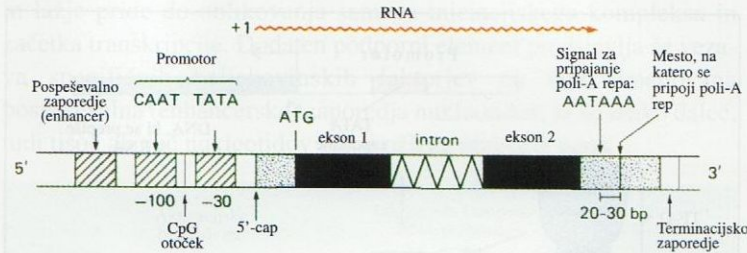


Kako se izražajo geni pri višjih organizmih



Za razliko od prokariotskih organizmov so pri evkariontih geni, katerih število je bistveno višje, razporejeni po več kromosomih in so med seboj ločeni s sorazmerno velikimi dolžinami nekodirajočih nukleotidnih zaporedij; to pomeni, da tukaj ni operonov in da so policistronske mRNA zelo redke ali pa jih sploh ni. Izražanje vsakega gena tako navadno nadzoruje njegov lastni promotor.



Promotorji evkariontskih genov imajo prav tako kot bakterijski promotorji značilna, med vrstami ohranjena zaporedja, ki pa segajo mnogo dlje, v območje tudi do 200 nukleotidnih parov pred startnim kodonom. Značilna je velika raznolikost, saj so v promotorjih različnih genov lahko navzoča ali odsotna različna ohranjena zaporedja. Na položaju 25 do 30 nukleotidov pred mestom začetka sinteze RNA (+1) je pogosto zaporedje TATAAAA (to ustreza področju Pribnowega zaporedja pri prokariotih), ki se imenuje tudi TATA zaporedje (angl. TATA box), poznani pa sta tudi zaporedji GGGCGG (angl. GC box) ali GCCAAT (angl. CAAT box). Za nekatere promotorje pa so značilna daljša, 20-50 nukleotidov dolga območja ponavljajočega se nukleotidnega para CG, tako imenovani CpG otočki, ker »plavajo« v »morju« nukleotidnega zaporedja z manj nukleotidov G in C.

Pred promotorji so največkrat tudi aktivatorska zaporedja (angl. Upstream Activator Sequences, UAS) in tako imenovana pospeševalna (angl. enhancers) in zaviralna zaporedja (angl. silencers), ki se lahko nahajajo tudi zelo daleč, tisoč ali več nukleotidnih parov pred genom ali za njim. Vsa omenjena regulacijska zaporedja zunaj strukturnega dela gena, vključno s promotorjem, imenujemo cis-delujoči elementi nadzora, saj se nahajajo ob genu, za katerega odgovarjajo, medtem ko so trans-delujoči elementi nadzora beljakovine, ki jih kodirajo drugi geni, ki se često nahajajo tudi na drugih kromosomih; trans elementi prepoznajo cis področja določenega gena, se vežejo in s tem sodelujejo pri uravnavanju izražanja tega gena.

