бактерий образуются в клетках только при выращивании их на определенных питательных средах.

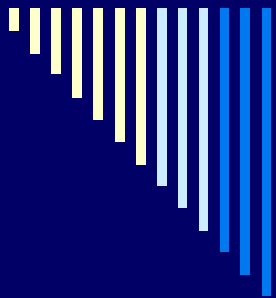
Например, при выращивании кишечной палочки на питательной среде, не содержащей лактозы, ее клетки содержат незначительное число (меньше пяти) молекул фермента лактазы, разлагающего лактозу на глюкозу и галактозу. При добавлении в питательную среду лактозы бактериальные клетки в течение 2-3 мин синтезируют большое количество лактазы (свыше 5 тыс. молекул). При удалении из среды лактозы синтез лактазы быстро прекращается.

Вещества, индуцирующие синтез ферментов, которые их разлагают, называются **индукторами** (в данном примере индуктором является лактоза).

- ✓ Подобные механизмы используются клеткой для выключения синтеза нужных ей соединений при их наличии в питательной среде.

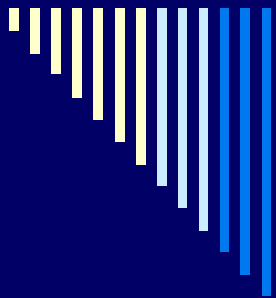
Например, аминокислота триптофан синтезируется при участии фермента триптофан-синтетазы. Однако, если в среде, на которой выращиваются бактерии, присутствует триптофан, синтез фермента немедленно прекращается.

Это явление получило название **репрессии**, а вызывающий его фактор (в нашем примере - триптофан) - **корепрессором**.



Регуляция работы генов у прокариот

- ✓ Схема регуляции транскрипции у прокариот была предложена Ф. Жакобом и Ж. Моно в 1961 г на примере лактозного оперона. Группа структурных генов, управляемая одним геном-оператором, образует **оперон**. В состав оперона входит также небольшой участок ДНК — **промотор с инициатором** — место первичного прикрепления РНК-полимеразы — фермента, катализирующего реакции ДНК-зависимого синтеза и-РНК.
- ✓ **Ген-оператор** включает и выключает структурные гены для считывания информации, следовательно, они активны непостоянно. Заканчивается оперон терминатором.
- ✓ **Ген-регулятор**, находящийся обычно на некотором расстоянии от оперона, постоянно активен и на основе его информации синтезируется особый белок-репрессор.
- ✓ **Белок-репрессор** обладает способностью блокировать ген-оператор, вступая с ним в химическое соединение, и тогда считывание информации со структурных генов не происходит, т.е. оперон «не работает».



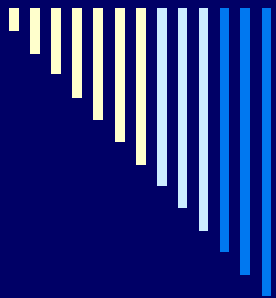
Регуляция работы генов у прокариот

Если в клетку поступает **индуктор**, то он связывает белок-репрессор (вступает с ним в химическую связь), освобождая **ген-оператор**.

РНК-полимераза разрывает связи между двумя цепочками ДНК **оперона**, начиная с **промотора**, и по принципу комплементарности информация (порядок нуклеотидов) со структурных генов переписывается на и-РНК (полицистронную), которая затем идет в рибосомы, где синтезируются ферменты, разлагающие **индуктор**. К

Когда последние молекулы **индуктора** будут разрушены, освобождается **белок-репрессор**, который снова блокирует **ген-оператор** — работа **оперона** прекращается. Она опять возобновится при поступлении **индуктора**.

Для каждого **оперона** имеется свой специфический **индуктор**. Например, для лактозного оперона индуктором является лактоза, для фруктозного — фруктоза и т.п.



Регуляция работы генов у эукариот

Схема регуляции транскрипции у эукариот разработана Г. П. Георгиевым (1972).

Принцип регуляции (обратная связь)

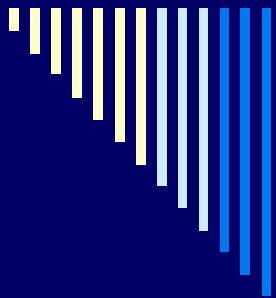
сохраняется, но механизмы ее более сложные.

