السيطرة على التعبير الجيني Control on Gene Expression

ان التعبير عن الجينات يتمثل بمرحلتين الاستنساخ Transcription (تكوين mRNA) والترجمة Translation كما تم توضيحه سابقا. ووجد ان الجينات لاتعبر في ان واحد وانما حسب حاجة الكائن الحي وما يتأثر به من مؤثرات داخلية وخارجية.

تنظيم التعبير الجيني في بدائية النواة:

السيطرة على التعبير الجيني او تنظيمه، وجد ان الجينات لا تعبر عن نفسها باستمرار (تشغيل اوتوقف)، اذا يمكن تنظيمه عند مستويين الاستنساخ والترجمة او ما بعدها، في الغالب السيطرة في بدائية النواة عند مستوى الاستنساخ. وفي حقيقية النواة بأكثر من الية. يتم تنظيم التعبير الجيني في بدائية النواة عموما عن طريق السيطرة على عملية الاستنساخ أي تكوين mRNA. ويمكن تقسيم الجينات الى ثلاثة أنواع حسب طبيعة تعبيرها الى:

أولا: الجينات ذات التعبير الأساسي: Constitutive gene expression وهي الجينات التي يعبر عنها بشكل مستمر وعلى مدى عمر الكائن الحي او الخلية، مثل الجينات التي تعبر عن انزيمات المسارات الايضية كمسار دورة كربس Krebs cycle لانتاج الطاقة.

ثانيا: التعبير الجيني المستحث: Inducible gene expression وهي الجينات التي تحفز للتعبير عند توفر محفزات خارجية وتكون عادة مسؤولة عن الانزيمات للعمليات الايضية الهادمة catabolic enzymes مثل السكريات المعقدة والمتعددة والثنائية كاللاكتوز والسكروز كما في البكتريا.

ثالثا: التعبير الجيني الكابح: Repressible gene expression وهي الجينات التي تعطل عند توفر مثبطات داخلية وتكون مسؤولة عن الانزيمات للعمليات الايضية البنائية or biosynthetic enzymes Anabolic كما في الجينات التي تعبير عن الاحماض الامينية التربتوفان او الارجنين وغيرها. وجد على شريط الـDNA مواقع متعددة عنقودية اطلق عليها الـOperon، تتكون من نوعين من الجينات.

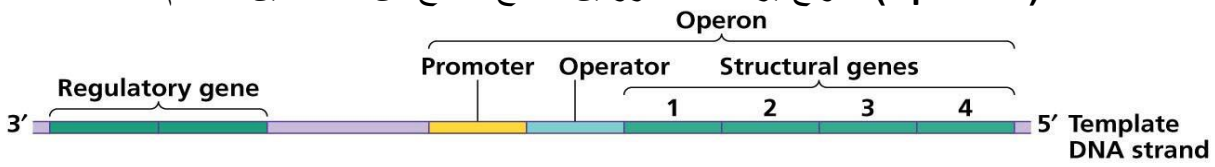
1- **جينات تنظيمية (Regulatory gene):** تترجم بروتين الكبح Repressor protein او activator protein بعد استنساخ mRNA.

2- **جينات تركيبية (Structural gene):** تترجم البروتينات المطلوبة للتفاعل الحيوي.

وموقعين من مواقع السيطر.

1- **المحفز (Promoter):** موقع يرتبط به انزيم RNA Polymerase.

2- **المشغل (Operator):** موقع يرتبط به البروتين الكابح المنتج من قبل الجين المنظم

