ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ БИОТЕХНОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТІ
МОЛЕКУЛАЛЫҚ БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКА
КАФЕДРАСЫ

Пән атауы: Молекулалық биология

Дәріс 7

Генетикалық код және ген жұмысының қадағалануы. Геннің экспрессиясының реттелуі

Лектор: к.б.н., Алтыбаева Н.А.

Дәрістің мақсаты: Генетикалық кодтың негізгі қасиеттерін және оның ақуыз биосинтезіндегі рөлін түсіндіру, прокариоттар мен эукариоттардағы ген экспрессиясының реттелу механизмдерін салыстыру.

Дәрістің жоспары:

1.Генетикалық кодтың негізгі қасиеттері. Бастау және тоқтау кодондарының қызметтері.

2.Ақуыз биосинтезінің молекулалық механизмі. Трансляция кезеңдері және кодон мен антикодонның өзара әрекеттесуі.

3.Прокариоттардағы ген экспрессиясының оперондық реттелуі. Лактоза мен глюкозаның *lac*-оперон белсенділігіне әсері.

4.Эукариоттардағы ген экспрессиясының реттелу деңгейлері. Эпигенетикалық механизмдер және қоршаған орта факторларының ықпалы.

Оқыту нәтижелері

Дәрісті меңгеру нәтижесінде білім алушы:

1.Генетикалық кодтың триплеттілігін, бірмәнділігін, артықтылығын, қабаттаспай оқылуын және әмбебапқа жуық сипатын сипаттай алады.

2.Бастау және тоқтау кодондарының қызметтерін ажыратады және генетикалық код кестесі бойынша матрицалық РНҚ-ның (мРНҚ) берілген тізбегіне сәйкес аминқышқылдар ретін анықтай алады.

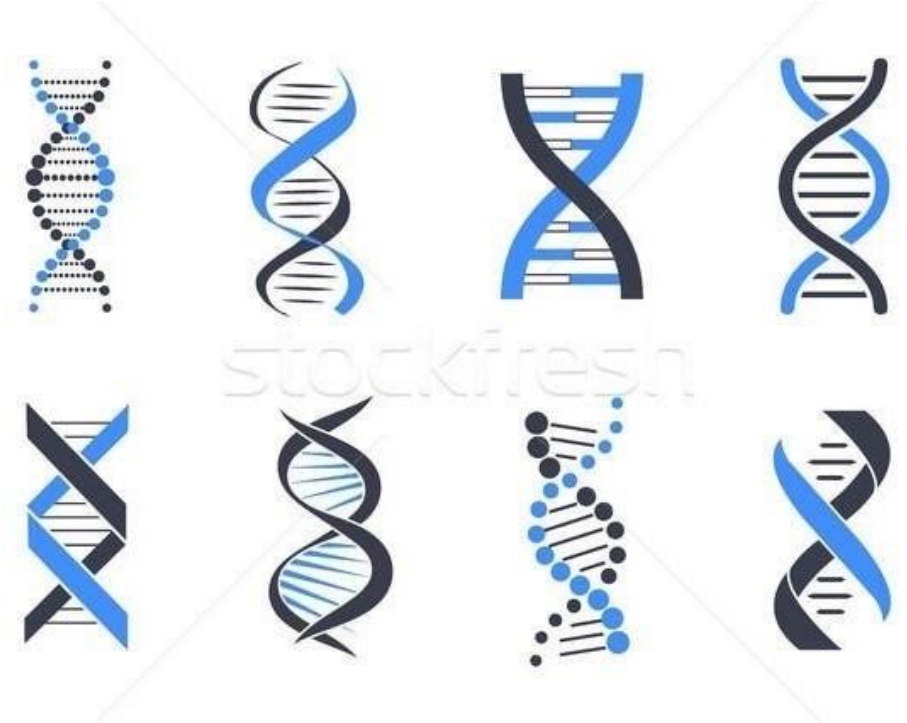
3.Трансляцияның инициация, элонгация және терминация кезеңдерін сипаттайды және кодон мен антикодонның комплементарлық жұптасуының аминқышқылдарды іріктеудегі рөлін негіздей алады.

4.Лактоза мен глюкозаның ортадағы мөлшеріне қарай *lac*-оперонның транскрипциялық белсенділігін болжай алады.

5.Прокариоттар мен эукариоттардағы ген экспрессиясының реттелуін салыстырады және эукариоттарда эпигенетикалық өзгерістер мен сыртқы сигналдардың ген белсенділігіне ықпалын талдай алады.

Генетикалық ақпарат — тірі ағзалардың өмір сүруінің, дамуының және тұқым қуалауының негізі. Әрбір жасушада белгілі бір қызмет атқаратын ақуыздардың түзілуі дәл осы ақпаратқа байланысты жүреді. Бұл процестің жүзеге асуы генетикалық код арқылы қамтамасыз етіледі. **Генетикалық код** — ДНҚ-дағы нуклеотидтердің белгілі бір реттілігінің ақуыздағы аминқышқылдар тізбегіне айналу жүйесі. Ол — барлық тірі ағзалар үшін ортақ, әмбебап тіл іспеттес биологиялық жүйе.

Генетикалық ақпарат — тірі ағзалардың өмір сүруінің, дамуының және тұқым қуалауының негізі. Әрбір жасушада белгілі бір қызмет атқаратын ақуыздардың түзілуі дәл осы ақпаратқа байланысты жүреді. Бұл процестің жүзеге асуы генетикалық код арқылы қамтамасыз етіледі.Генетикалық код — ДНҚ-дағы нуклеотидтердің белгілі бір реттілігінің ақуыздағы аминқышқылдар тізбегіне айналу жүйесі. Ол — барлық тірі ағзалар үшін ортақ, әмбебап тіл іспеттес биологиялық жүйе.



Гендер — тұқым қуалау ақпаратының негізгі бірліктері. Әр ген өз қызметін белгілі бір уақытта және белгілі жағдайда ғана атқарады. Мысалы, адам ағзасында барлық жасушаларда ДНҚ бірдей болғанымен, бауыр, бұлшықет және жүйке жасушаларының құрылымы мен қызметі әртүрлі. Бұл айырмашылық ген экспрессиясының реттелуіне, яғни ген жұмысының қадағалануы мен басқарылуына байланыстыГен жұмысының реттелуі – ағзаның бейімделу қабілетін арттыратын, энергияны үнемдейтін және жасушалардың нақты қызметін қамтамасыз ететін күрделі биологиялық процесс.Осы тақырыпта біз генетикалық кодтың мәнін, оның қасиеттерін, ақуыз биосинтезінің сатыларын, сондай-ақ прокариоттар мен эукариоттарда ген жұмысының қалай реттелетінін қарастырамыз.

Генетикалық код ұғымы

Генетикалық код — бұл тірі ағзалардың жасушаларында тұқым қуалайтын ақпараттың сақталу және берілу тәсілі.Яғни, ол — ДНҚ молекуласындағы нуклеотидтердің белгілі бір реттілігінің ақуыз молекуласындағы аминқышқылдар тізбегіне айналу ережесін анықтайтын биологиялық жүйе.Генетикалық кодтың арқасында ДНҚ құрамындағы ақпарат ақуыз синтезіне айналып, ағзаның барлық белгілері мен қасиеттерін анықтайды.Ол – ген → мРНҚ → ақуыз түрінде жүзеге асады. Бұл тізбектілік молекулалық биологияның орталық догмасы деп аталады.Генетикалық кодтың мәні:

ДНҚ-ның әрбір үш нуклеотидтік тізбегі (триплет) бір аминқышқылды белгілейді.

Бұл үштік топ кодон деп аталады.

Ақуыз синтезі кезінде мРНҚ кодондарын тРНҚ антикодондары таниды, сол арқылы аминқышқылдар бірізді тізбекте біріктіріледі

Нәтижесінде нақты реттілікпен пептид тізбегі түзіледі, ол кейіннен белсенді ақуыз молекуласына айналады.

Генетикалық кодты ашу тарихы

1964 жылы американдық биохимиктер Хар Гобинд Корана, Маршалл Уоррен Ниренберг және Роберт Холли генетикалық кодты және оның ақуыз синтезіндегі функциясын ашты.

