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

Пән атауы: Молекулалық биология

Дәріс 10

Конститувті және индуцебельді ферменттер. Гендер экспрессиясының транскрипция реттелуі. Жакоб пен Моно моделі

Лектор: к.б.н., Алтыбаева Н.А.

Дәрістің мақсаты: Конститутивті және индукцияланатын ферменттер синтезінің ерекшеліктерін салыстыру және Жакоб пен Мононың оперон моделі негізінде бактериялардағы ген экспрессиясының транскрипциялық реттелуін түсіндіру.

Оқыту нәтижелері

Дәрісті меңгеру нәтижесінде білім алушы

1. Конститутивті және индуцебельді ферменттердің биологиялық мәнін, айырмашылықтарын және жасушаның метаболикалық икемділігі мен энергия тиімділігіндегі рөлін сипаттай алады.
2. Транскрипциялық реттелудегі промотор, оператор, активаторлар және репрессорлардың атқаратын қызметтерін талдай алады.
3. Франсуа Жакоб пен Жак Моно ұсынған оперон моделінің негізгі қағидаттарын түсіндіреді.
4. lac-оперонның құрылымын сипаттап, аллолактозаның әсерінен репрессормен әрекеттесіп, индукциялану механизмін дәйектей алады.
5. trp-оперонның құрылымдық гендерін ажыратады және оның транскрипциялық репрессия мен аттенуация арқылы реттелу жолдарын сипаттай алады.

Дәріс жоспары

1. **Кіріспе**
2. **Негізгі бөлім**

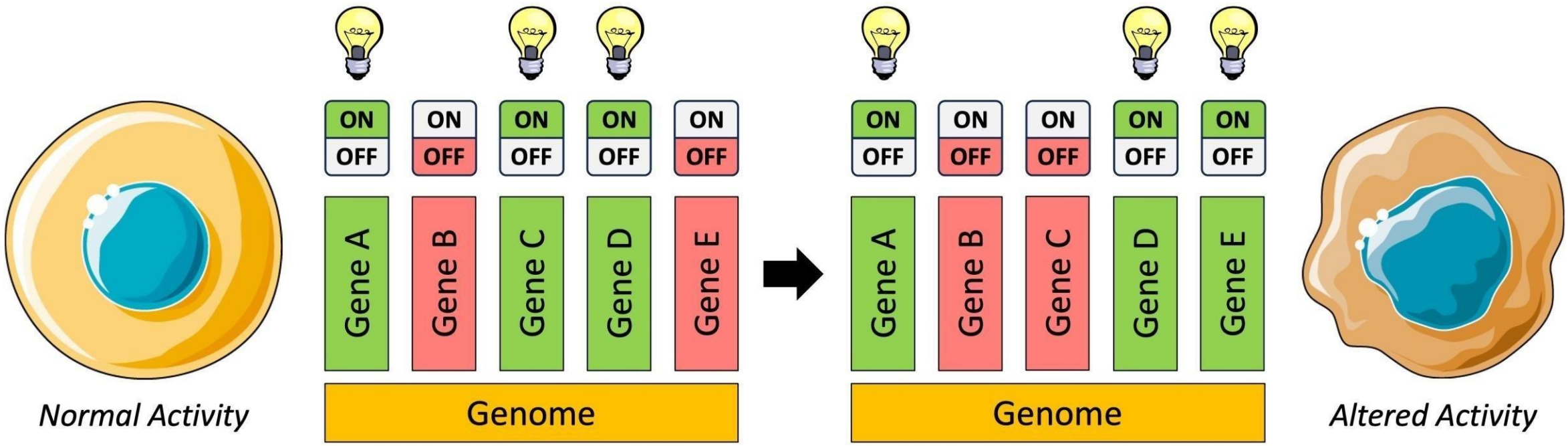
a. Конститутивті және индукцияланатын ферменттер синтезінің ерекшеліктері.
b. Транскрипциялық реттелудегі промотордың, оператордың, активаторлар мен репрессорлардың қызметі.
c. Жакоб пен Моно моделі. *lac*-оперонның құрылымы және аллолактоза әсерінен индукциялануы.
d. *trp*-оперонның транскрипциялық репрессия және аттенуация арқылы реттелуі.

3. **Қорытынды**
4. **Қолданылған әдебиеттер**

Кіріспе

Генетикалық ақпараттың іске асуы - тірі жасушалардың басты қасиеттерінің бірі. Ген экспрессиясы деп ДНҚ-дағы генетикалық кодтың транскрипция және трансляция арқылы функционалды өнімге, яғни РНҚ немесе ақуызға айналу процесін айтамыз. Ген экспрессиясының реттелуі жасушаның адаптациясы мен энергия тиімділігін қамтамасыз етеді. Бұл реттеу ферменттердің синтезін қажеттілікке қарай арттырып немесе азайтып отырады.

Әсіресе ферменттік жүйелерде бұл құбылыс айқын байқалады: кейбір ферменттер әрқашан түзіледі (конститутивті), ал кейбіреулері тек субстрат немесе индуктор болғанда ғана синтезделеді (индуцебельді).



Конститутивті ферменттер ұғымы

Конститутивті ферменттер - жасушада тұрақты мөлшерде синтезделетін және олардың белсенділігі сыртқы жағдайларға тәуелсіз болатын ферменттер тобы. Мұндай ферменттер жасушаның негізгі метаболикалық процестеріне қатысады: **гликолиз, тыныс алу тізбегі, ДНҚ репликациясы және ақуыз синтезі**. Мысалы, гексокиназа немесе РНҚ-полимераза сияқты ферменттер әрдайым қажет және олардың синтезі үздіксіз жүреді.

Конститутивті ферменттерді кодтайтын гендер әдетте “үй шаруашылығын атқаратын” (housekeeping genes) гендер деп аталады. Олар жасушаның **өміршеңдігін** қамтамасыз ететін негізгі биохимиялық реакцияларды тұрақты деңгейде ұстап тұрады. Бұл ферменттердің экспрессиясы күрделі реттеу жүйесіне бағынбайды, себебі олардың қызметі үнемі қажет. Дегенмен, кейбір жағдайларда олардың синтез деңгейі транскрипциялық немесе посттрансляциялық механизмдер арқылы аздап өзгеруі мүмкін.

Индуцебельді ферменттер ұғымы

Индуцебельді ферменттер – тек белгілі бір субстрат немесе индуктор әсер еткенде ғана синтезделетін ферменттер. Бұл ферменттер **метаболизмнің икемділігін** қамтамасыз етеді және энергия үнемдеудің тиімді жолы болып табылады.

Мысалы, бактерияларда β-галактозидаза ферменті тек лактоза болған жағдайда ғана түзіледі, себебі бұл ферменттің қажетсіз синтезі энергия шығынын арттырар еді. Индуцебельді ферменттердің экспрессиясын **индуктор молекуласы мен репрессор ақуызы** арасындағы өзара әрекет реттейді. Бұл процестер гендердің транскрипция деңгейінде бақыланады.