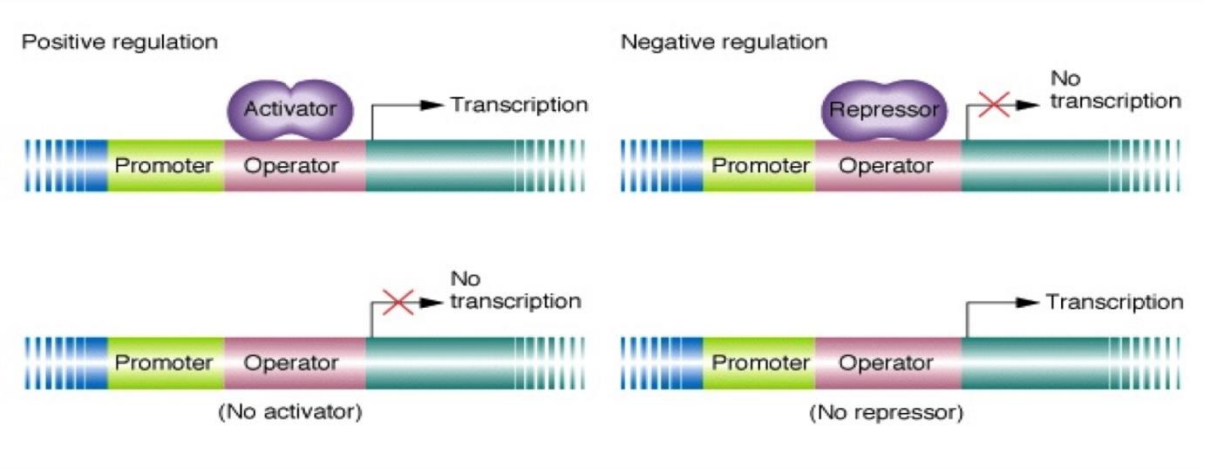


Copyright © 2006 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

وهناك نوعين من أساليب السيطرة سلبي Negative وايجابي Positive:

أولا: اوبيرون ذات سيطرة سلبية: وتكون الية السيطر عن طريق البروتين الكابح Repressor protein الذي يرتبط مع الموقع المشغل Operator لتعطيل عملية التعبير الجيني.

ثانيا: اوبيرون ذات سيطرة إيجابية: وتكون الية السيطرة عن طريق البروتين المحفز Activator protein الذي يرتبط مع الموقع المشغل Operator لتحفيز عملية التعبير الجيني.



التعبير الجيني المستحث Inducible gene expression

مثال عليه Lactose operon والذي يكون فيه سكر اللاكتوز كأشارة محفزة inducer لعملية الاستنساخ ثم الترجمة.

مشغل نظام الاكتوز lac operon

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

-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 بالمشغل operator ويمنع ارتباط انزيم بلمرة الرنا بالمحفز promoter لعمل شريط mRNA.

اما الحاله الثانيه، هي وجود سكر الاكتوز وفيه يتحول الاكتوز الى allolactose 1,6 الذي يرتبط بالكابح ويمنع ارتباطه بالمشغل. حينها يتم استنساخ الجينات التركيبيه بواسطة انزيم بلمرة الرنا.

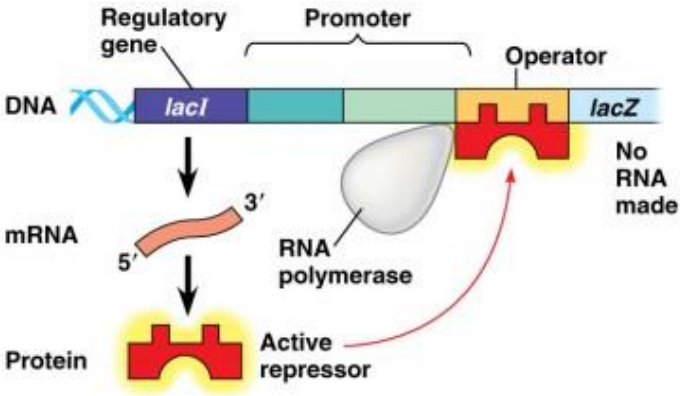
-التنظيم الموجب لمشغل نظام الاكتوز positive regulation of the lac operon