Единица транскрипции у эукариот называется **транскриптоном**. Он состоит из неинформативной (акцепторной) и информативной (структурной) зон.

Неинформативная зона начинается промотором с инициатором. Далее следуют группа генов-операторов, за которыми расположена информативная зона.

Информативная зона образована структурным геном, разделенным на экзоны (информативные участки) и **интроны** (неинформативные участки).

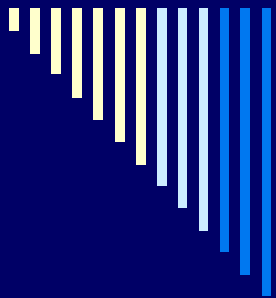
Заканчивается транскриптон **терминатором**.



Регуляция работы генов у эукариот

Работу транскриптона регулирует несколько генов-регуляторов, дающих информацию для синтеза нескольких белков-репрессоров.

Индукторами в клетках эукариот являются сложные молекулы (например, гормоны), для расщепления которых требуется несколько ферментов (многоступенчатые реакции). Когда индукторы освобождают гены-операторы от белков-репрессоров, РНК-полимераза разрывает водородные связи между двумя цепочками ДНК транскриптона и по правилу комплементарности на нем сначала синтезируется большая молекула проинформационной РНК, списывающая информацию как с информативной, так и с неинформативной зон.

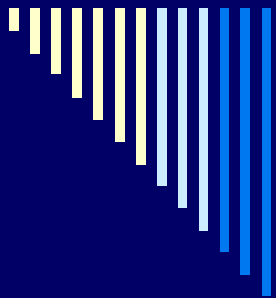


Регуляция работы генов у эукариот

В дальнейшем в ядре клетки происходит **процессинг** - ферментативное разрушение неинформативной части РНК и расщепление ферментами рестриктазами информативной части на фрагменты, соответствующие экзонам.

Молекула и-РНК, соответствующая экзонам структурного гена, формируется посредством **сплайсинга** (сплавления) отдельных информативных фрагментов ферментами лигазами.

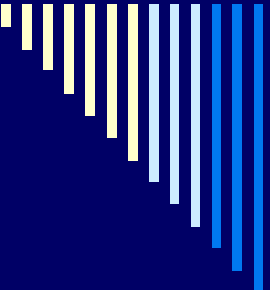
Далее и-РНК выходит из ядра, идет в рибосомы, где и происходит синтез белка-фермента, необходимого для расщепления индукторов. Включение и выключение транскриптона происходит принципиально так же, как и оперона.



Регуляция работы генов у эукариот

В геноме эукариот встречаются **уникальные последовательности нуклеотидов** (одна в геноме), составляющие от 15 до 98% всего генома (у человека - 56%). Уникальная ДНК входит в состав структурных генов и дает информацию о первичной структуре полипептидов, причем более половины ее бывает неактивной. Наличие неинформативных участков (**интронов**) в генах эукариот — универсальное явление. Считают, что интроны содержат запасную информацию, обеспечивающую изменчивость.

Кроме того, в геномах эукариот содержатся последовательности нуклеотидов, многократно повторяющиеся (десятки, сотни и даже миллионы раз). Повторяющиеся гены выполняют разнообразные функции: являются промоторами, регулируют репликацию молекул ДНК, участвуют в кроссинговере, отделяют экзоны и интроны и др. Жизнедеятельность организма обусловлена, в основном, функциональной активностью уникальных генов, которая, в свою очередь, зависит от состояния внутренней среды организма (например, гормонального фона) и условий окружающей среды.



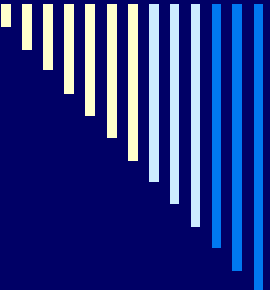
Механизмы реализации генетической информации

Чтобы понять механизмы реализации генетической информации, необходимо дополнить **центральную догму молекулярной биологии**.

Генетическая информация, записанная в виде определенной последовательности нуклеотидов молекулы ДНК, обеспечивает синтез определенного белка-фермента, который катализирует течение соответствующей биохимической реакции, в результате чего проявляется признак.