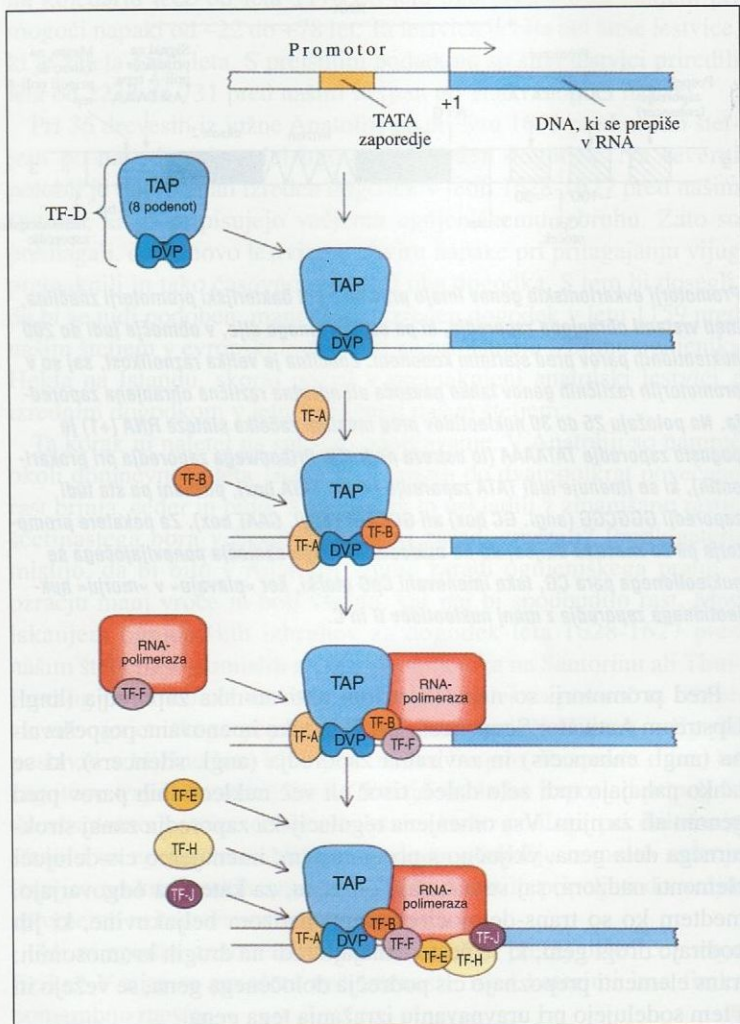
Radovan Komel

Genomi evkariontov so mnogo večji od genomov prokariotov in zgradba genov je bolj zapletena, kar velja tako za strukturni del kot tudi za regulacijska področja. Zato kromatin pred samim začetkom izražanja genov v območju, kjer bo do prepisovanja prišlo, doživi strukturne spremembe, katerih posledica je, da se DNA tam »razgali« in »izpostavi«. To omogoči, da se ob genske promotorje in nanje najprej vežejo številne aktivacijske beljakovine in transkripcijski faktorji in šele takšne, na ta način nastale kompleksne strukture prepozna RNA-polimeraza, da se lahko veže v promotorska območja. Transkripcija in translacija sta pri evkariontih fizično ločena procesa, saj mRNA nastaja v celičnem jedru, takoj zatem doživi obsežne strukturne spremembe in nato zapusti jedro, da se lahko v citoplazmi veže na ribosome in tam izvrši svoje poslanstvo kot matrica za sintezo določene beljakovine.

Dogodki, ki jih skupaj opišemo kot začetek prepisovanja gena (iniciacija transkripcije) se zvrstijo nekako takole: V izpostavljeno promotorsko območje in sicer na zaporedje TATA se najprej vežejo vsaj trije začetni splošni transkripcijski faktorji (TF-A, TF-B in TF-D), od katerih je vsak posamezen sestavljen še iz večjih beljakovinskih podenot. Najprej se na TATA veže TF-D in sicer svojo »na DNA-vezujočo se podenoto« (DVP). S tem se izpostavi njegov preostali del (na sliki označen kot TAP, saj je sestavljen iz najmanj osmih beljakovinskih podenot (TAP, »transkripcijo aktivirajočih podenot«), ki so se z vezavo TF-D na DNA preoblikovale tako, da se na nastali kompleks TF-D/DNA lahko eden za drugim vežejo še TF-A in TF-B. Nastane oblika, ki jo prepozna RNA-polimeraza, vendar le v primeru, da se je pred tem nanjo vezal četrti transkripcijski faktor, TF-F, in jo s tem preoblikoval tako, da lahko prepozna strukturo oziroma obliko prediniciacijskega kompleksa TF-D/TF-A/TF-B/DNA. To pa še ne zadošča za začetek transkripcije! Da bi lahko nastal popoln iniciacijski kompleks, se morajo vezati še nadaljni trije transkripcijski faktorji (TF-E, TF-H in TF-J) in to v omenjenem vrstnem redu, saj vezava vsakega faktorja preoblikuje kompleks tako, da ga lahko prepozna naslednji in se veže nanj. Eden od zadnjih transkripcijskih faktorjev, TF-H, ima helikazno aktivnost, kar pomeni, da lahko uporabi energijo hidrolize ATP za odvijanje in ločevanje obeh verlg dvojne vijačnice DNA na začetnem položaju prepisovanja DNA v mRNA. Ta transkripcijski faktor lahko tudi (s prenosom fosfatne skupine iz ATP) fosforilira eno od podenot same RNA-polimeraze, kar omogoči njeno sprostitvev iz iniciacijskega kompleksa in pomikanje po DNA med procesom transkripcije. Če upoštevamo vse beljakovinske podenote transkripcijskih faktorjev in same RNA-polimeraze, vsebuje zrel iniciacijski kompleks najmanj 40 različnih beljakovin. (po Lodish & al.: *Molecular Cell Biology*, Sci. Am. Books, 1995).