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

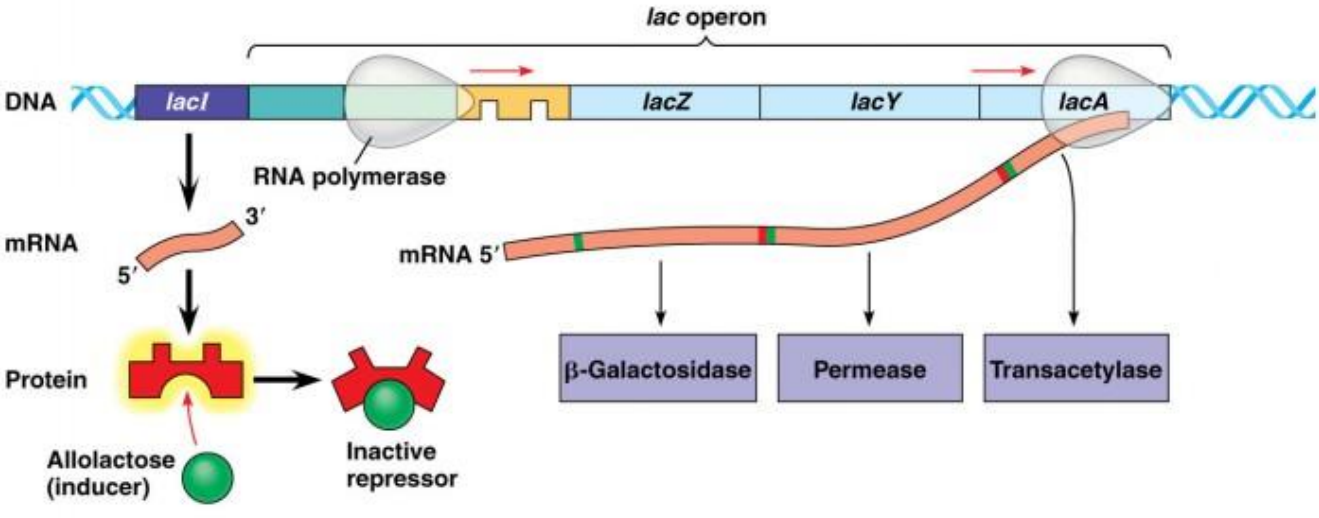
1-يرتبط cAMP مع بروتين يدعى CAP لتكوين معقد

2- يرتبط المعقد اعلاه مع المحفز promoter الذي يحفز انزيم بلمرة الرنا على ا لارتباط بالمحفز

3- استنساخ الجينات التركيبيه بواسطة انزيم بلمرة الرنا .



