

تنظيم التعبير الجيني Regulation of gene expression

١- المقدمة

٢- تنظيم عملية استنساخ mRNA في بدائية النواة

أ- مفهوم المشغل

ب- مشغل نظام اللاكتوز lac operon

ج- التنظيم السالب لمشغل اللاكتوز

د- التنظيم الموجب لمشغل نظام اللاكتوز

هـ- مشغل نظام التريبوفان

٣- تنظيم التعبير الجيني في حقيقية النواة

١- المقدمة

تنظيم التعبير الجيني هو سمة اساسية في حفظ التكامل الوظيفي للخلية. وعملية التنظيم هذه تحدث بطرق مختلفة منها تنظيم موجب وآخر تنظيم سالب .

في بدائية النواة غالبا ما يحدث التنظيم عند بدء استنساخ mRNA. اما في حقيقية النواة استنساخ mRNA يكون اكثر تعقيدا وعليه توجد اكثر من ميكانيكية لعملية التنظيم.

وبالرغم من ذلك فان تنظيم الاستنساخ في حقيقية وبدائية النواة يحدث من خلال ارتباط بروتينات مع تسلسل معين على شريط الدنا ينتج عنه اما زيادة او نقصان في معدل الاستنساخ.

وهناك ميكانيكية خاصة في حقيقية النواة وهو الاستنساخ المتخصص بنوع الخلايا وهذا يتحقق من خلال المعالجة الاختيارية او البديلة (alternative processing) لشريط mRNA الاولي

غير الناضج وتكوين اشربة مختلفة من الرنا الرسول وبالتالي ترجمته الى بروتينات مختلفة متعلقة بوظيفة تلك الخلية.

٢- تنظيم عملية استنساخ mRNA في بدائية النواة

تحدث عملية تنظيم التعبير الجيني في البكتريا من خلال تنظيم عملية بدأ الاستنساخ ومثال على

ذلك هو السيطره الموجبه والسالبه لمشغل نظام الاكتوز lac operon في بكتريا E.coli

أ- مفهوم المشغل (operon concept)

يوجد هذا النظام في في بدائية النواة فقط ، وهو مجموعه من الجينات التركيبية (structural genes) بالاضافه الى منطقة منظمه (regulator region) تنظم عمل تلك الجينات. الجينات التركيبية تشفر لبروتينات او انزيمات خاصه بوظيفه ايضيه معينه . يكون موقع المنطقه المنظمه في اعلى تلك الجينات(١٥)وتكون هي المسيطره على عملية التعبير الجيني .

ب-مشغل نظام الاكتوز lac operon

يتألف هذا النظام من ثلاث جينات تركيبية وهي (Z,Y,A) هذه الجينات تشفر لمجموعه من الانزيمات الضرورية في ايض الاكتوز وهي حسب التسلسل (β -galactosidase, permease, transacetylase). في حين تشفر المنطقه المنظمه (i)لبروتين يدعى بالكابح repressorالذي بدوره يرتبط مع تسلسل معين من القواعد النتروجينية على شريط الدنا والذي يدعى بالمدير operator والذي يكون موقعه مجاور للجينات التركيبية . اما انزيم بلمرة الرنا RNA polymerase الذي يشرع في عملية الاستنساخ يرتبط بالمثير promoter.

ج-التنظيم السالب لمشغل الاكتوز negative regulation of the lac operon

وهذا يتضمن حالتين : الحاله الاولى، في حالة غياب سكر الاكتوز في الوسط ، يرتبط بروتين الكابح بالمدير operator ويمنع ارتباط انزيم بلمرة الرنا بالمثير promoter لعمل شريط الرنا الرسولي . اما الحاله الثانيه، هي وجود سكر الاكتوز وفيه يتحول الاكتوز الى 1,6 allolactose الذي يرتبط بالكابح ويمنع ارتباطه بالمدير . حينها يتم استنساخ الجينات التركيبية بواسطة انزيم بلمرة الرنا .