1961 жылы М.Ниренберг пен Г.Маттей ішек таяқшасының жасушасыз жүйесінде ақуыз синтезін зерттеді. 20 пробирканың әрқайсысында бактерияның барлық жасушалық компоненттері (нуклеин қышқылдарынан басқа) және радиоактивті таңбаланған 20 аминқышқылының біреуі болды. Үлгі ретінде олар урацил қалдықтарынан тұратын олигонуклеотидті алды (UUUU...). Нәтижесінде таңбаланған амин қышқылы фенилаланиннің қосылуы 1000 есе артты. Сонымен кодонның мәні алғаш рет анықталды: UUU кодоны фенилаланинді кодтайды.

Северо Очоа зертханасында кодондар мен аминқышқылдары арасындағы сәйкестіктің қосымша ережелері белгіленді. Полиаденин РНҚ (AAA...) полилизиндік пептидке ауысатыны, ал тек пролин қалдықтарынан тұратын пептид полицитозиндік РНҚ (CCC...) шаблонында синтезделетіні көрсетілді. Қалған кодондардың мәні Хара Гобинд Қорана зертханасында жүргізілген тәжірибелер барысында әртүрлі сополимерлердің көмегімен анықталды. Көп ұзамай Роберт Холли трансляцияға делдалдық жасайтын тРНҚ молекуласының құрылымын анықтады.



Генрих Маттэй (род. 1929) және Маршалл Ниренбег (1927-2010)



1968 жылы физиология және медицина саласындағы Нобель сыйлығы.

1.**Ақпараттық:** ДНҚ-да жазылған тұқым қуалау ақпаратын сақтайды

2. **Тасымалдаушы:** РНҚ арқылы цитоплазмаға жеткізеді



4. **Эволюциялық:** Барлық тірі ағзаларда бірдей болғандықтан, тіршіліктің ортақ тегін дәлелдейді.

3.**Орындаушы:** Ақуыз синтезі арқылы генетикалық ақпаратты жүзеге асырады.

Мысалы, егер ДНҚ тізбегіндегі нуклеотидтер реті: Т–А–Ц / А–Т–Г / Ц–Г–А болса,онда транскрипция нәтижесінде мРНҚ тізбегі:А–У–Г / У–А–Ц / Г–Ц–У түзіледі.→ Ал трансляция кезінде мРНҚ-дағы кодондар метионин, тирозин, аланин сияқты аминқышқылдарға сәйкес келеді.Осылайша, ДНҚ-дағы ақпарат нақты ақуыз құрылымына айналады.

Генетикалық кодтың қасиеттері

Генетикалық код – ДНҚ немесе мРНҚ молекуласындағы нуклеотидтердің үштік (триплеттік) комбинациясы, ол белгілі бір аминқышқылды белгілейді.Барлығы 64 кодон ($4^3 = 64$) бар, ал табиғатта 20 аминқышқыл кездеседі.Сондықтан кодтың бірнеше ерекше қасиеттері бар:

1. **Триплеттік қасиет** - генетикалық код үш нуклеотидтен тұратын кодондармен жазылады.Әрбір үштік бір аминқышқылды белгілейді.Мысалы:мРНҚ кодоны AUG → метионин аминқышқылы.Осылайша, ДНҚ тізбегіндегі нуклеотидтер ақуыздағы аминқышқылдар тізбегін анықтайды.

2. **Артықшылығы.** 64 кодон → 20 аминқышқыл → кейбір аминқышқыл бірнеше кодонмен кодталады. Бұл кодтың артықтығын (дегеративтілігін) көрсетеді. Мысалы:UUU және UUC → фенилаланин (Phe)GAA және GAG → глутамин қышқылы (Glu)Бұл қасиет мутациялардың әсерін азайтып, ағзаның тұрақтылығын арттырады.

3. **Бірмәнділігі** (бірмағыналы). Әрбір кодон тек бір ғана аминқышқылды белгілейді.Яғни, AUG кодоны тек метионинді білдіреді, басқа аминқышқылды емес.Бұл қасиет кодтың анықтығын және нақтылығын қамтамасыз етеді.

Генетикалық кодтың қасиеттері

4. Үздіксіздік (коллениарлы). Кодондар бірінен соң бірі үзіліссіз оқылады.мРНҚ тізбегінде “үтір”, “бос орын” немесе “бөлу белгісі” болмайды. Мысалы:AUGUUCAGG… — осылай тұтас оқылады,ал AUG | UUC | AGG — деп үш-үштен бөлініп кодталады.

5. Қабаттаспайтын код. Бір нуклеотид тек бір кодонның құрамына ғана кіреді.Яғни кодтар бір-бірімен қабаттаспайды. Мысалы, дұрыс оқу: AUGUUCAGG… AUG | UUC | GAA Қате оқу: AUG | GUU | UCG (қабаттасқан)

6. Универсалдық (әмбебаптық). Генетикалық код барлық тірі ағзаларда бірдей дерлік.Мысалы:Адамда да, бактерияда да, өсімдіктер мен жануарларда да AUG → метионин.Бұл қасиет Жербетіндегі тіршіліктің ортақ шығу тегін дәлелдейді.(Кейбір митохондриялар мен кейбір қарапайым ағзаларда аздаған ерекшелік бар.)

7. Старт және стоп кодондарының болуы. Кодондардың ішінде ерекше мағынасы барлары бар:AUG — бастау (инициация) кодоны, ол метионинді белгілейді және ақуыз синтезінің басталуының сигналы.UAA, UAG, UGA — тоқтау (терминация) кодондары, олар ақуыз синтезін тоқтатады

8. Тұрақтылық. Генетикалық код уақыт өте келе өте аз өзгеріске ұшырайды.Бұл эволюция барысында кодтың сенімді әрі тұрақты жүйе болғанын көрсетеді.

Генетикалық код кестесі

Нуклеотид

1-й	2-й У	2-й Ц	2-й А	2-й Г	3-й
У	УУУ, УУЦ } Фенилаланин УУА, УУГ } Лейцин	УЦУ, УЦЦ, УЦА, УЦГ } Серин	УАУ, УАЦ } Тирозин УАА, УАГ } *стоп-кодоны*	УГУ, УГЦ } Цистин УГА *стоп-кодон* УГГ Триптофан	У Ц А Г
Ц	ЦУУ, ЦУЦ, ЦУА, ЦУГ } Лейцин	ЦЦУ, ЦЦЦ, ЦЦА, ЦЦГ } Пролин	ЦАУ, ЦАЦ } Гистидин ЦАА, ЦАГ } Глютамин	ЦГУ, ЦГЦ, ЦГА, ЦГГ } Аргинин	У Ц А Г
А	АУУ, АУЦ, АУА } Изолейцин АУГ Метионин *старт-кодон*	АЦУ, АЦЦ, АЦА, АЦГ } Треонин	ААУ, ААЦ } Аспарагин ААА, ААГ } Лизин	АГУ, АГЦ } Серин АГА, АГГ } Аргинин	У Ц А Г
Г	ГУУ, ГУЦ, ГУА, ГУГ } Валин	ГЦУ, ГЦЦ, ГЦА, ГЦГ } Аланин	ГАУ, ГАЦ } Аспарагиновая кислота ГАА, ГАГ } Глутаминовая кислота	ГГУ, ГГЦ, ГГА, ГГГ } Глицин	У Ц А Г