(a) Lactose absent, repressor active, operon off



(b) Lactose present, repressor inactive, operon on

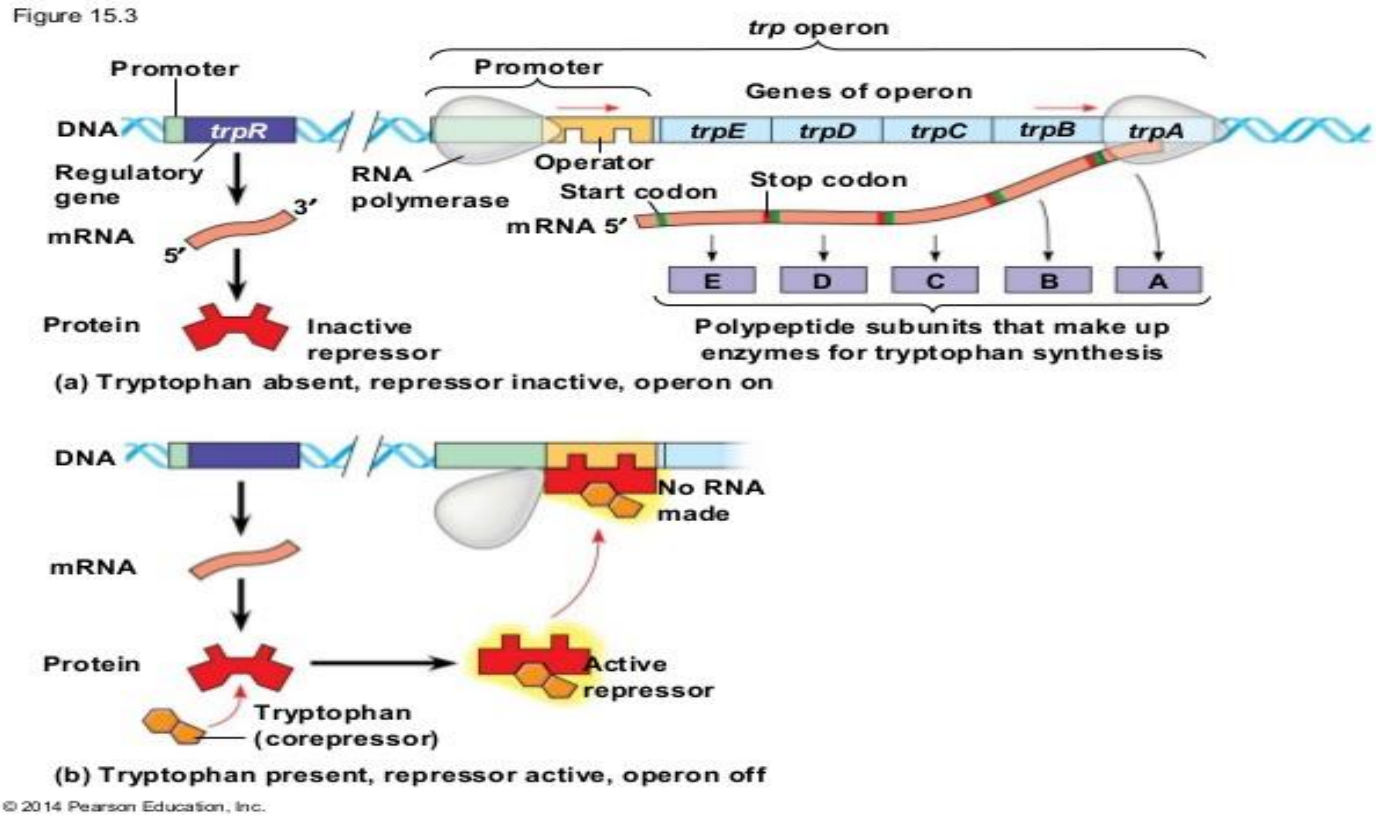
© 2011 Pearson Education, Inc.

التعبير الجيني الكابح Repressible gene expression:

مثال عليه Tryptophan والذي يكون فيه الحامض الاميني التربتوفان عامل محفز للكبح يطلق عليه CO repressor أي يحول الكابح من خامل الى نشط وفعال في كبح انزيم polymerase RNA

أي ان عملية السيطرة في هذا النوع من الاوبيرون سلبية negative. مشغل نظام التربتوفان Tryptophan operon

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



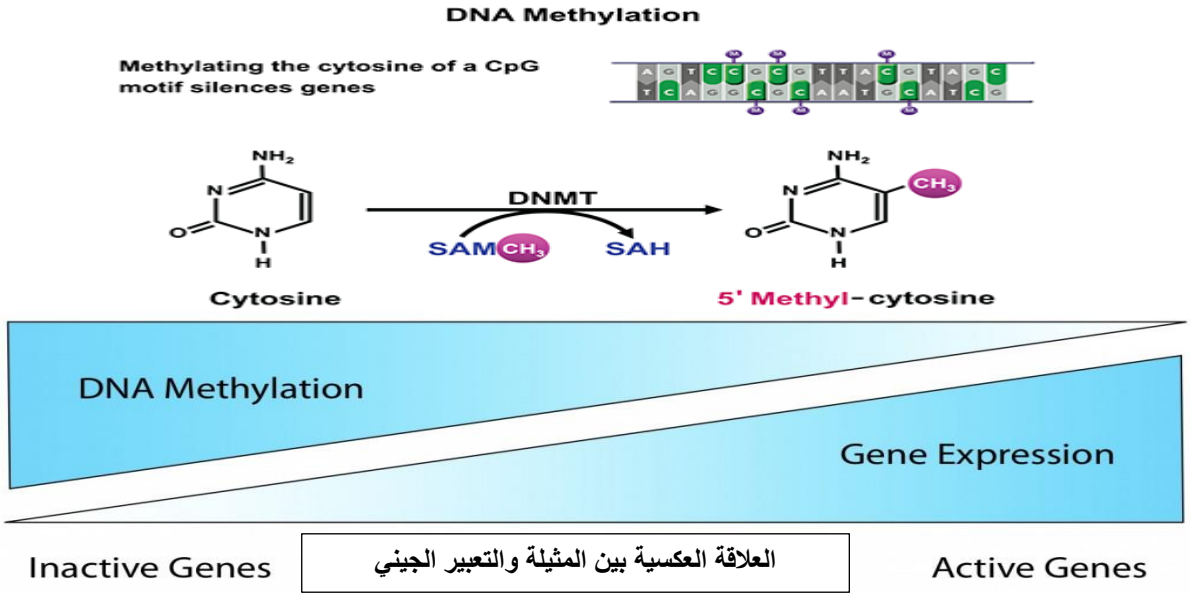
تنظيم التعبير الجيني في حقيقة النواة:

هناك عدة اليات للسيطرة على التعبير الجيني في حقيقية النواة منها:

أولا: قبل عملية الاستنساخ Pre transcription (في النواة)

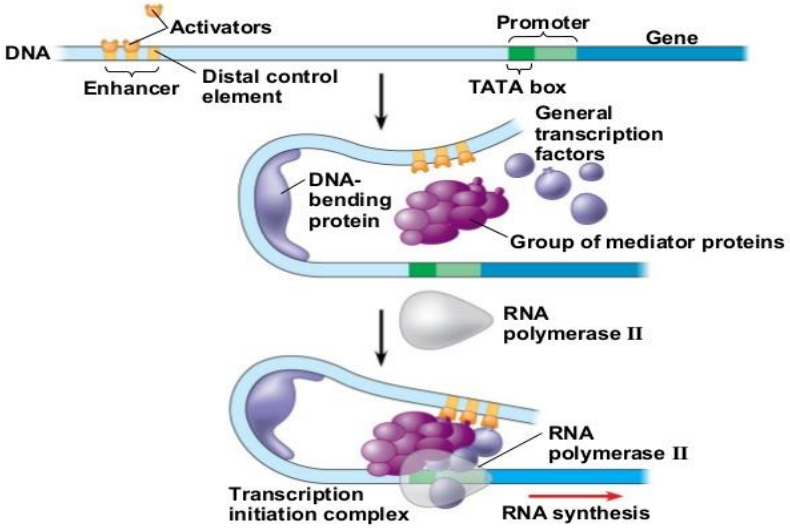
1- تحويرالكروماتين: تشكل الكروماتين المتغاير Heterochromatin والذي هو وسيلة من وسائل الحد من التعبير الجيني عن طريق منع عملية الاستنساخ من خلال ايثاق او ربط شريط الـDNA بالهستونات باحكام وبذلك يصبح الـDNA غير فعال packing . وهناك شكل اخر من الكروماتين يطلق عليه الكروماتين الحقيقي Euchromatin ويكون فيه شريط الـDNA غير ملتف ومرتبط باحكام بالهستونات او مايسمى unpacking. في حالة packing تضاف الى بروتينات الهستون مجموعة مثيل وبالتحديد الى الحامض الاميني لايسين ويطلق عليها مثيلة methylation في هذه الحالة لايحدث استنساخ mRNA اما حالة Unpacking تزال المثيلة demethylation من بروتينات الهستون ولكن تحدث استلة acetylation أي إضافة مجموعة استيل $COCH_2$ فتسمح باستنساخ mRNA. ان مايحدث في حالة الاستلة ففي حالة استلة ذيل الهستون تزيل الشحنة الموجبة له وتقلل من انجذاب مجموعة الفوسفات الموجودة في شريط الـDNA ذات الشحنة السالبة.