Индуцебельді ферменттер жасушаға қоректік ортадағы өзгерістерге тез бейімделуге мүмкіндік береді және эволюциялық тұрғыдан маңызды артықшылық береді.

Ген экспрессиясы ұғымы

Ген экспрессиясы — ДНҚ-дағы генетикалық ақпараттың транскрипция және трансляция арқылы функционалды өнімге айналуы.

Ген экспрессиясы екі негізгі деңгейде жүреді: транскрипциялық және посттрансляциялық.

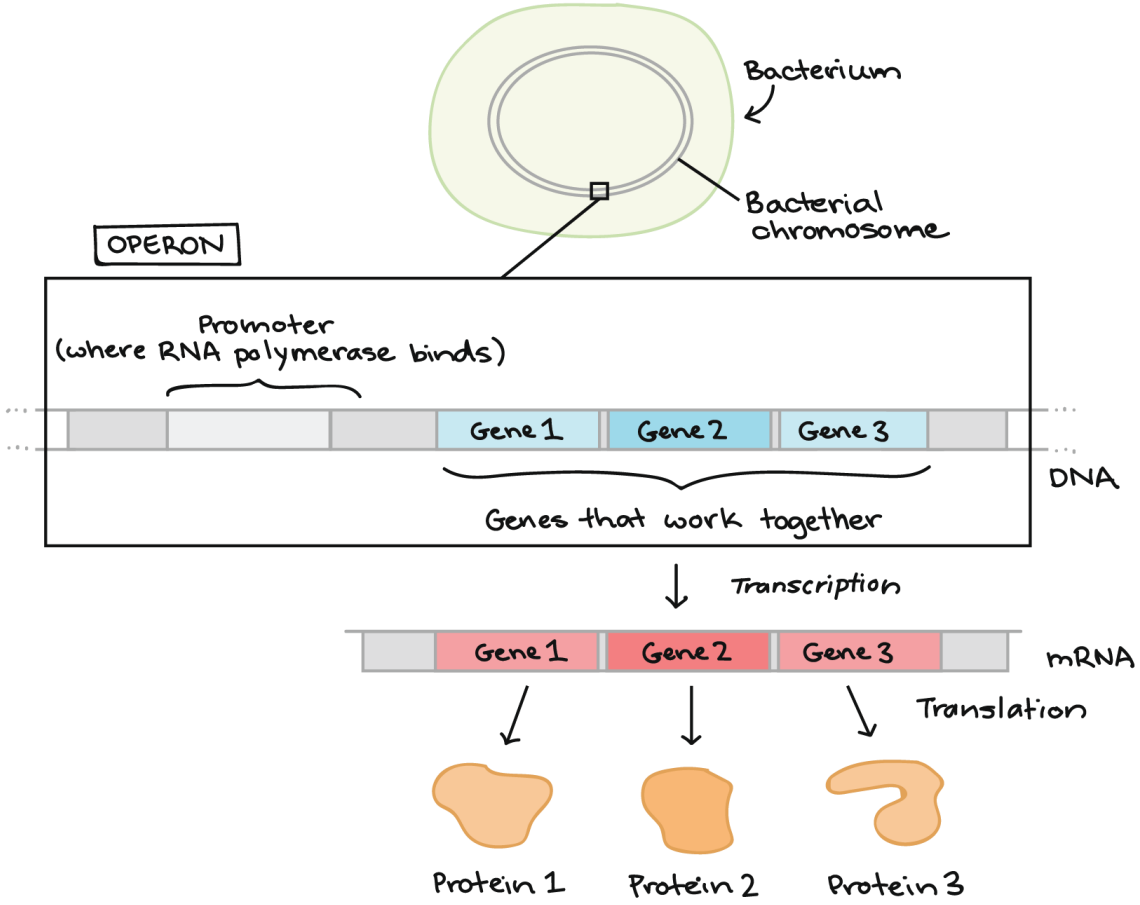
- Транскрипциялық деңгейде РНҚ-полимераза геннің промотор аймағымен байланысып, мРНҚ синтездейді. Бұл саты көбіне реттеу үшін негізгі нүкте болып табылады.
- Эукариоттарда қосымша реттеу механизмдері, мысалы, эпигенетикалық өзгерістер (гистон модификациясы, ДНҚ метилденуі) маңызды рөл атқарады. Ген экспрессиясының деңгейі жасушаның даму сатысына, қоршаған орта жағдайына және сигналдық молекулаларға байланысты өзгереді.

Осылайша, ген экспрессиясының дәл және уақытылы реттелуі организмнің гомеостазын сақтауға мүмкіндік береді.

Транскрипциялық реттелудің маңызы

Транскрипциялық реттеу — ген экспрессиясын бақылаудың ең тиімді және үнемді тәсілі. Бұл кезеңде РНҚ-полимеразаның ДНҚ-дағы промотормен байланысуы және транскрипцияның басталуы басқарылады. Егер белгілі бір фермент қажет болмаса, транскрипция тоқтатылады, ал қажет болған жағдайда қайта іске қосылады. Бұл реттеу ақуыз деңгейінде емес, тікелей генетикалық ақпарат деңгейінде жүреді, сондықтан жасуша энергиясын үнемдейді.

Транскрипциялық реттеу прокариоттарда қарапайым, ал эукариоттарда күрделі жүйелер арқылы жүзеге асады. Мысалы, бактерияларда оперон моделі негізгі рөл атқарады, ал эукариоттарда көптеген транскрипциялық факторлар, энхансерлер мен сайленсерлер қатысады.