Кодон және антикодон

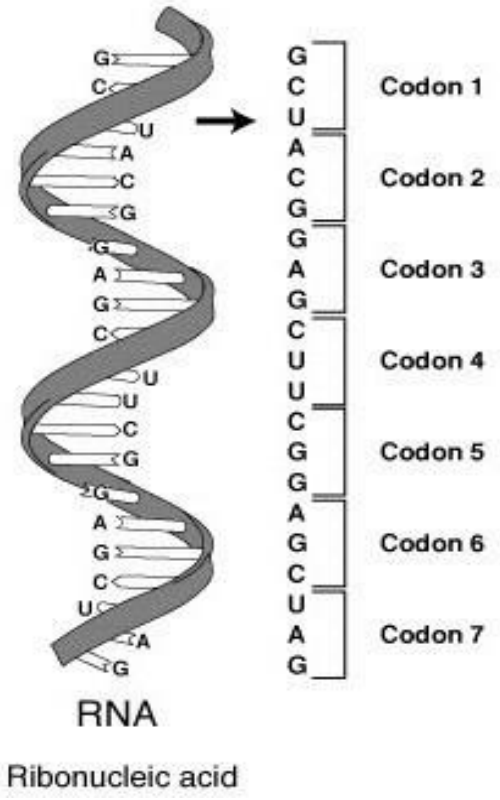
Кодон – мРНҚ (информациялық РНҚ) молекуласындағы үш нуклеотидтен (триплеттен) тұратын тізбек, ол бір аминқышқылды белгілейді.Кодондар ақуыз биосинтезі кезінде рибосомада оқылады.Мысалы:мРНҚ-дағы кодон: AUG → метионин аминқышқылы (бастау сигналы)Барлығы 64 кодон бар:61 кодон — аминқышқылдарды белгілейді кодон — тоқтау сигналдары (UAA, UAG, UGA)

Антикодон – тРНҚ (тасымалдаушы РНҚ) молекуласындағы үш нуклеотид, ол мРНҚ-дағы кодонға комплементарлы (сәйкес) болады.Антикодон мРНҚ кодонымен сутектік байланыс арқылы түйісіп, сәйкес аминқышқылды рибосомаға алып келеді.Мысалы:

мРНҚ кодоны: AUG

тРНҚ антикодоны: UAC→ Бұл жұптасу нәтижесінде метионин аминқышқылы ақуыз тізбегіне қосылады.

мРНҚ кодоны	тРНҚ антикодоны	Аминқышқыл
AUG	UAC	Метионин
UUU	AAA	Фенилаланин
GAA	CUU	Глутамин қышқылы



Ақуыз биосинтезінің сатылары

Ақуыз биосинтезі — бұл тірі жасушада генетикалық ақпараттың іске асуы, яғни ДНҚ құрамындағы тұқым қуалау ақпаратының негізінде ақуыз молекуласының түзілу процесі.Бұл процесс арқылы ағза өз ферменттерін, құрылымдық және реттеуші ақуыздарын жасайды.Ақуыз биосинтезі екі негізгі сатыдан тұрады:

1. Транскрипция — ДНҚ-дағы ақпараттың мРНҚ-ға көшіруі

2. Трансляция — мРНҚ-дағы ақпарат негізінде ақуыз түзілуі

Транскрипция — ДНҚ молекуласындағы нуклеотидтердің ретінен информациялық РНҚ (мРНҚ) тізбегін синтездеу процесі.Эукариоттарда – жасуша ядросында, прокариоттарда – цитоплазмада орналасады.

1. Инициация (басталу) РНҚ-полимераза ДНҚ-ның арнайы промотор аймағына байланысады.ДНҚ-ның қос тізбегі ажырап, ақпарат жазылатын бір тізбек (матрица) ашылады.

2. Элонгация (ұзару) РНҚ-полимераза матрицалық тізбек бойынша жылжып, оған комплементарлы мРНҚ тізбегін синтездейді.Мысалы:ДНҚ: A–T–G–C–A мРНҚ: U–A–C–G–U

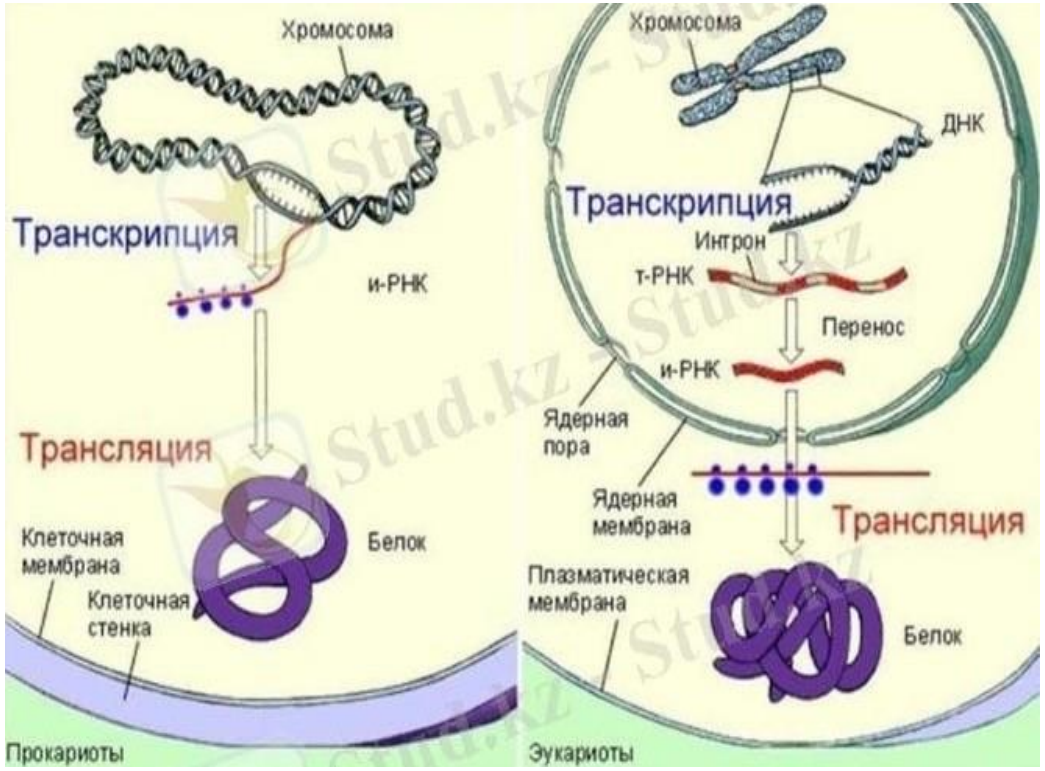
3. Терминация (аяқталу) РНҚ-полимераза арнайы терминация сигналына жеткенде синтез тоқтайды.мРНҚ тізбегі босап, ядродан цитоплазмаға өтеді.

Нәтижесінде ДНҚ ақпаратынан мРНҚ көшірмесі (геннің “жұмыс көшірмесі”) алынады.Бұл мРНҚ ақуыз синтезін рибосомаға жеткізеді.

Ген жұмысының қадағалануы

Геннің жұмысы – бұл генетикалық ақпараттың ДНҚ-дан бастап дайын ақуызға дейінгі тасымалдану процесі.Бұл күрделі процесс бірнеше кезеңнен тұрады және әр кезеңде арнайы ферменттер мен молекулалар қатысады.Ген жұмысының негізгі сатылары:

1. **Транскрипция** – ДНҚ молекуласындағы ақпарат мРНҚ (информациялық РНҚ) молекуласына көшіріледі.– Бұл процесс ядрода жүреді.– РНҚ-полимераза ферменті ДНҚ тізбегінің бір жібегін пайдаланып, РНҚ тізбегін түзеді.
2. **РНҚ өңделуі (сплайсинг)** – Жаңа түзілген мРНҚ-дан интрондар кесіліп, тек экзондар ғана қалады.– Өңделген мРНҚ ядродан цитоплазмаға шығады.
3. **Трансляция** – мРНҚ-дағы ақпарат рибосомада оқылып, аминқышқылдардан ақуыз тізбегі құралады.– Бұл кезеңге тРНҚ және рРНҚ қатысады.
4. **Посттрансляциялық модификация** – Ақуыз дайын болған соң, оның құрылымы мен қасиеттері өзгереді (мысалы, фосфорлану, гликозилдену).



Ген жұмысы — бұл тіршіліктің негізі. Осы сатылар арқылы ДНҚ-дағы ақпарат нақты ақуыздарға айналып, жасуша қызметін қамтамасыз етеді.