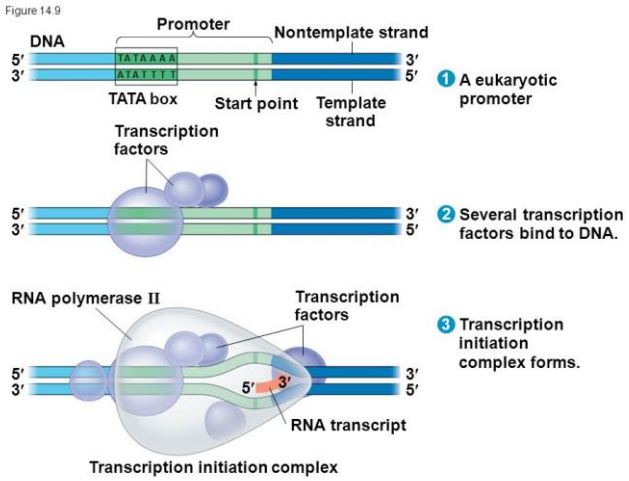
2- تحوير الـDNA: من طرق تحوير إضافة مجموعة المثيل الى القاعدة النتروجينة سايتوسين Cytosine لذرة الكاربون رقم 5 وعلى العموم تعد مثيلة شريط الـDNA مثيلة عالية Hyper methylation هي تحول الجينات الى غير فعال in activator genes في نسخ mRNA. والمثيلة الواطئة Hypo methylation تحول الجينات الى غير مستقرة instability genome ووجد ان 30% من السايتوسين في شريط الـDNA للنبات يحتوي على مثيل.



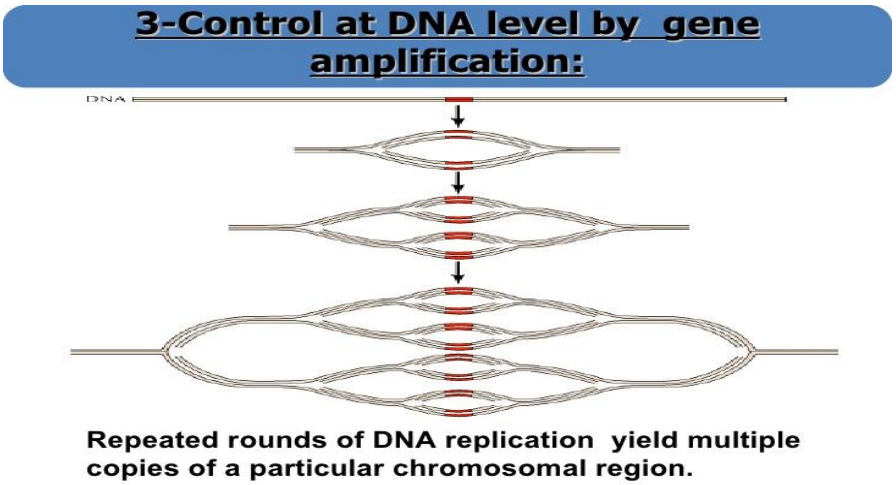
العلاقة العكسية بين المثيلة والتعبير الجيني

3- تتابع الـDNA : هناك تتابعات يطلق عليها TATA Box تحفز الاستنساخ تكون ضمن منطقة محددة من شريط الـDNA تسمى المحفز Promoter ومنطقة أخرى تدعى المعزز Enhance ترتبط بها عوامل منشطة Activators. عند المحفز يتكون مقعد الابتداء لاستنساخ mRNA (Transcription Initiation Complex) مكون من هذه العوامل إضافة الى انزيم نسخ mRNA RNA Polymerase بالإضافة الى وجود عوامل بروتينية تسمى عوامل الالتواء bending proteins تقرب الـEnhance الى Promoter.





4- تضخيم الـDNA: (DNA amplification) زيادة اعداد اشرطة الـDNA ضمن منطقة معينة من الكروموسوم لزيادة التعبير الجيني



ثانيا: بعد عملية الاستنساخ Post transcription: (في النواة)

1- عملية الربط البديل للـmRNA Differential splicing or Alternative mRNA splicing:

التغيير في إزالة الانترونات وربط الاكسونات

2- انتقال mRNA من الثقوب النووية Nuclear pores

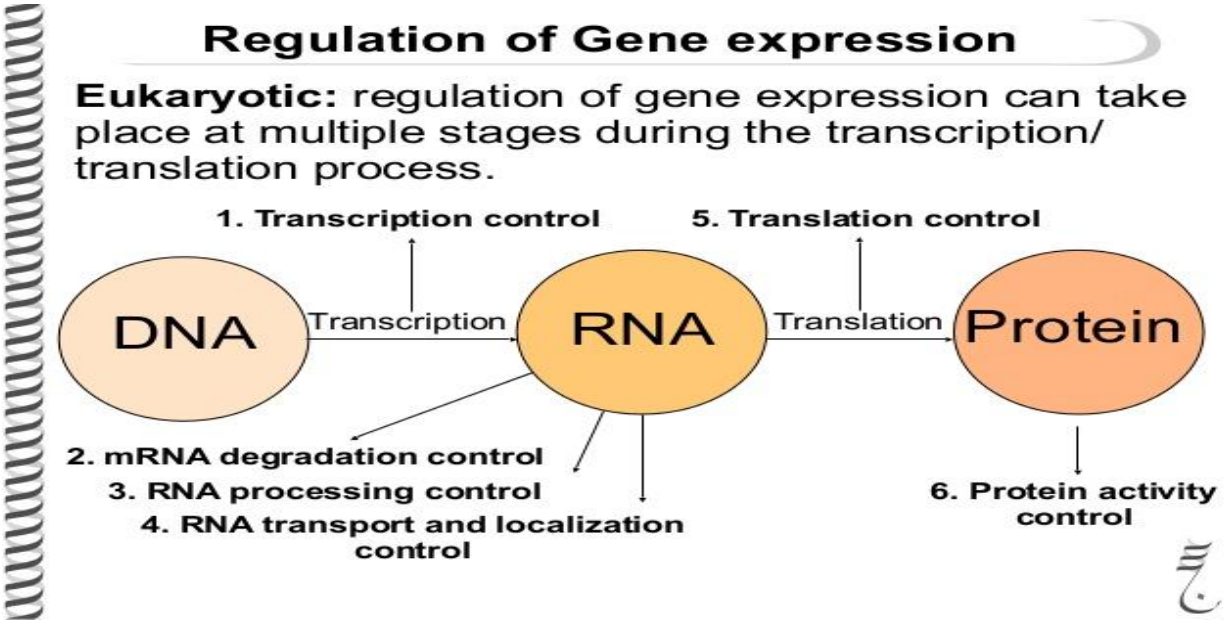
وجد ان ثقوب الغشاء النووي يمتلك ديناميكية تحد من حركة وسرعة انتقال mRNA