Геномный уровень организации генетического материала обеспечивает взаимодействие аллельных и неаллельных генов. Следовательно, проявление действия конкретного гена зависит от других генов. Они могут влиять непосредственно на данный ген через взаимодействие белков-ферментов, кодируемых этими генами, изменять течение биохимических реакций и, тем самым, влиять на проявление данного признака. В свою очередь данный ген может влиять на реализацию действия других генов.

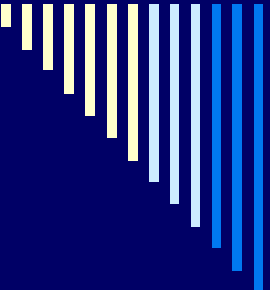
На реализацию действия гена влияют факторы внешней среды, которые могут изменять структуру молекул ДНК, и-РНК, белков-ферментов, течение биохимических реакций и, следовательно, — фенотипические проявления генов.



В настоящее время центральная догма молекулярной биологии может быть представлена следующей схемой



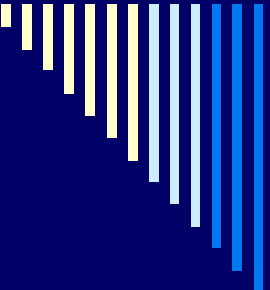
Современная схема центральной догмы молекулярной биологии



Механизмы реализации генетической информации

Механизм дифференцировки стволовых клеток можно представить следующим образом. Недифференцированные клетки имеют разный химический состав цитоплазмы, то есть разные индукторы, которые включают в работу разные блоки генов (транскриптоны), что приводит к синтезу разных белков-ферментов. Разные ферменты катализируют различные биохимические реакции.

Таким образом, в разных клетках идет синтез разных типов и тканеспецифических белков, вследствие чего образуются разные типы клеток, т. е. постепенно химическая разнородность цитоплазмы клеток переходит в морфологические отличия.

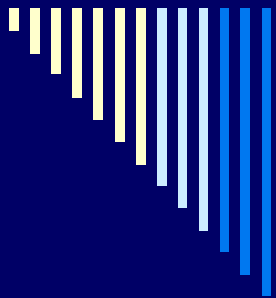


Механизмы реализации генетической информации

Условно гены можно разделить на три группы:

- ✓ функционирующие во всех клетках (*например, гены, кодирующие ферменты энергетического обмена*);
- ✓ функционирующие в клетках одной ткани (*например, гены, детерминирующие синтез миозина в мышечной ткани*);
- ✓ специфичные для одного типа клеток (*например, гены гемоглобина в незрелых эритроцитах*).

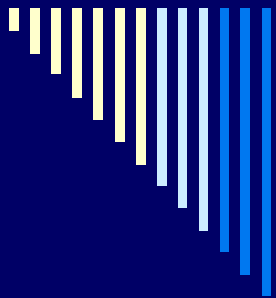
Таким образом, главный механизм дифференцировки клеток - блокировка и деблокировка транскриптов на определенных этапах развития клеток.



Цитоплазматическая наследственность

Наряду с ядерными генами, локализованными в хромосомах, обнаружены факторы наследственности, находящиеся в цитоплазме. Их называют **плазмагенами (плазмидами)**. Химическую основу плазмагенов составляют молекулы ДНК; ДНК содержат пластиды, митохондрии и некоторые другие органоиды. В цитоплазме могут находиться также чужеродная ДНК вирусов и плазмиды бактерий. Внеядерная ДНК способна реплицироваться независимо от репликации хромосом, но под контролем ядерных генов.

Цитоплазматическое наследование идет по материнской линии, т. е. через цитоплазму яйцеклетки, так как сперматозоид почти не содержит ее.



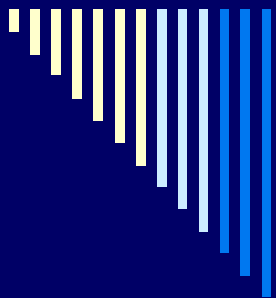
Цитоплазматическая наследственность

Возможными **критериями цитоплазматической наследственности** являются:

- отсутствие количественного менделевского расщепления в потомстве;
- невозможность выявления сцепления;
- различие результатов реципрокных скрещиваний.