Транскрипциялық реттелудің негізгі механизмдері

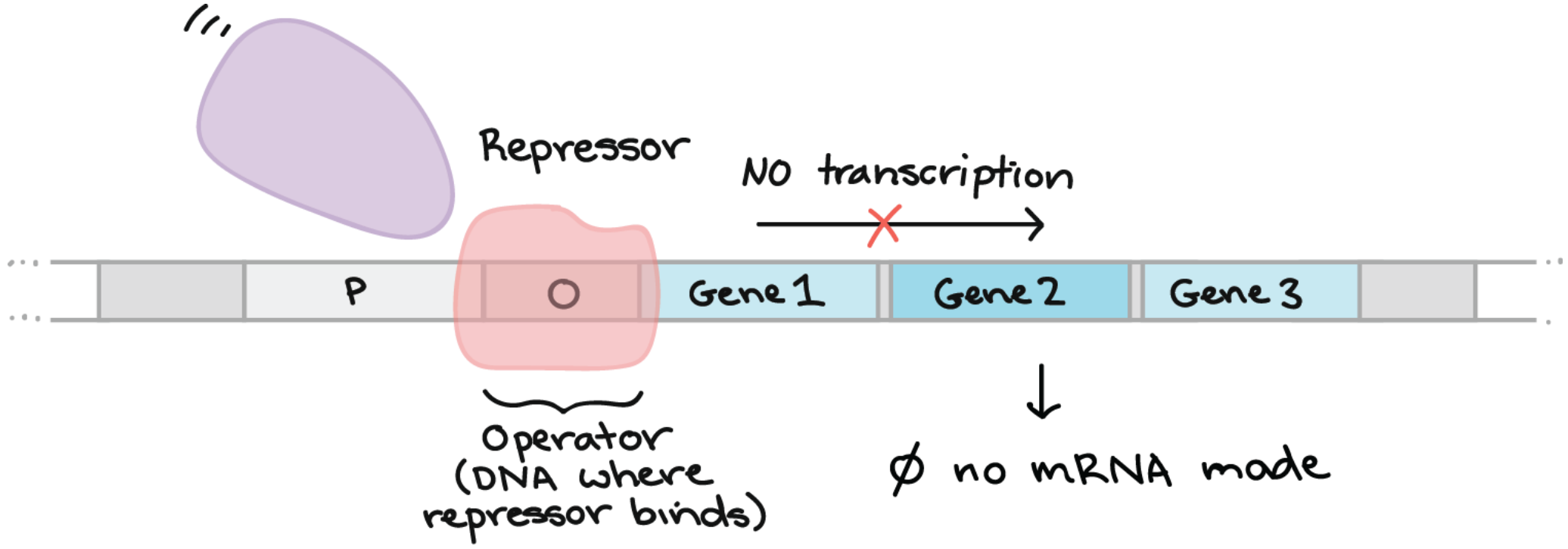
Транскрипциялық реттеу ДНҚ-дағы арнайы нуклеотидтік тізбектермен және олармен байланысатын ақуыздармен жүзеге асады.

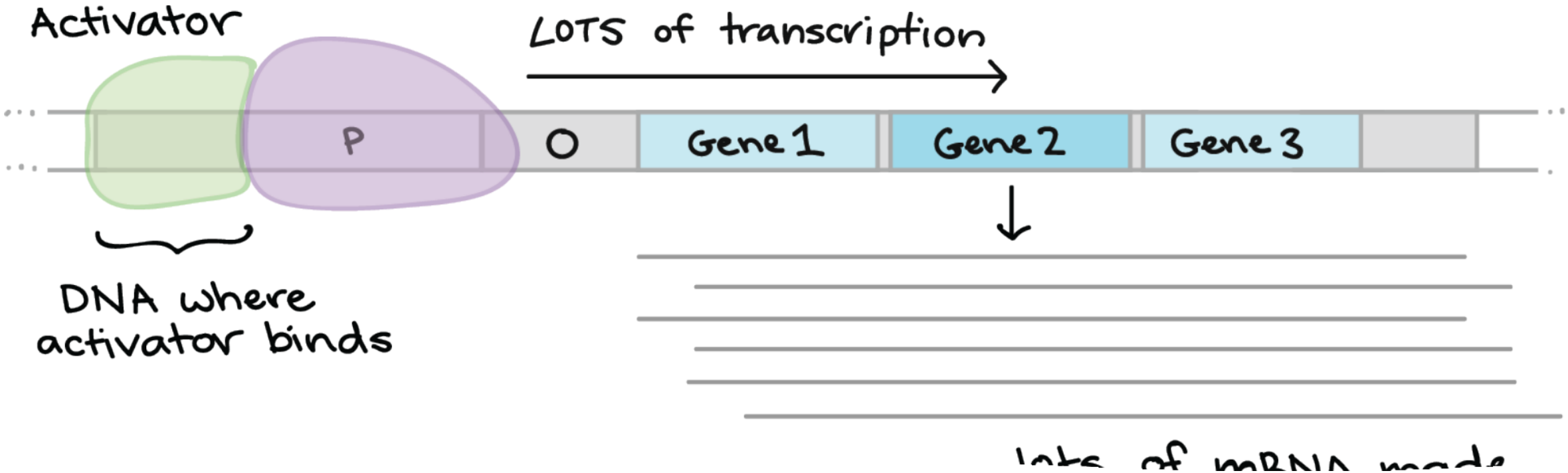
- Промотор, оператор, энхансер және сайленсер элементтері РНҚ-полимеразаның белсенділігін анықтайды.
- Прокариоттарда реттеу көбінесе оператор аймағы арқылы жүреді, онда репрессор немесе активатор ақуыздары байланысып, транскрипцияны тоқтатады немесе белсендіреді.
- Эукариоттарда көптеген транскрипциялық факторлар мен коактиваторлар қатысады. Олардың өзара әрекеттесуі жасуша типіне, сигналдық жолдарға және сыртқы ортаның әсеріне тәуелді.

Транскрипциялық реттеу жүйелері жоғары дәлдікпен жұмыс істейді және гендердің уақытша, кеңістіктік экспрессиясын қамтамасыз етеді.

Репрессорлар мен активаторлардың рөлі

Репрессорлар мен активаторлар – транскрипцияны реттейтін негізгі ақуыздық факторлар. Репрессорлар промотор маңындағы оператор аймағына байланысып, РНҚ-полимеразаның қозғалысын тежейді, осылайша транскрипция тоқтатылады.