د-التنظيم الموجب لمشغل نظام الاكتوز positive regulation of the lac operon

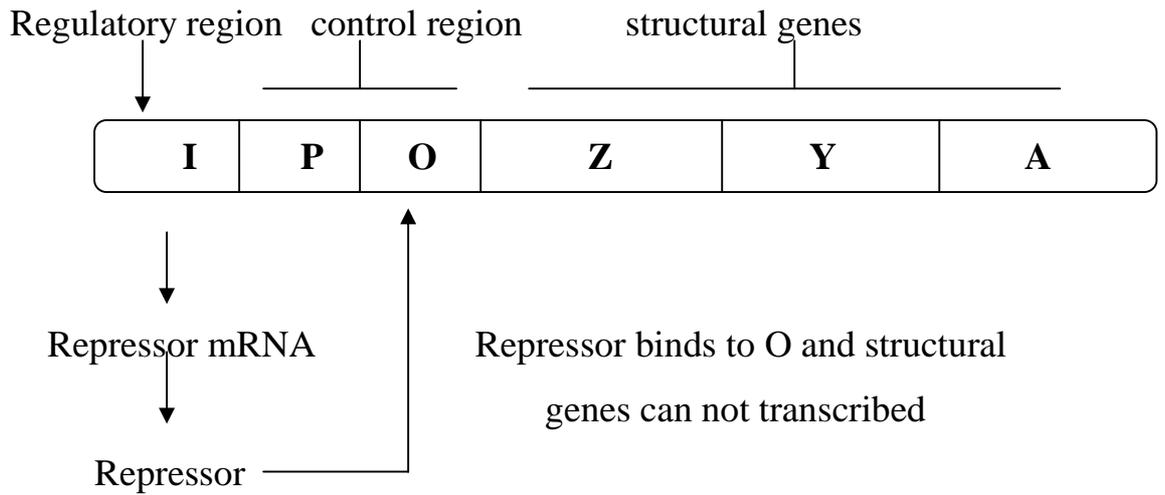
عندما يكون هنالك تركيزكافي من سكري الاكتوز او الكلوكوز في الوسط لا تكون هنالك حاجه لتشغيل النظام اما في حالة وجود تركيز واطى من سكر الكلوكوز يتم تنشيط المشغل من خلال الميكانيكيه التاليه:

١-يرتبط cAMP مع بروتين يدعى CAP لتكوين معقد

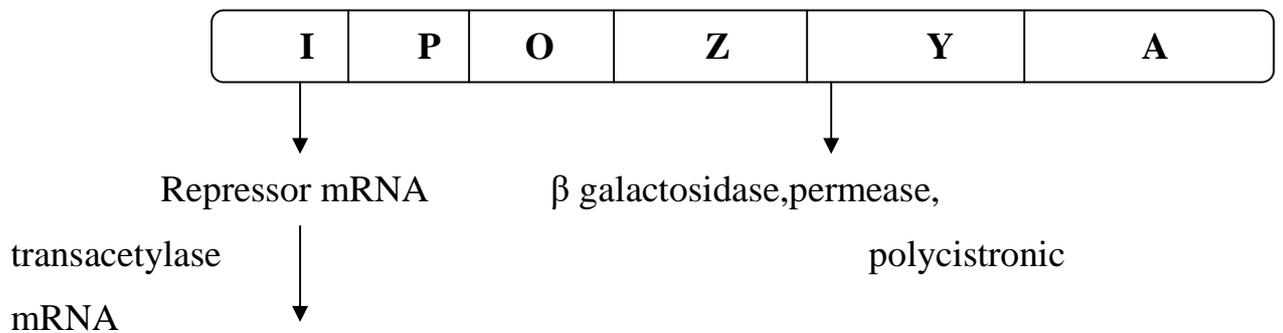
٢- يرتبط المعقد اعلاه مع المثير promoter الذي يحفز انزيم بلمرة الرنا على الارتباط بالمثير

٣- استنساخ الجينات التركيبية بواسطة انزيم بلمرة الرنا .

أ- غياب الاكتوز



ب-وجود الاكتور



Repressor + inducer \longrightarrow Complex

Repressor can not bind to O, since it is bound to the inducer and so structural genes are transcribed

شكل ١ - يبين السيطره السالبه لمشغل الاكتور

ه - مشغل نظام التربتوفان Tryptophan operon

يحتوي اوبرون التربتوفان على خمس جينات تركيبية (Trp A, Trp B, Trp C, Trp D,)
TrpE تشترك هذه الجينات الخمس في انتاج ثلاث انزيمات تحول مركب ال chorismate الى
تربتوفان . يقع المثبر في promoter اعلى التركيبية الجينات، يقع الجين التنظيمي Trp R
المشفر لبروتين الكابح repressor على مسافه بعيده عن المدير . ويتم تنظيم التعبير الجيني في
هذا المشغل من خلال الميكانيكيه التاليه : اولاً في حالة غياب التربتوفان ، يكون الكابح غير فعال
وبذلك يرتبط انزيم بلمرة الرنا بموقع المثبر مستنسخا الجينات التركيبية والتي يتم ترجمتها الى
انزيمات تحول ال chorismate الى تربتوفان . الحاله الثانيه وهي وجود التربتوفان في الوسط
، عندها يرتبط التربتوفان بالكابح وينشطه وبذلك يرتبط بالالمدير operator وبذلك يتوقف
الاستنساخ