Выделяют следующие основные виды цитоплазматической наследственности:

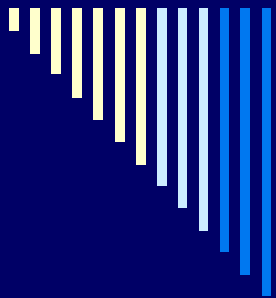
- ✓ пластидную,
- ✓ митохондриальную
- ✓ псевдоцитоплазматическую.



Цитоплазматическая наследственность

Открытие **пластидной наследственности** принадлежит К. Корренсу (1908), описавшему пестролистность у растения "ночная красавица".

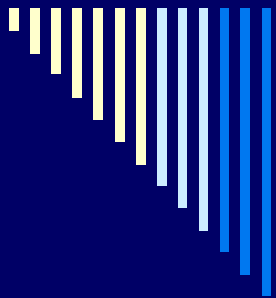
У пестролистных растений часть пластид неспособна образовывать хлорофилл. Пластиды при митозе распределяясь между дочерними клетками неравномерно. Часть клеток получает только нормальные пластиды (листья будут зеленые), часть - только аномальные (листья будут белые, растение без хлорофилла погибнет) и часть - нормальные и аномальные пластиды (листья будут пестрые - зеленые с белыми пятнами)



Цитоплазматическая наследственность

Митохондриальная наследственность описана Б. Эфрусси (1949). *Около 1% хлебных дрожжей дают карликовые колонии. Оказалось, что клетки карликовых колоний не имеют в митохондриях дыхательных ферментов вследствие мутации плазматогенов и поэтому растут очень медленно.*

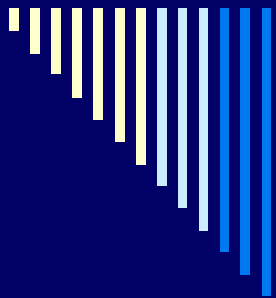
Гены, кодирующие дыхательные ферменты, находятся в кольцевых молекулах ДНК митохондрий. Длина каждой такой молекулы - примерно 15 000 пар нуклеотидов. Расчеты показали, что объем собственной наследственной информации митохондрий недостаточен для воспроизведения всей совокупности РНК и белков органоида. Многие белки включаются в структуру митохондрий, будучи запрограммированными ядерными генами.



Цитоплазматическая наследственность

Геном митохондрий человека представлен кольцевой молекулой ДНК, содержащей 16 569 пар нуклеотидов. В состав генома входят гены р-РНК, 22 различных т-РНК, субъединиц I, II и III оксидазы цитохрома с, субъединиц 6-АТФазы, цитохрома *b* и 9 других пока не известных белков. ДНК митохондрий имеет очень мало некодирующих участков; транскрибируются обе ее цепочки. Имеются данные о том, что некоторые наследственные болезни человека обусловлены мутациями митохондриальных генов (митохондриальная цитопатия, болезнь Лебера, синдром Альморга и др.).

В цитоплазме бактерий обнаружены *автономно расположенные плазмиды*, состоящие из кольцевых молекул двухцепочечной ДНК. Они обуславливают устойчивость бактерий к лекарствам (антибиотикам), программируют синтез некоторых ядов (гемолизин, энтеротоксин). Плазмиды обеспечивают также обмен генетической информацией между микроорганизмами. Внехромосомные молекулы ДНК широко используются в генной инженерии, так как они способны включать генетический материал хромосом и переносить его в другие клетки.



Цитоплазматическая наследственность

Псевдоцитоплазматическая наследственность обусловлена попаданием в цитоплазму клеток участков чужеродной ДНК, т. е. своего рода внутриклеточным паразитизмом. Так, *у некоторых линий мух дрозофил имеется повышенная чувствительность к углекислому газу. Установлено, что эта особенность обусловлена передачей через цитоплазму яйца особых вирусов.*

У мышей описаны линии с "наследственной" предрасположенностью к развитию рака молочной железы. При детальном изучении этого явления оказалось, что предрасположенность передается не через половые клетки, а через молоко, в котором содержится вирус (фактор молока). Если новорожденных мышат "раковой" линии вскармливает самка "нормальной" линии, они остаются здоровыми. Если же мышат "нормальной" линии вскармливает самка "раковой" линии, то у последних развивается рак молочной железы.