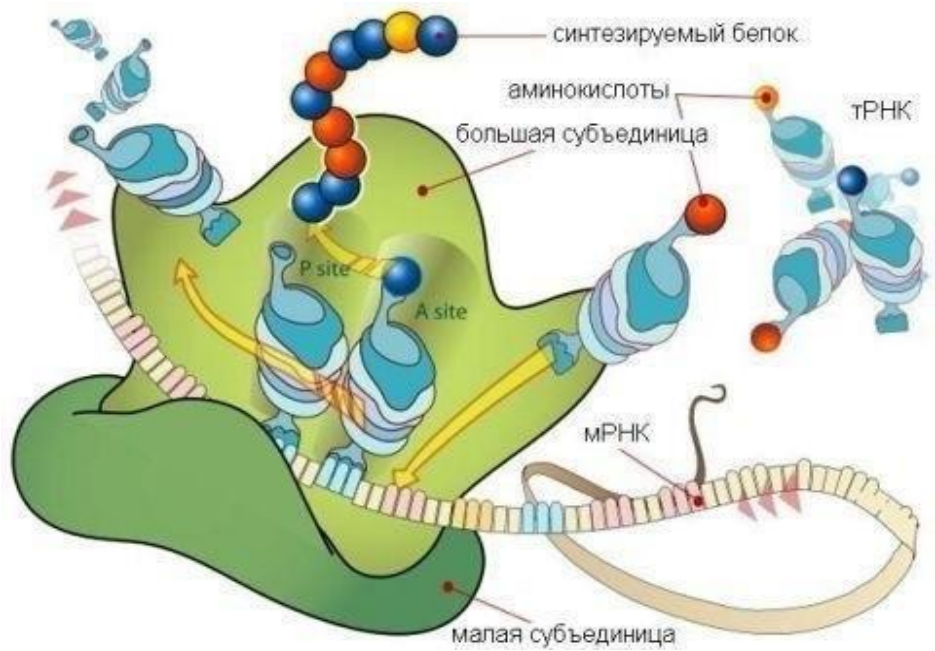
Трансляция — мРНҚ-дағы нуклеотидтер тізбегінің кодондарын оқу арқылы аминқышқылдардың полипептид тізбегін түзу процесі. Цитоплазмадағы рибосомаларда өтеді. Кезеңдері:

1. Инициация: мРНҚ рибосоманың кіші бөліміне байланысады.Бастау кодоны AUG танылады. Оған сәйкес антикодон UAC бар тРНҚ метионин аминқышқылын әкеледі.

2. Элонгация: Келесі тРНҚ сәйкес кодонға антикодон арқылы байланысады. Аминқышқылдар арасында пептидтік байланыс түзіледі. Рибосома мРНҚ бойымен жылжып, жаңа аминқышқылдар тізбегі жалғасады.

3. Терминация: Рибосома стоп-кодонға (UAA, UAG, немесе UGA) жеткенде синтез тоқтайды.Ақуыз босап, кейін арнайы құрылымға оралады (folding).

Нәтижесінде мРНҚ-дағы генетикалық ақпарат негізінде нақты аминқышқылдар ретімен орналасқан ақуыз молекуласы түзіледі. Бұл — ген экспрессиясының нақты көрінісі.

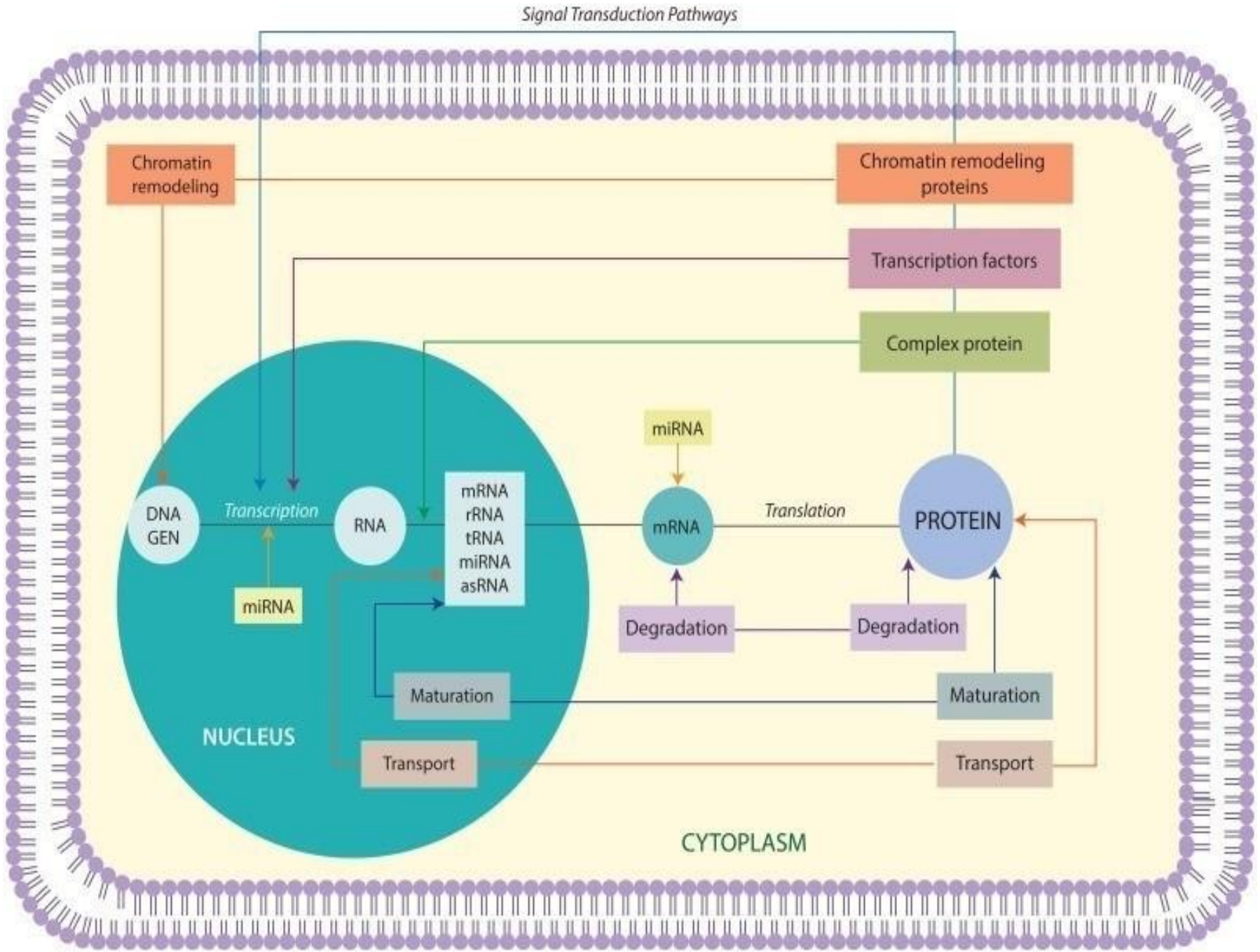


Компонент	Қызметі
мРНҚ	Ақуыздың құрылымы туралы ақпарат тасушы
тРНҚ	Аминқышқылдарды рибосомаға тасушы
рРНҚ	Рибосоманың құрылымдық және ферменттік бөлігі
Аминқышқылдары	Ақуыз тізбегінің құрылыс блоктары
Атф	Энергия көзі

Ген экспрессиясы — бұл генде сақталған тұқым қуалайтын ақпараттың іске асу процесі, яғни ДНҚ-дағы ақпараттың ақуыз немесе РНҚ түріндегі өнімге айналуы. Әрбір ген – белгілі бір ақуыздың немесе РНҚ молекуласының синтезін басқарады.Сол арқылы ол жасушаның қасиетін, қызметін және дамуын анықтайды.Мысалы: Бұлшықет жасушаларында актин мен миозин гендері белсенді.Нейрондарда нейромедиатор синтездейтін гендер белсенді.Бірақ ДНҚ барлық жасушаларда бірдей. Ген экспрессиясының кезеңдері:1.Транскрипция – геннің ДНҚ тізбегінен мРНҚ-ға ақпарат көшіру. 2.Трансляция – мРНҚ бойымен аминқышқылдардан ақуыз құрастыру.