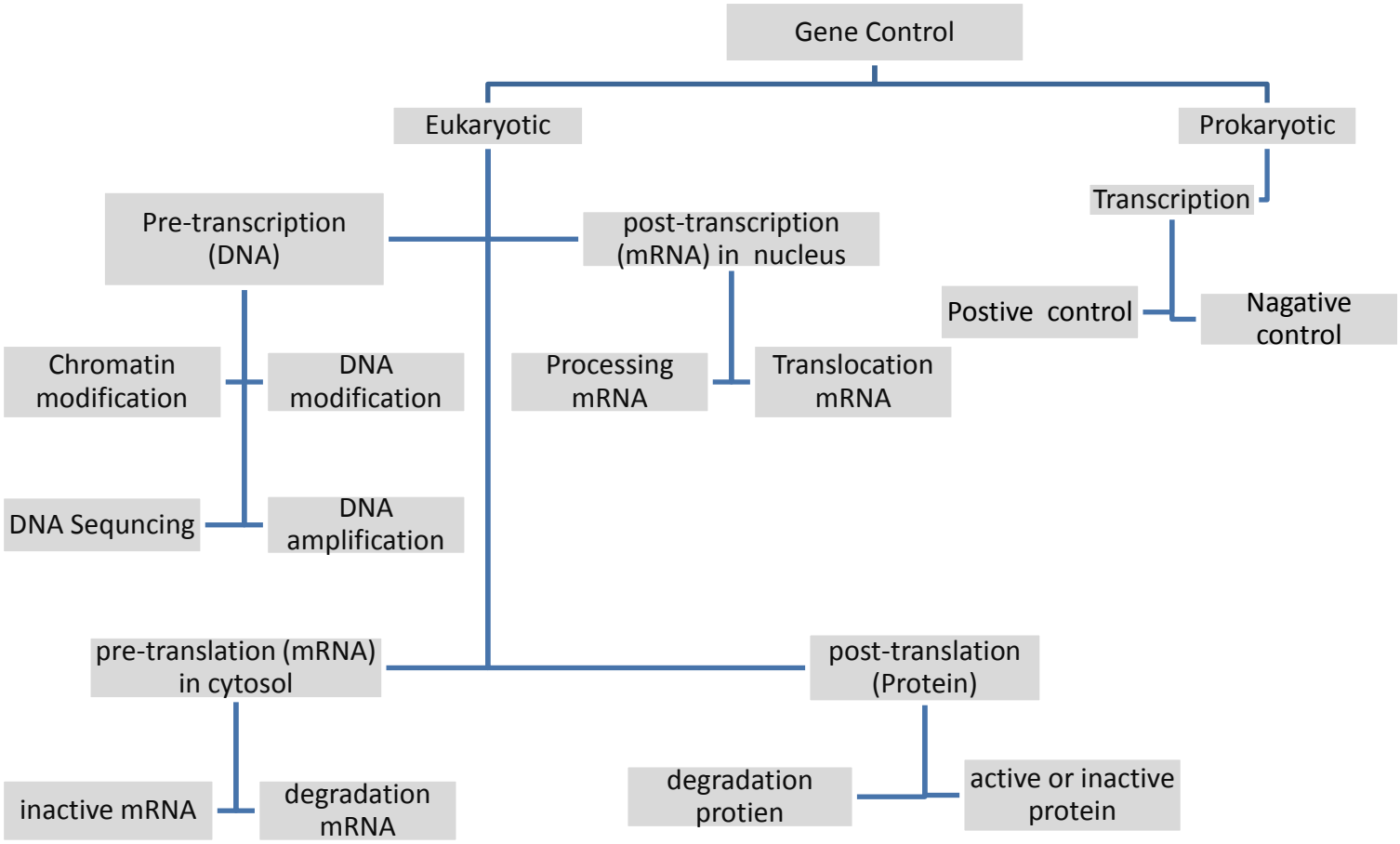
ثالثا: قبل عملية الترجمة Pre translation: (في السايتوبلازم)

1- منع ارتباط الرايبوسومات الوحدة الكبيرة مع الصغيرة.
2- منع تكوين معقد الابتداء mRNA مع الرايبوسومات
3- طول عمر الـmRNA : يهضم بانزيمات التحلل Ribonuclease

رابعا: بعد عملية الترجمة Post translation: (في السايتوبلازم)

1- تنشيط البروتين Protein activation: تتعرض بعض البروتينات الى تحويرات تحولها من نشطة الى خاملة او بالعكس بالتحوير الشكلي وارتباطها مع المجاميع مثل الفوسفات.
2- تحلل البروتين Protein Degradation:





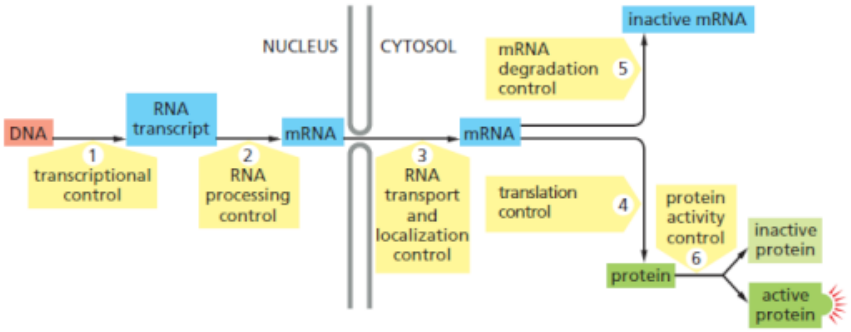


Figure 7–5 Six steps at which eukaryotic gene expression can be controlled. Controls that operate at steps 1 through 5 are discussed in this chapter. Step 6, the regulation of protein activity, occurs largely through covalent post-translational modifications including phosphorylation, acetylation, and ubiquitylation (see Table 3–3, p. 165). Step 6 was introduced in Chapter 3 and is subsequently discussed in many chapters throughout the book.