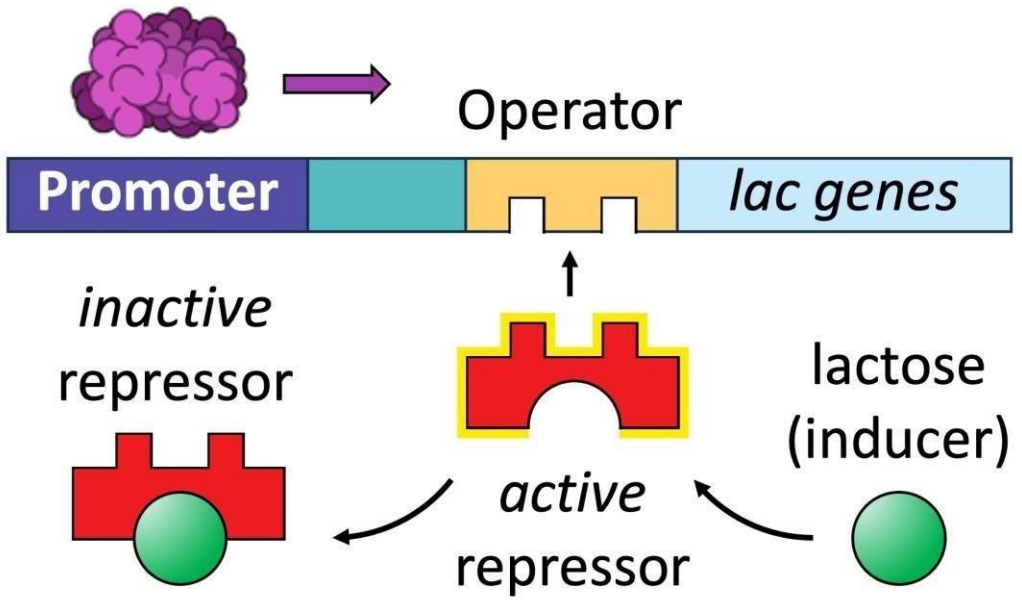


Ал активаторлар керісінше, промотормен байланысу тиімділігін арттырып, транскрипцияны күшейтеді. Көптеген бактерияларда репрессорлар индуктор молекулаларымен әрекеттесіп, құрылымдық өзгеріске ұшырайды да, оператордан ажырайды. Бұл жағдайда геннің транскрипциясы қайта басталады. Эукариоттық жасушаларда активаторлар ДНҚ-ның алыс аймақтарымен әрекеттесіп, РНҚ-полимераза II кешенінің жиналуына ықпал етеді.

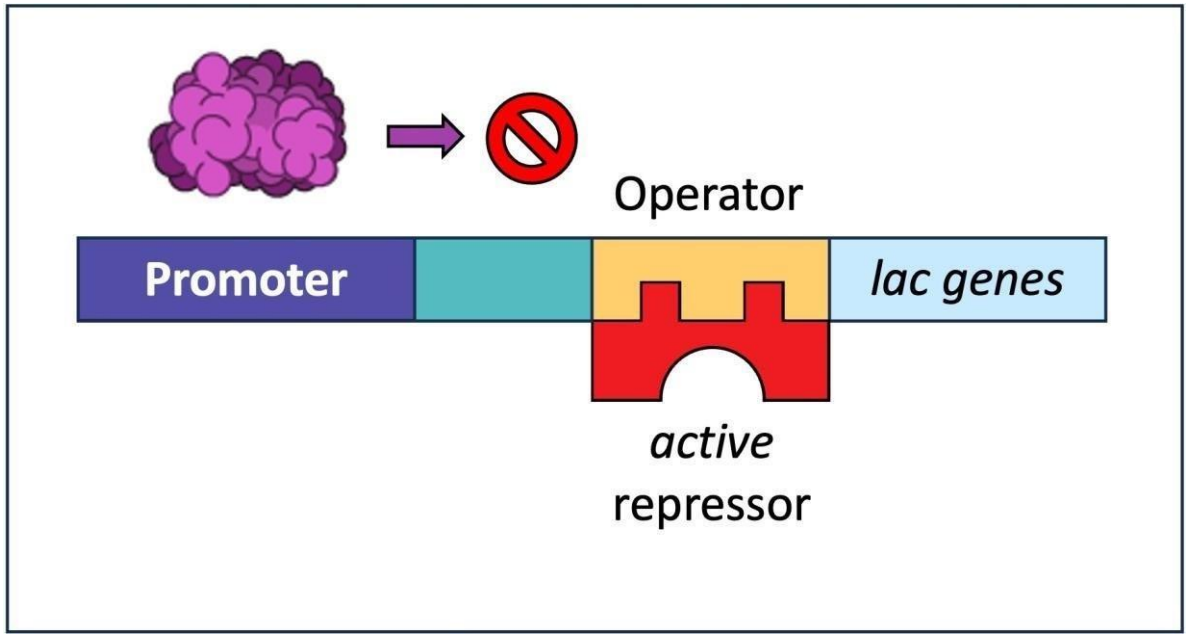
Осылайша репрессорлар мен активаторлар ген экспрессиясын икемді және үйлесімді деңгейде басқарады.

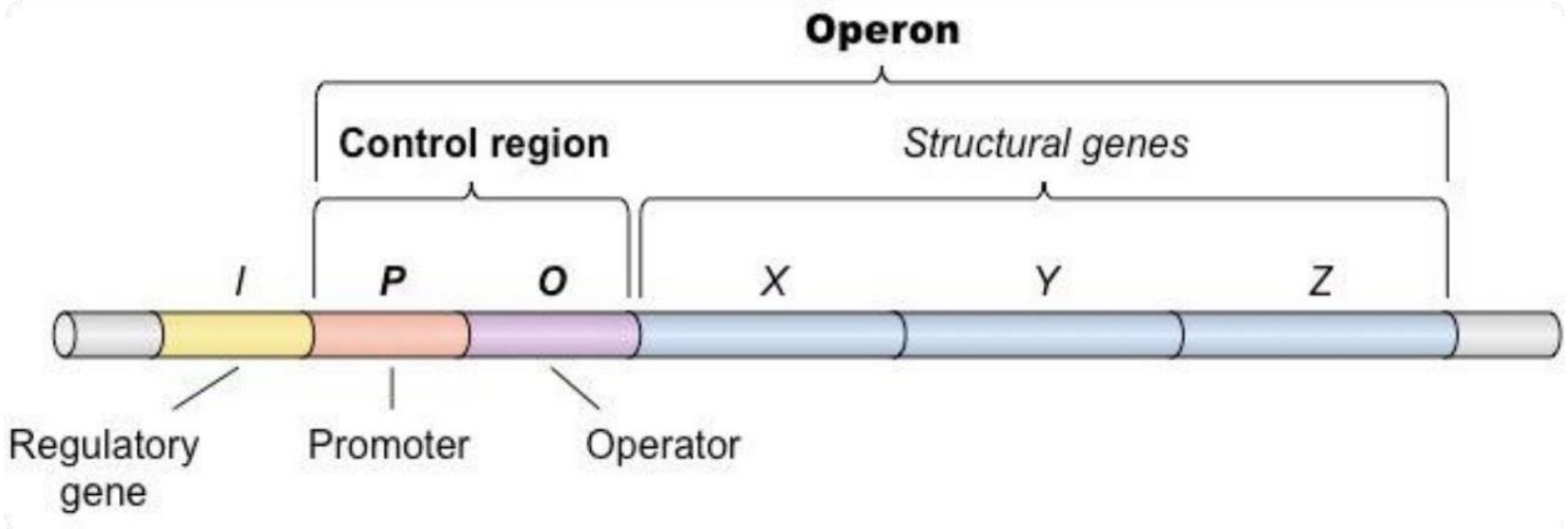
Индукция және репрессия процестері

Индукция және репрессия - ген экспрессиясының негізгі екі түрі. Индукция кезінде индуктор молекуласы репрессормен байланысып, оның операторға жабысу қабілетін жояды, нәтижесінде геннің транскрипциясы басталады. Бұл процесс индуцебельді ферменттерге тән.