-تنظيم عملية استنساخ mRNA في حقيقيه النواة-

تكون عملية تنظيم التعبير الجيني في حقيقيه النواة اكثر تعقيدا مما عليه في بدائيه النواة وتشمل

١- تنظيم عملية بدأ الاستنساخ

٢- المعالجه الاختياريه او البديله

٣- تنظيم عملية بدأ الترجمة

١- **تنظيم عملية بدأ الاستنساخ Regulation of the initiation of**

transcription

في حقيقيه النواة هنالك عوامل استنساخ (transcription factors) تساهم في تكوين معقد البدء
من خلال ارتباطها بالمثبر والذي يسمح بارتباط انزيم بلمرة الرنا RNA polymerase II ،
ولكن هناك عوامل استنساخ متخصصه (Specific transcription factors) لها القدره على
الارتباط بتسلسلات منظمه على شريط الدنا تدعى Enhancer او Silencer والتي تعمل على
تحويل في تكوين معقد البدء هكذا تنظم معدل الاستنساخ.

أ- عوامل الاستنساخ (Transcription factors)

وهي بروتينات ترتبط بتسلسلات منظمه على شريط الدنا (regulatory sequence)، بالإضافة الى امكانية ارتباطها بانزيم بلمرة الرنا وبمعايير استنساخ اخرى . تملك على الاقل حقلين للارتباط binding domains احدهما يدعى "حقل الارتباط بالدنا DNA-binding domain" والاخر يدعى "حقل التنشيط Activator domain"

ب- تسلسلات Enhancer and Silencer

وهي تسلسلات معينه من القواعد النروجينية على شريط الدنا ترتبط بها عوامل الاستنساخ الخاصه والتي من خلالها يتم تنظيم عملية الاستنساخ . Enhancer تعمل على زيادة معدل الاستنساخ ويكون اما في اعلى ٥ او اسفل ١٣ المثير . اما تسلسل Silencer يعمل على تثبيط الاستنساخ

٢- المعالجه الاختياريه لشريط mRNA

ان نسخة الرنا الرسولي الاولي primary mRNA في حقيقيه النواة يعاني عدد من التحويلات لغرض تكوين شريط رنا رسولي ناضج . احد هذه التحويلات وجود القبعه cap على النهايه ٥ وكذلك وجود تسلسل AAUAAA كمؤشر على عملية الحذف الحاصله على النهايه ٣ واضافه القاعده النروجينية الادنين لتكوين poly adenosine tail . ان المعالجه المتغيره لتلك المؤشرات في تكوين اشروطه mRNA ناضجه يسمح بتكوين اشروطه mRNA مختلفه من نفس الجين المنسوخ ومن ثم ترجمه تلك النسخ النسخ الى بروتينات مختلفه ، مثال على ذلك الخلايا البينييه stromal cell الواقعه بين جريبات الغده الدرقيه تحتوي على رنا رسولي يحمل معلومات وراثيه تشفر لهرمون ال calcitonin المنظم لتركيز الكالسيوم في الدم وايضا يحمل معلومات وراثيه مشفره لل CGRP بروتين ينظم تكوين المستقبلات الحسيه . في الخلايا البينييه تزال المعلومات الورااثيه المشفره لتلك المستقبلات وترجمته الى هرمون الكالستونين ، في حين في حين في الخلايا العصبية يتم ازالة المعلومات الورااثيه المشفره لهرمون الكالستونين وترجمته الى CGRP

٣- تنظيم عملية بدأ الترجمة Regulation of the initiation of translation

الآلية ترجمة المعلومات الوراثية إلى بروتين تنظم من خلال السيطره على عملية بدء الترجمة والمسؤول عنها بروتينات منظمه لها القدره على الارتباط بتسلسلات معينه على شريط mRNA مثال على ذلك بروتين يدعى IR- binding protein التي ترتبط بتسلسلات IR (٥١) الموجوده على Ferretin mRNA وتمنع من تكوين بروتين ferretin ، اما في حالة ارتفاع تركيز الحديد يرتبط الحديد مع IR- binding protein ويغير من هيئته ويصبح غير قادر على الارتباط بتسلسل IR وبذلك يتم ترجمة الرنا الرسولي إلى بروتين Ferretin. ويحدث التنظيم ايضا من خلال السيطره على ثبوتية شريط mRNA وعدم تحلله مما يؤدي إلى زيادة معدل تصنيع البروتين ، فهناك تسلسلات موجوده بالقرب من النهايه^{١٣} تقلل من ثبوتيته ، وبالمقابل توجد بروتينات تعمل ضد تلك التسلسلات وبالتالي يزداد معدل صنع البروتين