Түрі	Өнімі	Мысал
Құрылымдық ген	Ақуыз	Ферменттер, тасымалдаушылар
Реттеуші ген	Реттеуші ақуыз немесе РНҚ	Репрессорлар, активаторлар
Қызметтік ген	РНҚ түрлері	тРНҚ, рРНҚ

Геннің экспрессиясы транскрипция және трансляция процестері кезінде ген ақпаратын оқу арқылы анықталады. Транскрипция өнімі мРНҚ, ал трансляция өнімі белок болып табылады. Барлық гендер белоктарды кодтай бермейді, яғни оларды транскрипциялауға болады, бірақ олардың мРНҚ аударылмайды. Екі процесс дәйекті кезеңдерде жүзеге асырылады, бұл олардың арасындағы шекараны анықтауды қиындатады. Сонымен қатар, олардың әрқайсысында процестің ілгерілеуіне қарай суббірліктер тартылатын немесе өз функцияларын орындағаннан кейін олардың орнына басқалары босатылып, ауыстырылатын бірнеше ақуыз кешендері бар. Транскрипция, трансляция және олардың реттеу механизмдері молекулалық құрылымдарды, қосылыстар арасындағы өзара әрекеттесулерді және ассоциацияларды тұрақты тануды және шынайы байланыс кодтарын құрайтын сигналдарды анықтауды талап етеді.


Signal Transduction Pathways
Chromatin remodeling
Chromatin remodeling proteins
Transcription factors
Complex protein
miRNA
DNA GEN
Transcription
RNA
mRNA
rRNA
tRNA
miRNA
asRNA
miRNA
mRNA
Translation
PROTEIN
Degradation
Degradation
Maturation
Maturation
NUCLEUS
Transport
Transport
CYTOPLASM

Ген жұмысының реттелуі — бұл жасушаның өзіндегі гендердің қашан, қай жерде және қаншалықты дәрежеде жұмыс істеуін бақылау процесі. Яғни, әрбір ген барлық уақытта белсенді бола бермейді. Ген тек белгілі бір жағдайда ғана жұмыс істейді, ал басқа уақытта “үнсіз” күйде болады.Мысалы, адамның барлық жасушаларында ДНҚ бірдей болғанымен, бұлшықет жасушасы мен жүйке жасушасының қызметі әртүрлі. Себебі олардың ішіндегі гендердің белсенділігі әртүрлі. Бұл – ген жұмысының реттелуінің нақты көрінісі.

Гендердің реттелуі жасуша үшін өте маңызды. Егер барлық гендер бір уақытта жұмыс істей берсе, онда жасуша энергияны босқа жұмсап, қажетсіз ақуыздарды артық мөлшерде түзер еді. Ал реттелу жүйесі арқылы жасуша тек өзіне қажетті ақуыздарды, ферменттерді немесе РНҚ-ларды ғана синтездейді. Бұл — тірі ағзаның энергияны үнемдеп, тиімді жұмыс істеуін қамтамасыз етеді.

Ген жұмысы бірнеше деңгейде реттеледі. Ең бірінші және негізгі деңгей — транскрипциялық деңгей, яғни геннің ақпаратын ДНҚ-дан мРНҚ-ға көшіру кезеңі. Осы сатыда ген “іске қосыла ма, жоқ па” деген шешім қабылданады. Егер транскрипция жүрмесе, онда әрі қарай ешқандай ақуыз түзілмейді.Келесі — трансляциялық деңгей, мұнда мРНҚ-дан ақуыз түзілу жылдамдығы мен жиілігі реттеледі.

Кейбір жағдайларда мРНҚ ұзақ сақталмайды немесе рибосомаға байланбайды, сондықтан ақуыз синтезі баяу жүреді.Үшінші — посттрансляциялық деңгей, яғни ақуыз түзілгеннен кейінгі кезең. Бұл уақытта ақуыздың белсенділігі мен қызметі реттеледі. Кейбір ақуыздар фосфорлану, гликозилдену сияқты химиялық өзгерістер арқылы белсенді немесе бейтарап күйге өтеді.

Гендердің жұмысы арнайы реттеуші элементтер арқылы бақыланады. Оларға промотор, оператор, репрессор және активатор сияқты бөліктер мен ақуыздар жатады. Промотор — бұл геннің басталу нүктесі, мұнда РНҚ-полимераза ферменті байланысып, транскрипцияны бастайды. Ал оператор — геннің “қақпасы”, оған репрессор ақуызы байланысқанда ген жұмысы тоқтайды. Репрессор — бұл геннің жұмысын тежейтін ақуыз, ол транскрипцияның жүруіне кедергі жасайды. Керісінше, активаторлар геннің жұмысын күшейтеді.Ген жұмысының реттелуі екі бағытта жүреді:Позитивті реттелу кезінде геннің жұмысы активатор арқылы іске қосылады немесе күшейеді.Негативті реттелу кезінде репрессор геннің жұмысын тоқтатады

Геннің құрылысы

Ген – бұл ДНҚ тізбегінің белгілі бір бөлігі, ол ақуыздың немесе РНҚ молекуласының түзілуі туралы ақпаратты сақтайды. Геннің әрбір бөлігі белгілі бір қызмет атқарады.Геннің негізгі бөліктері:

1. Промотор – транскрипцияның басталу орны. Бұл аймаққа РНҚ-полимераза байланысып, ген жұмысы басталады.
2. Экзондар – ақуыз синтезіне қажетті ақпаратты сақтайтын кодталатын бөліктер.
3. Интрондар – кодталмайтын бөліктер, мРНҚ түзілу кезінде (сплайсинг процесінде) кесіліп тасталады.
4. Терминатор – транскрипцияның аяқталуын белгілейтін аймақ.

Қосымша реттеуші элементтер:

- Энхансер – ген экспрессиясын күшейтеді.
- Сайленсер – ген экспрессиясын тежейді.

Ген – тек ақпарат тасымалдаушы емес, сонымен бірге өз

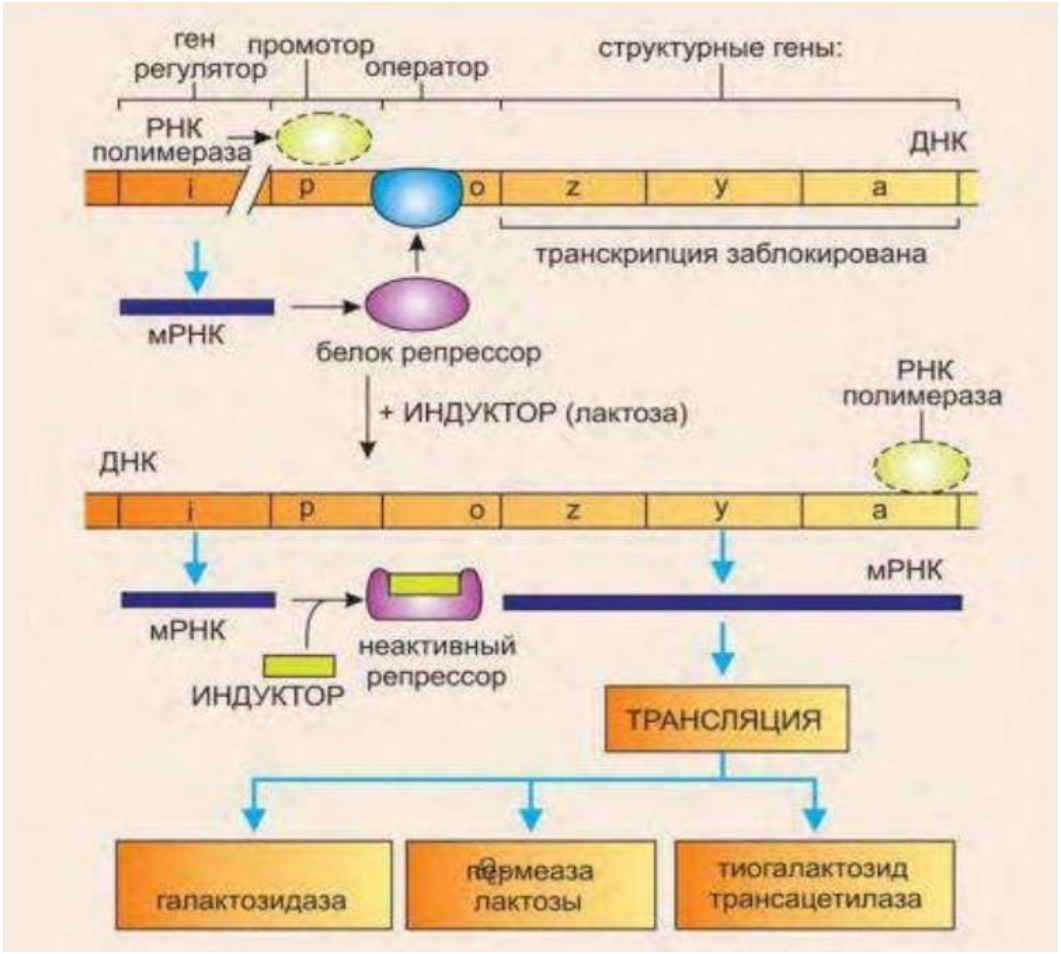
жұмысын басқаратын және реттейтін күрделі құрылым.