Ал репрессия кезінде керісінше, белгілі бір метаболит репрессормен байланысып, оны белсенді күйге көшіреді — осылайша транскрипция тежеледі. Бұл механизм жасушаға артық өнімнің жиналуын болдырмауға мүмкіндік береді. Осы екі құбылыс метаболизмнің тепе-теңдігін қамтамасыз етеді және энергия ресурстарын тиімді пайдалануға бағытталған. Индукция мен репрессия — гендік реттеу жүйелерінің эволюциялық тұрғыдан қалыптасқан әмбебап тетіктері.





Оперон – бір промотордың бақылауында орналасқан және біртұтас мРНҚ түрінде транскрипцияланатын гендер тобы. Бұл терминді алғаш рет Франсуа Жакоб пен Жак Моно 1961 жылы ұсынған. Оперон прокариоттық геномдарда жиі кездеседі және гендердің координацияланған экспрессиясын қамтамасыз етеді. Әдетте оперон құрылымдық гендерден (ақуыздарды кодтайтын), промотор мен оператор аймақтарынан және реттеуші геннен тұрады.

Жакоб пен Мононың оперон моделі

Жакоб пен Моно 1961 жылы *Escherichia coli* бактериясындағы лактозаны ыдыратуға жауап беретін **лак-оперон** моделін ұсынды. Бұл модель ген экспрессиясының индукция принципін түсіндіреді.

Лак-оперон үш құрылымдық геннен тұрады:

- *lacZ* (β-галактозидаза кодтайды),
- *lacY* (пермеаза),
- *lacA* (трансацетилаза).

Оларды бір промотор мен оператор басқарады. Репрессор ақуызы операторға байланысып, транскрипцияны тоқтатады. Егер ортада лактоза болса, ол индуктор ретінде репрессормен байланысып, оны белсенділіктен айырады.

Нәтижесінде РНҚ-полимераза промотормен байланысып, ферменттер синтезделе бастайды. Бұл жүйе ген экспрессиясының икемділігін және жасушаның қоректік жағдайға бейімделу қабілетін көрсетеді.

Лак-оперонның құрылысы

Лак-оперон үш негізгі бөліктен тұрады:

- **Промотор (P)** – РНҚ-полимеразаның байланысу аймағы;
- **Оператор (O)** – репрессордың байланысу орны;
- **Құрылымдық гендер (lacZ, lacY, lacA)** – лактоза метаболизміне қажет ферменттерді кодтайды.

Опероннның алдында орналасқан **реттеуші ген (lacI)** репрессор ақуызын кодтайды. Репрессор операторға байланысқан кезде РНҚ-полимераза транскрипцияны бастай алмайды. Ал лактоза пайда болғанда ол аллолактозаға айналып, репрессормен байланысады, нәтижесінде оператор босап, транскрипция жүреді. Бұл модель гендердің бірігіп реттелу принципін алғаш рет дәлелдеді және молекулалық биологияның негізін қалады.

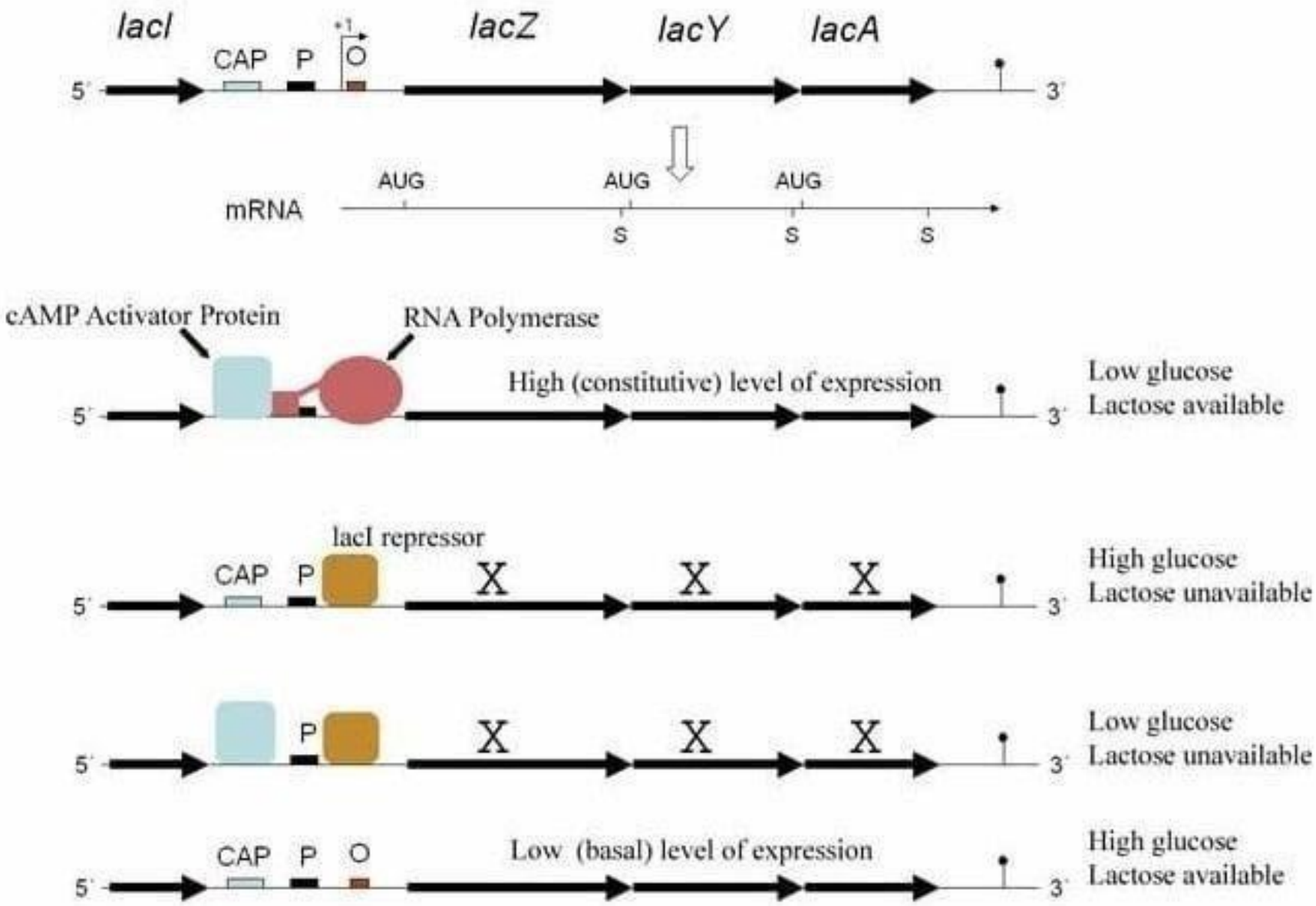
Репрессор мен индуктор арасындағы өзара әрекет

Лак-оперонда индуктор (аллолактоза) мен репрессор арасындағы байланыс маңызды рөл атқарады. Репрессор оператор аймағына бекітілген кезде РНҚ-полимераза гендердің транскрипциясын бастай алмайды.