Прокариоттардағы ген жұмысының реттелуі

Прокариоттарда, яғни бактерия сияқты ядросыз ағзаларда, гендердің жұмысы өте тиімді басқарылады. Себебі олар энергияны босқа жұмсамай, тек қажет кезде ғана белгілі бір ферменттерді түзеді. Мұндай басқару жүйесі оперондық жүйе деп аталады.Оперон — бұл өзара байланысқан бірнеше гендер мен оларды реттейтін бөліктердің жиынтығы. Басқаша айтқанда, оперон — гендердің “қосқыш түймесі” бар жұмыс блогы.Оперон төрт негізгі бөліктен тұрады:

1. Реттеуші ген — репрессор деп аталатын ақуызды түзеді. Ол ген жұмысына кедергі келтіреді.
2. Промотор — РНҚ-полимераза ферменті байланысатын орын.
3. Оператор — репрессор байланысатын аймақ, яғни геннің "қақпасы".
4. Құрылымдық гендер — нақты ферменттер мен ақуыздарды кодтайтын бөліктер.

Ең белгілі мысал — **Lac оперон.** Бұл *Escherichia coli* бактериясында кездеседі және ол лактозаны (сүт қанты) ыдыратуға жауап береді.Бактерия қоршаған ортада не бар екенін сезіп, соған сәйкес өз гендерін қосып немесе өшіреді. Егер ортада лактоза болмаса, бактерияға оны ыдыратын фермент қажет емес. Мұндай жағдайда реттеуші ген түзген репрессор оператор аймағына байланысады. Осы кезде РНҚ-полимераза промотордан өте алмайды да, транскрипция жүрмейді. Нәтижесінде лактозаны ыдыратын фермент түзілмейді. Яғни ген “өшулі” күйде қалады.



Ал егер ортада лактоза пайда болса, жағдай өзгереді. Лактоза — индуктор рөлін атқарады. Ол репрессормен байланысып, оны оператордан ажыратады. Енді оператор босайды, ал РНҚ-полимераза еркін өтіп, құрылымдық гендерді оқи бастайды. Осылайша транскрипция жүреді, мРНҚтүзіледі, нәтижесінде бактерия лактозаны ыдыратын ферменттерді (лактаза) синтездейді.Лактоза түгел ыдырап біткен соң, индукция тоқтайды. Репрессор қайтадан операторға байланысады, және ген жұмысы автоматты түрде өшеді. Бұл жүйе бактерияға энергия мен ресурсты үнемдеуге мүмкіндік береді.Қорыта айтқанда, лак-оперон – ген жұмысының классикалық реттелу үлгісі. Лактоза бар кезде ген қосылады, ал ол жоқ кезде ген өшеді. Бұл жүйе бактерияның қоршаған ортаға бейімделуін қамтамасыз етеді және гендердің жұмысын нақты басқарады

Эукариоттардағы ген жұмысының реттелуі

- Эукариоттардағы ген жұмысының реттелуі прокариоттарға қарағанда әлдеқайда күрделі. Себебі эукариоттардың жасушалық құрылысы көп сатылы, ал ДНҚ ядро ішінде орналасқан. Сондықтан геннің белсенділігі көптеген факторлар арқылы бақыланады — ДНҚ құрылымынан бастап, дайын ақуыздың қызметіне дейін.
- Эукариоттық жасушаларда әр түрлі гендер белгілі бір уақытта ғана жұмыс істейді. Мысалы, көздің тор қабығындағы жасушаларда көру пигментін синтездейтін гендер белсенді болса, бұлшықет жасушаларында жиырылуға қажетті ақуыздарды түзетін гендер жұмыс істейді. Бұл — ген экспрессиясының тінге (ұлпаға) тән ерекшелігі.

Эукариоттарда ДНҚ хроматин түрінде болады. **Хроматиннің тығыздығы геннің белсенділігіне әсер етеді:**

- Егер хроматин гетерохроматин күйінде (тығыз оралған) болса — ген белсенді болмайды, яғни “үнсіз”.
- Егер ол эухроматин күйінде (бос, ашық құрылымда) болса — транскрипция жүреді.

Бұл реттеу эпигенетикалық деңгей деп аталады. Эпигенетикалық өзгерістер (мысалы, ДНҚ метилденуі немесе гистон ақуыздарының ацетилденуі) геннің ұзақ уақыт белсенді немесе белсенді емес болуын қамтамасыз етеді.

Эукариоттарда гендердің белсенділігіне сыртқы және ішкі сигналдар әсер етеді. Мысалы:

- **Стероидты гормондар** (эстроген, тестостерон, т.б.) жасуша ішіне еніп, ДНҚ-дағы арнайы рецепторлармен байланысады да, геннің транскрипциясын тікелей белсендіреді.
- **Пептидті гормондар** (мысалы, инсулин) жасуша мембранасы арқылы сигнал береді және ішкі реттеу каскадтарын іске қосады.

Регуляторлық ақуыздар (Активатор және Репрессор)

Ген экспрессиясының қарқынын арнайы реттеуші ақуыздар басқарып отырады.Бұл ақуыздар ДНҚ-ның белгілі бір бөліктеріне байланысып, транскрипцияның жүруін күшейтеді немесе тежейді.

1. Репрессор ақуыздар (басушы)

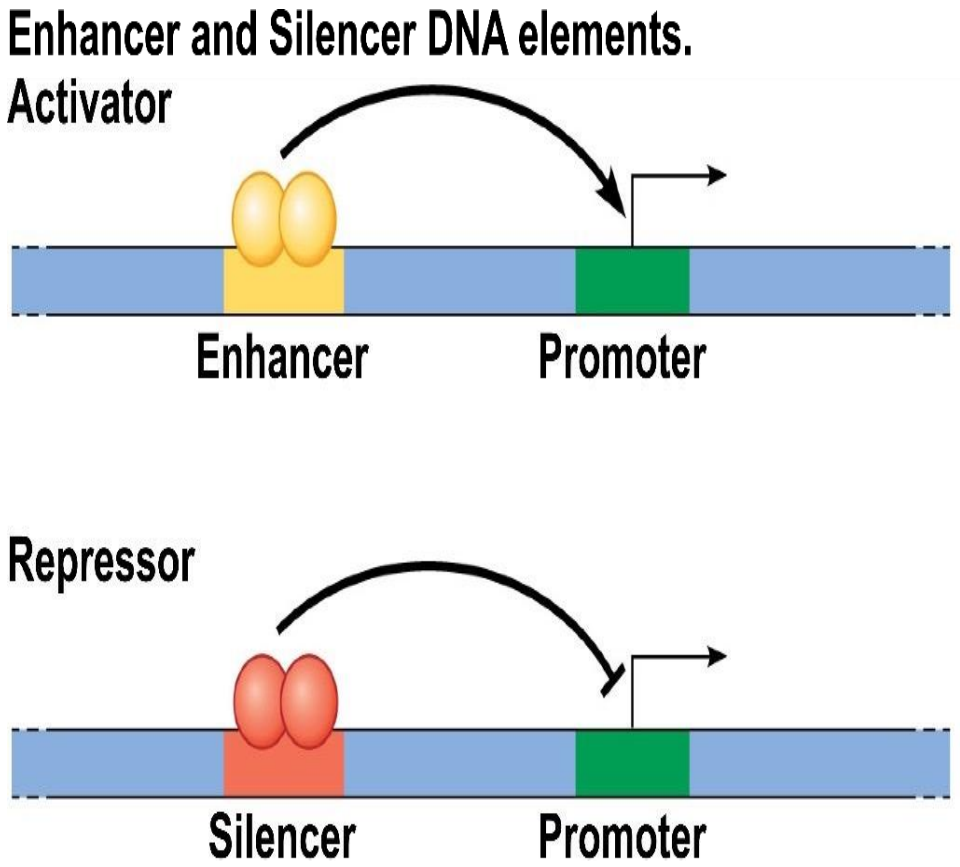
Репрессорлар оператор аймағына байланысып, РНҚ-полимеразаның генге қосылуын тежейді.Нәтижесінде транскрипция тоқтайды, яғни ген өшеді. Мысалы: Лак-оперонда лактоза жоқ кезде репрессор операторға байланысады да, фермент синтезі жүрмейді.