Аллолактоза репрессормен байланысып, оның конформациясын өзгертеді, нәтижесінде репрессор оператордан ажырайды. Бұл кезде РНҚ-полимераза промотормен байланысып, транскрипция басталады.

Бұл механизм субстратқа тәуелді фермент синтезінің классикалық мысалы болып табылады. Мұндай дәл реттелу бактерияларға қоршаған орта жағдайларына тез бейімделуге және энергияны тек қажет кезде пайдалануға мүмкіндік береді.

The *lac* Operon and its Control Elements



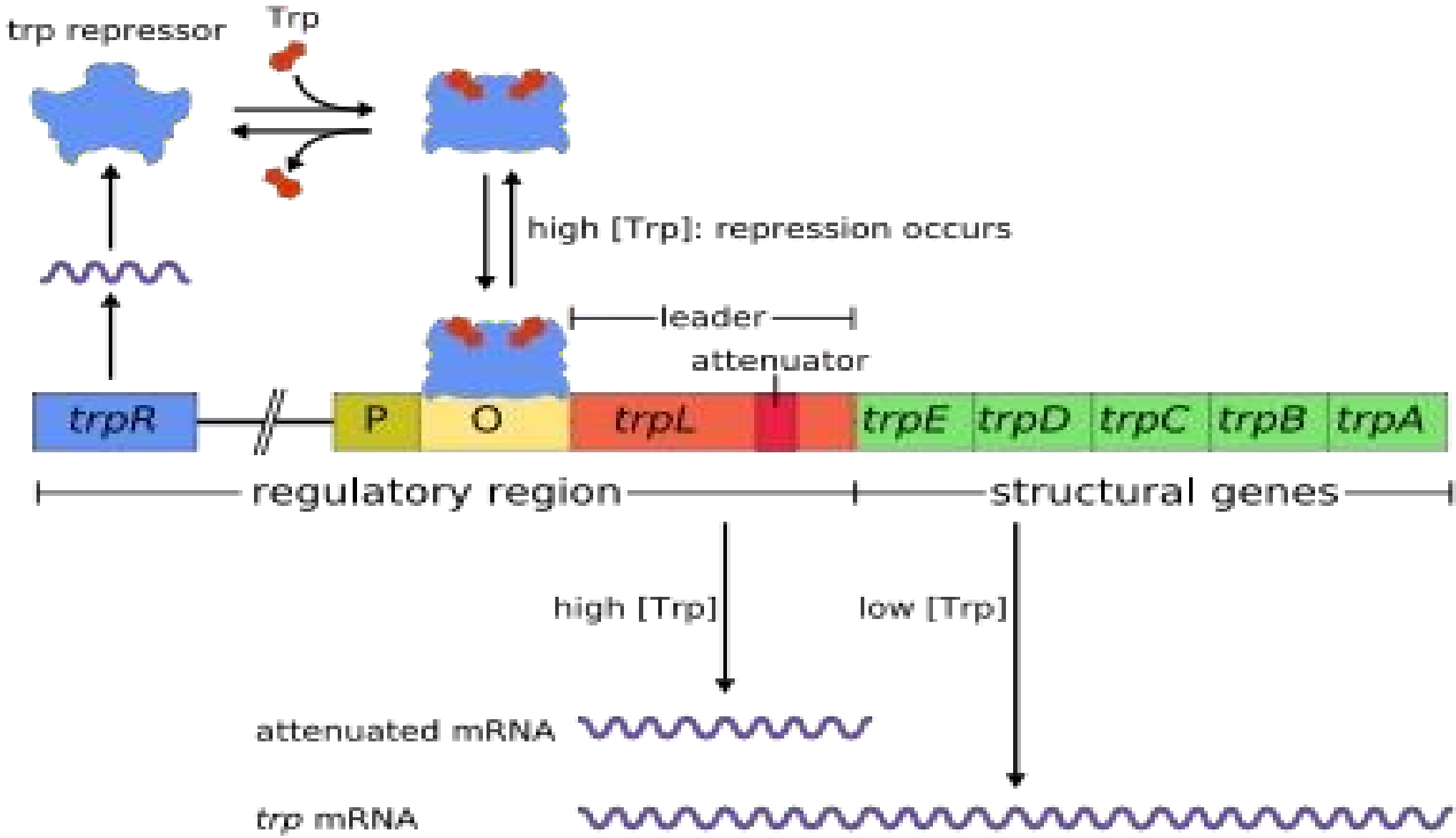


Триптофан оперонын 1953 жылы Жак Моно және қызметкерлер сипаттаған. Ол репрессия арқылы реттеу көрсетілген алғашқы оперон болды. Лактоза опероны қолданылатын затпен (лактоза) белсендірілгенде, триптофан опероны биосинтезі үшін жауап беретін қосылыс триптофанмен басылады.