2. Активатор ақуыздар (іске қосушы)

Активаторлар промотор немесе энхансер аймақтарына байланысып, РНҚ-полимеразаның жұмысын арттырады.Нәтижесінде ген белсенді болады және транскрипция күшейеді. Мысалы: Лактоза пайда болғанда репрессор босайды, активаторлар фермент гендерін іске қосады.

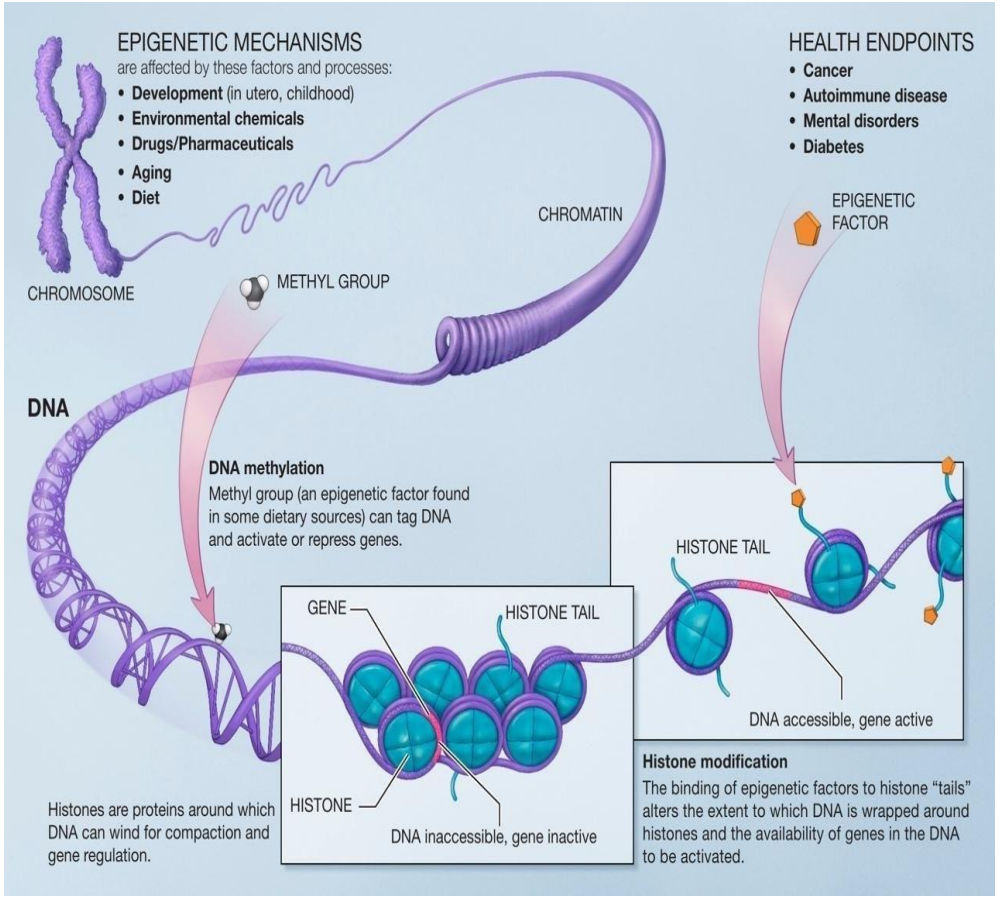
3. Энхансер мен сайленсер элементтері:

Энхансер – геннің экспрессиясын күшейтетін ДНҚ бөлігі. **Сайленсер** – геннің белсенділігін төмендететін бөлік.



Эпигенетикалық реттелу

Эпигенетика — бұл гендердің белсенділігінің тұқым қуалайтын, бірақ ДНҚ тізбегін өзгертпейтін өзгерістері туралы ғылым.Яғни, ДНҚ нуклеотидтерінің реттілігі өзгермейді, бірақ геннің қосылып немесе өшуі, яғни экспрессиясы өзгереді. Әр түрлі тіндер мен мүшелер бірдей геномға ие болса да, әртүрлі функция атқарады.Жасушаларда белгілі бір гендер белсенді болса, басқалары “жабық” күйде тұрады.Эпигенетикалық реттелу жасушаның мамандануы мен ұрықтың дамуы кезінде өте маңызды. Мысалы:Бауыр жасушасында — бауыр ферменттерін кодтайтын гендер белсенді.Бұлшықет жасушасында — актин және миозин гендері белсенді.Басқа гендер өшірілген күйде.



ДНҚ метилденуі

Цитозин (C) нуклеотидіне метил тобы (-CH_3) қосылады, әдетте CpG аймақтарында (C мен G қатар келетін тізбектерде).Бұл өзгеріс геннің промотор бөлігінде болса, транскрипция тежеледі.Метилденген ген – өшірілген күйде, ал метил тобы алынғанда ген белсенеді. Мысалы:Tumor suppressor (ісікті басатын) гендер метилденсе → олар өшеді → жасуша бақылаусыз бөлініп, ісік дамуы мүмкін.

ДНҚ гистон ақуыздарына оралып, нуклеосома түзеді. Бұл құрылымның тығыздығы өзгерсе, геннің белсенділігі де өзгереді.Гистондарда әр түрлі химиялық топтар қосылып не алынады:Ацетилдену (CH_3CO-) → ДНҚ босайды → транскрипция артады.Деацетилдену → ДНҚ тығыз оралады → транскрипция тежеледі.Метилдену, фосфорлану, убиквитинделу — әр түрлі әсер береді, контекске байланысты. Бұл процестерді арнайы ферменттер атқарады:Гистон ацетилтрансферазалар (HATs)Гистон деацетилазалар (HDACs)Метилтрансферазалар және т.б

Эухроматин – бос, ашық, транскрипция жүреді.Гетерохроматин – тығыз, “жабық” ДНҚ, ген экспрессиясы жоқ.Эпигенетикалық механизмдер хроматиннің осы күйлерін басқарады.

1.РНҚ арқылы реттелу (miRNA, siRNA, lncRNA)

Кейбір кіші РНҚ молекулалары геннің транскрипциясынан кейін әрекет етеді:мРНҚ-ға байланысып, оны ыдыратады немесе аудармасын (трансляциясын) тежейді.Бұл — посттранскрипциялық реттелу деңгейі. Мысалы:miR-21 — қатерлі ісіктерде артық өндіріледі және ісікті басатын гендердің мРНҚ-сын бұзады.

2.Эпигенетикалық реттелудің тұқым қуалауы

Эпигенетикалық белгілер кейде жасушадан-жасушаға, тіпті ұрпақтан-ұрпаққа беріледі.Мысалы:Импринтинг – белгілі бір ген тек аналық немесе әкелік хромосомада ғана белсенді болады.Х-хромосоманың инактивтенуі – әйелдерде екі Х бар, сондықтан біреуі метилденіп, “өшіріледі”. Бұл жасушаларда кездейсоқ жүреді.