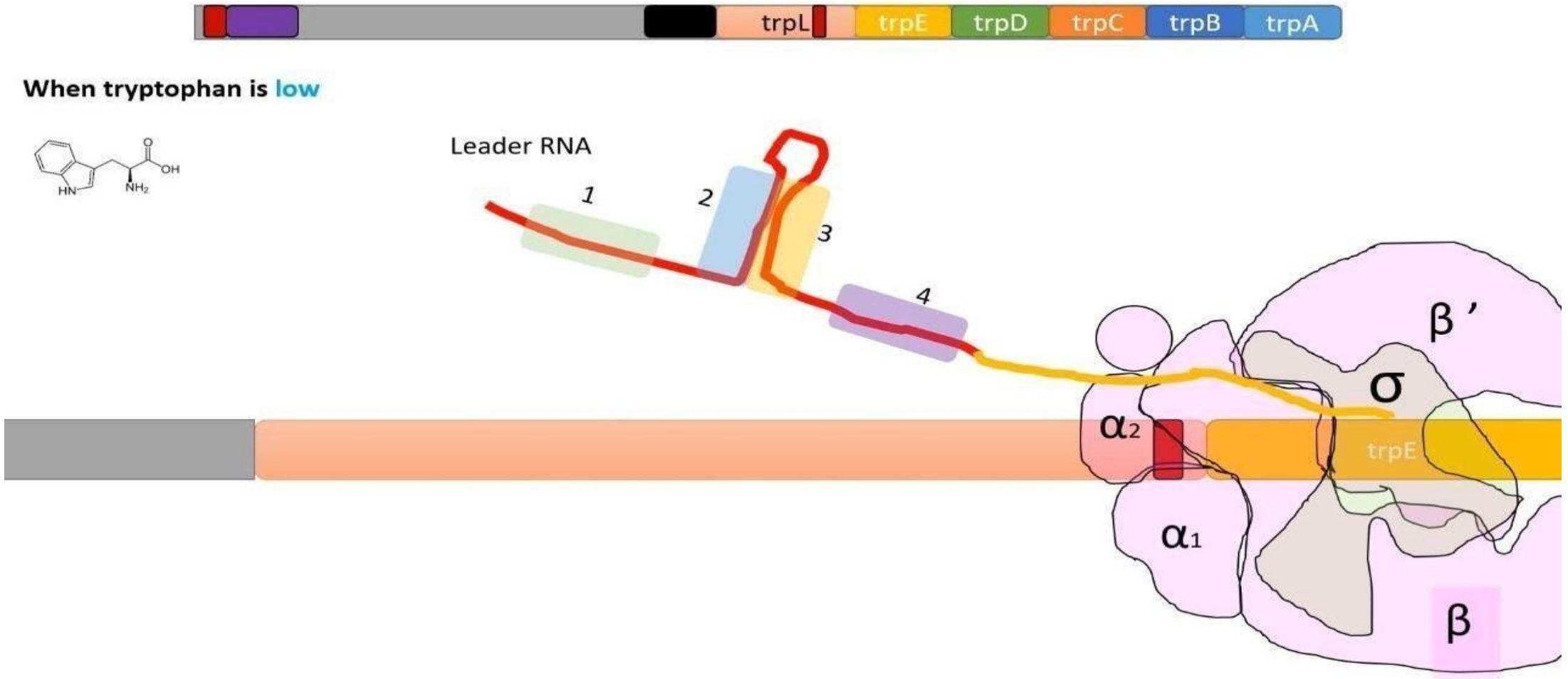
Триптофан опероны (trp) құрамында триптофан биосинтезі үшін ферменттерді кодтайтын бес құрылымдық гендер бар, олар жоғары trp (Ptrp) промоутері және trp (Otrp) операторының тізбегі бар.

Құрылымдық гендер: Trp E, Trp D, TrpC, TrpB және TrpA.

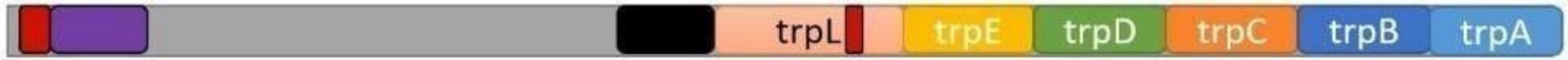
- trpE: ол ферментті Антранилатсинтаза I кодтайды
- trpD: ферментті Антранилатсинтаза II кодтайды
- trpC: ол N-5'-фосфо рибозилантранилатизомераза ферментін және индол-3-глицерин фосфат синтазасын кодтайды
- trpB: триптофансинтаза-в ферментінің қосалқы бөлігін кодтайды
- trpA: триптофансинтаза-а ферментінің қосалқы бөлігін кодтайды


trp repressor
Trp
high [Trp]: repression occurs
leader
attenuator
trpR
P
O
trpL
trpE
trpD
trpC
trpB
trpA
regulatory region
structural genes
high [Trp]
low [Trp]
attenuated mRNA
trp mRNA

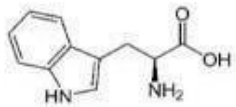
Lac-опероннан **айырмашылығы**, trp-оперонның құрамына опероннның транскрипциясын дәл реттеу үшін қажет арнайы **реттілік-аттенюатор** кіреді. Аттенюация trp-оперонды реттеудің екінші механизмі болып табылады. Реттеудің бұл әдісі мүмкін, өйткені ядросыз прокариоттарда транскрипция мен трансляция процестері эукариоттардағыдай уақыт пен кеңістікте бөлінбейді және бір уақытта жүреді: РНҚ полимераза мРНҚ синтездеген кезде, осы мРНҚ-ның синтезделген бөлімі рибосомамен таратылады. Осыған байланысты аударма процесі опероннның транскрипциясына тікелей әсер етуі мүмкін.

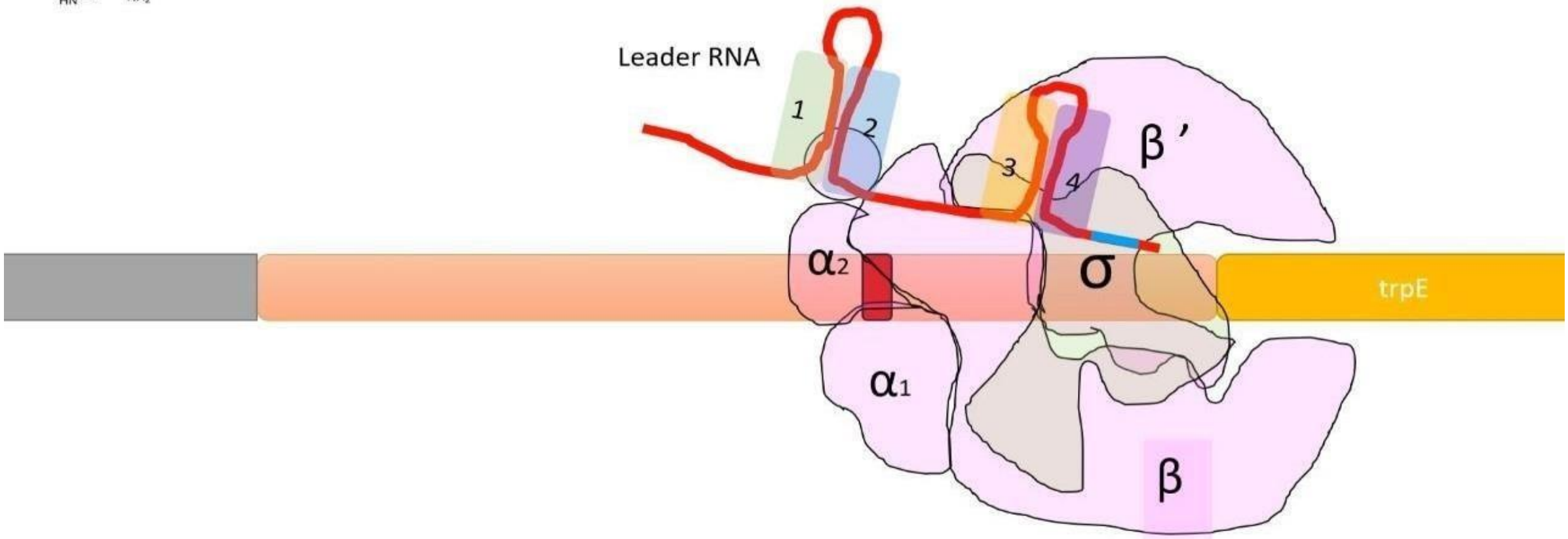


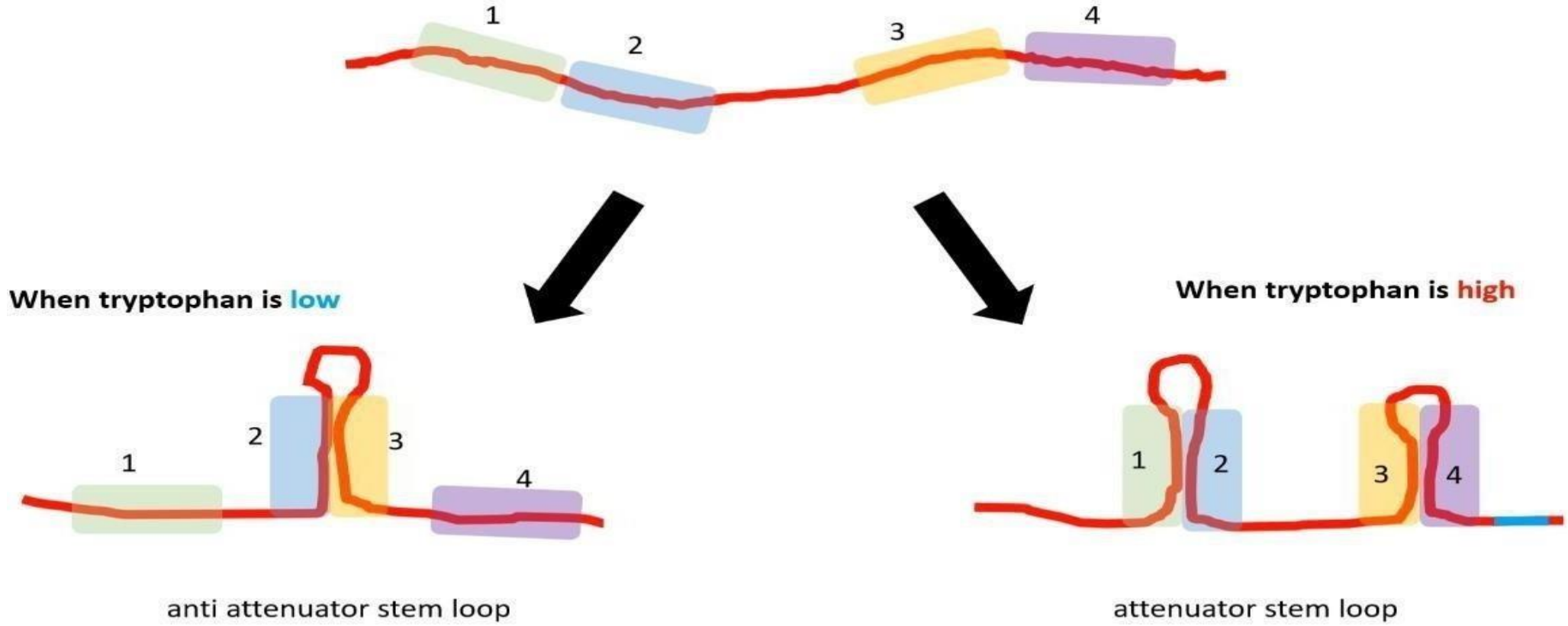
Операторданкейін бірден триптофан оперонында ұзындығы 162 п.н. тізбегі орналасады, ол жетекші тізбек деп аталады. Ол осындай атауды алған жетекші пептидті кодтайды, өйткені бұл пептид алдымен триптофан оперонының полицистроникалық мРНҚ-мен синтезделеді. Көшбасшылық тізбектің құрамына арнайы аттенюатор тізбегі кіреді (аттенюатор)



When tryptophan is high







Escherichia coli trp-оперонында аттенюаторда кері қайталанатын 4 аймақ бар. Аттенюатордың транскрипциясы мРНҚ-да шыбықтардың пайда болуына әкеледі. Түйреуіштердің 3 нұсқасы мүмкін, атап айтқанда тізбектер арасында: 1-2, 2-3, 3-4. Сонымен қатар, 1-2 түйреуіштің пайда болуы 2-3 түйреуіштің пайда болуына кедергі келтіреді, ал 2-3 түйреуіштің пайда болуы өз кезегінде 3-4 түйреуіштің пайда болуына жол бермейді. Тек 3-4 түйреуіш терминатор болып табылады, яғни оның пайда болуымен РНҚ полимераза ДНҚ-дан жоғары ыдырайды және транскрипция үзіледі.

Қорытынды

Конститутивті және индуцебельді ферменттер жасушаның метаболикалық икемділігі мен энергетикалық тиімділігін қамтамасыз етеді. Ген экспрессиясының транскрипциялық реттелуі осы процестердің молекулалық негізін құрайды. Жакоб пен Моно ұсынған оперон моделі гендердің бірігіп және дәл реттелу принципін ашып, молекулалық биологияның дамуына зор үлес қосты. Бұл модель қазіргі заманғы ген инженериясы, синтетикалық биология және медициналық генетика салаларының іргетасы болып табылады. Ген экспрессиясын зерттеу тірі жүйелердің өзін-өзі реттеу қабілетін түсінуге мүмкіндік береді және адамзаттың биотехнологиялық мүмкіндіктерін кеңейтеді.

Өзін-өзі тексеруге арналған сұрақтар:

1. Конститутивті және индуцебельді ферменттердің негізгі айырмашылықтары қандай? Әрқайсысына мысал келтіріңіз.
2. Транскрипциялық реттелудегі промотор, оператор, активаторлар және репрессорлардың атқаратын қызметтері қандай?
3. Франсуа Жакоб пен Жак Моно ұсынған оперон моделінің мағынасы неде және ол прокариоттарда ген экспрессиясын қалай реттейді?
4. lac-оперонның құрылымы қалай құралған және аллолактозаның әсерінен оның индукциялану механизмі қалай жүзеге асады?
5. trp-оперонның құрылымдық гендерін атап, оның транскрипциялық репрессия мен аттенуация арқылы реттелу жолдарын сипаттаңыз.

Қолданылған әдебиеттер

1. Берсімбаев РІ Молекулалық биология – 2016, Қазақ университеті, Алматы
2. Льюин Б. Гены. – М.: Бином. Лаборатория знаний. 2012. – 896 с.
3. Harvey Lodish, Arnold Berk, Chris A. Kaiser, Monty Krieger. - Molecular Cell Biology. – 2021
4. Т. А. Муминов, Е. У. Куандыко. Основы молекулярной биологии: курс лекций // Алматы: ССК, 2017. - 222 с.

Ғаламтор ресурстары:

1. http://elibrary.kaznu.kz/ru
2. http://molbiol.ru/
3. http://gene-quant:fication.info/