3. Эпигенетикалық өзгерістердің себептері. Эпигенетикалық реттелуге сыртқы факторлар да әсер етеді:

Қоректік заттар (фолат, B12 дәрумені, метил топтары), Уның кезі, Уғы, Темекі, Алкоголь, Стресс пен ұйқы **режимі,Қартаю,Инфекциялар**

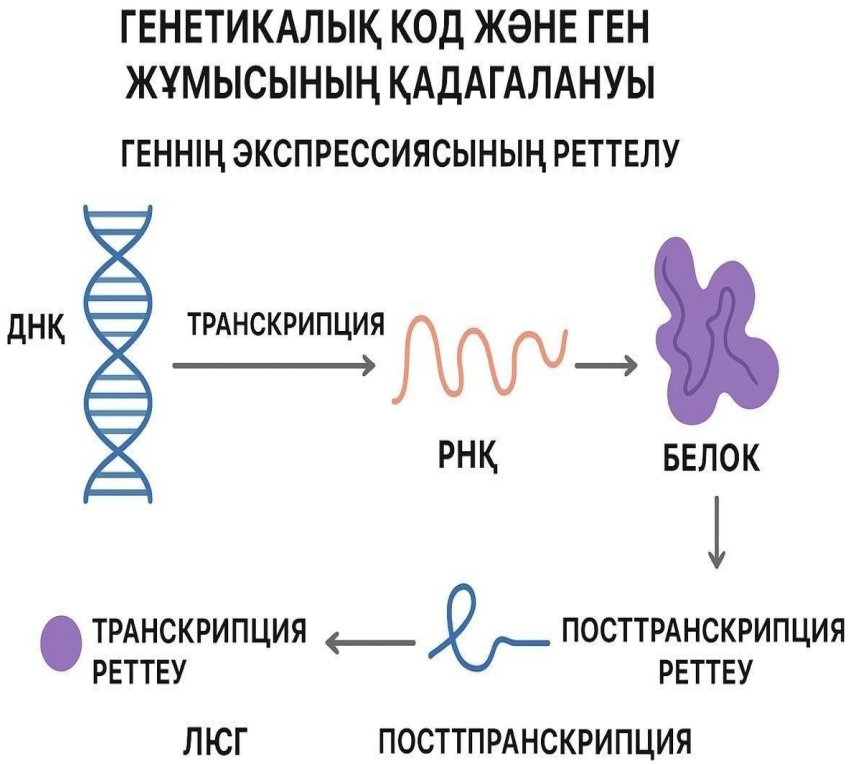
4. Эпигенетикалық бұзылыстар және аурулар

Эпигенетикалық өзгерістердің бұзылуы келесі аурулар ға әкелуі мүмкін. Қатер ісіктер (рак) — ісікті басатын гендер метилденіп, **өшеді.Неврологиялық** аурулар: Альгеймер, аутизм. Метаболикалық аурулар: семіздік, диабет. Даму ақаулары: Прый де р-Вилли, **Энджелман синдромдары (импринтинг бұзылысы).**

5. Эпигенетикалық терапия

Қазіргі медицинада эпигенетикалық реттелуді емдік мақсатта пайдалану жолдары зерттелуде. ДНҚ метилтрансфераза тежегіштері **(мысалы, азацитидин)Гистон деацетилаза тежегіштері (мысалы, вориностат)Бұл препараттар ісік жасушаларындағы өшкен гендерді қайта белсендіре алады.**

Қоршаған орта факторларының ген экспрессиясына әсері



Ген экспрессиясы тек ішкі (генетикалық) емес, сыртқы ортаның да әсерінен өзгереді.Қоршаған орта жағдайлары гендердің белсенді немесе бәсең күйге өтуіне себеп болады.Басты әсер етуші факторлар:

1.Температура

Кейбір гендер белгілі бір температурада ғана белсенді болады.Мысалы: сиам мысықтарындағы түстердің өзгеруі — пигмент гені тек салқын аймақтарда (құлақ, аяқ) белсенді.

2. Жарық пен ультракүлгін сәулелер

Фотосинтезбен байланысты гендердің белсенділігі жарықта артады.Ультракүлгін сәуле ДНҚ-да мутация туғызуы мүмкін → ген экспрессиясы бұзылады.

3. Химиялық заттар мен дәрілер

Алкоголь, никотин, ауыр металдар сияқты заттар гендердің қалыпты жұмысын тежейді.

4. Стресс және психологиялық факторлар

Ұзақ стресс кезінде кортизол деңгейі өсіп, иммундық гендердің белсенділігі төмендейді.

5. Тамақтану мен диета

Құрамында метил топтары бар тағамдар (мысалы, фолий қышқылы, B12 дәрумені) эпигенетикалық метилденуге әсер етеді.Маңызы:Адам ағзасының бейімделуі осы өзгерістер арқылы жүреді.Бұл факторлар фенотиптің өзгеруіне, кейде аурулардың дамуына себеп болуы мүмкін.

Қорытынды

Генетикалық код мРНҚ кодондары мен полипептидтің аминқышқылдық реті арасындағы сәйкестікті анықтайды. Трансляция кезінде бастау кодоны оқу шеңберін белгілейді, ал тоқтау кодоны полипептид синтезінің аяқталуына сигнал береді. Рибосомада мРНҚ кодоны мен тасымалдаушы РНҚ антикодонының комплементарлық жұптасуы тиісті аминқышқылдың полипептид тізбегіне қосылуын қамтамасыз етеді.

Прокариоттарда бір метаболизмдік жолға қатысатын гендер оперон құрамында бірлесіп реттелуі мүмкін. *lac*-опероннның транскрипциясы лактоза бар және глюкоза мөлшері төмен жағдайда жоғарылайды. Эукариоттарда ген экспрессиясы хроматиннің қолжетімділігі, транскрипция, РНҚ-ның өңделуі мен тұрақтылығы және трансляция деңгейлерінде реттеледі. ДНҚ метилденуі мен гистон модификациялары гендердің транскрипциялық белсенділігіне ықпал етеді, ал сыртқы сигналдар жасушаның қажеттілігіне сәйкес экспрессия деңгейін өзгерте алады.

Өзін-өзі тексеруге арналған сұрақтар:

1.Генетикалық кодтың триплеттілігі, бірмәнділігі және артықтылығы нені білдіреді?

2.Стандартты генетикалық кодта қандай кодондар трансляцияның басталуы мен аяқталуына сигнал береді? Код кестесін пайдаланып, 5′-AUG-UUC-GCU-UAA-3′ мРНҚ тізбегінен түзілетін аминқышқылдар ретін анықтаңыз.

3.Трансляцияның инициация, элонгация және терминация кезеңдерінде қандай молекулалық оқиғалар жүреді? Кодон мен антикодонның жұптасуы қай кезеңдерде маңызды?

4.Лактоза жоқ кезде және лактоза бар, бірақ глюкоза мөлшері төмен кезде *lac*-опероннның транскрипциялық белсенділігі қалай өзгереді?

5.Эукариоттардағы ген экспрессиясы қандай деңгейлерде реттеледі және бұл реттелу бактериялардағы оперондық реттелуден қалай ерекшеленеді?

6.ДНҚ метилденуі мен гистон модификациялары хроматиннің қолжетімділігіне қалай әсер етеді? Қоршаған орта сигналдары ген экспрессиясын қандай жолмен өзгерте алады?

Пайдаланылған әдебиеттер тізімі:

1. Берсімбаев РІ Молекулалық биология – 2016, Қазақ университеті, Алматы
2. Льюин Б. Гены. – М.: Бином. Лаборатория знаний. 2012. – 896 с.
3. Т. А. Муминов, Е. У. Куандыко. Основы молекулярной биологии: курс лекций // Алматы: ССК, 2017. - 222 с.
4. Огурцов А.Н., Близнюк О.Н., Масалитина Н.Ю. Основы генной инженерии и биоинженерии. Учебное пособие. Часть 1.: Молекулярные основы генных технологий. Харьков: НТУ "ХПИ", 2018. 288 с.
5. Уилсон К., Уолкер Дж.: Принципы и методы биохимии и молекулярной биологии. Серия: Методы в биологии. Издательство: Лаборатория знаний, 2021 г.

Ғаламтор ресурстары:

1. http://elibrary.kaznu.kz/ru
2. http://molbiol.ru/