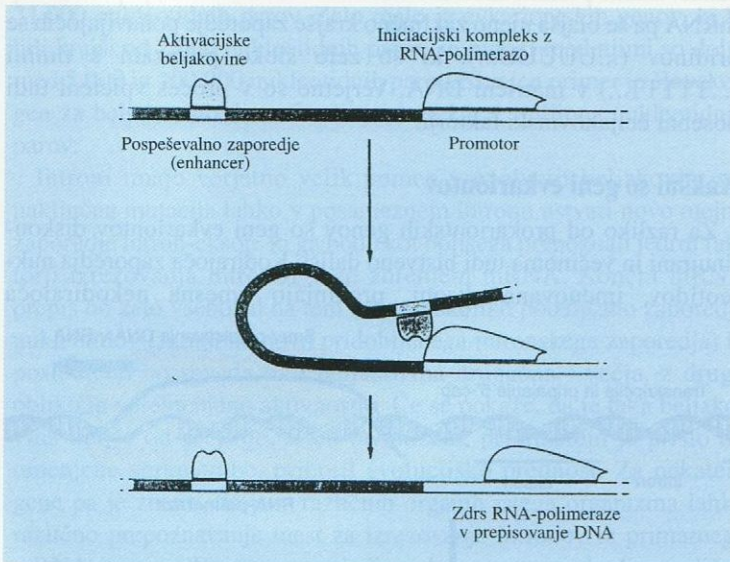
Kako se prepisujejo geni evkariontov

Pred začetkom prepisovanja genov pride do sprememb v strukturi kromatina, ki jih danes še ne razumemo prav dobro. Pravimo, da kromatin izgubi na gostoti, da se »dekondenzira«. To po vsej verjetnosti povzročijo različne bolj ali manj specifične aktivacijske beljakovine, ki prepoznajo oblike določenih območij v kromatinu, kamor se vežejo in s samo vezavo ali pa s svojo encimsko aktivnostjo povzročijo strukturne spremembe. Otoki CpG, ki se nahajajo v promotorskih območjih genov in so njihovi citozini (C) navadno zasedeni z metilnimi skupinami, so v transkripcijsko aktivnem kromatinu slabše metilirani, nekatere histonske beljakovine pa doživijo začasne strukturne spremembe (se acetilirajo, metilirajo ali fosforilirajo) ali pa se celo porazgubijo. To ima za posledico, da se začasno porušijo ali razrahljajo oktamerne strukture nukleosomov in da se DNA nekako »razgali« oziroma »izpostavi« različnim dodatnim beljakovinam,



tako imenovanim transkripcijskim in drugim regulacijskim faktorjem. Omenjene beljakovine s svojo obliko prepoznajo specifična zaporedja nukleotidov oziroma iz njih izvirajoče oblike v promotorjih, pospeševalcih in ostalih cis zaporedjih, ki uravnavajo izražanje (prepisanje) določenega gena. Če smo pri prokariotih spoznali, da je že sama vezava take beljakovine (kot npr. represorske beljakovine) dovolj, da vpliva na izražanje gena (v navedenem primeru je represor ovira za RNA-polimerazo), pa pri evkariotih v večini primerov to še ne zadostuje: ko se neka regulacijska beljakovina veže na DNA, to povzroči spremembo v njeni lastni strukturi, tako da se na drugi strani izpostavi njen del (ali več njenih delov), ki lahko veže (vežejo) še druge, dodatne regulacijske beljakovine.

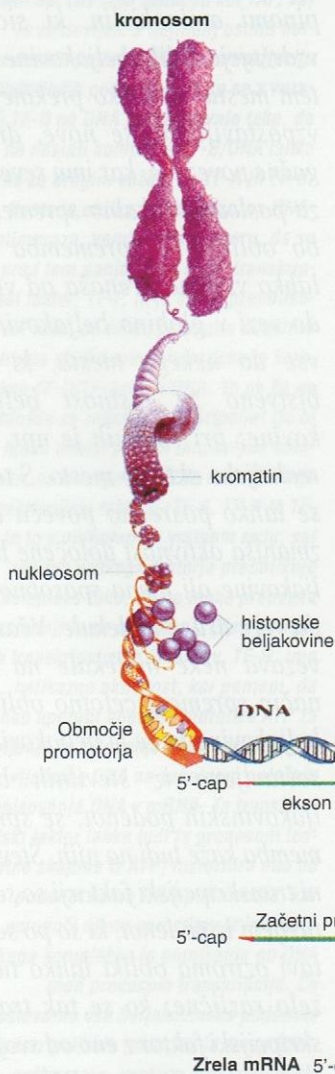
Drugi transkripcijski, v tem primeru aktivacijski faktorji (aktivatorji), se na podoben način vežejo na aktivatorska zaporedja, ki so na samem začetku promotorja, kot npr. na zaporedje CAAT. S svojo vezavo vplivajo na strukturo celotnega promotorja, tako da še hitreje in lažje pride do oblikovanja samega iniciacijskega kompleksa in začetka transkripcije. Dodaten podporni element predstavlja še vezava specifičnih beljakovinskih faktorjev na tako imenovana pospeševalna (enhancerska) zaporedja nukleotidov, ki so lahko daleč, tudi tisoč ali več nukleotidov zunaj ožjega območja gena.



Ko se na pospeševalno zaporedje veže specifična beljakovina ali skupina beljakovin, nastane med DNA in njimi kompleks, ki ima veliko afiniteto do RNA-polimeraze v oddaljenem iniciacijskem kompleksu. Zato pride do medsebojne povezave, ki ima za posledico upogibanje razmeroma dolgega odseka DNA pred promotorjem. S tem se spremenijo celotne strukturne razmere v okolici in to pospeši prehod RNA-polimeraze iz začetnega, še »mirovalnega«
iniciacijskega kompleksa v »startni«
kompleks in v začetek prepisovanja DNA v mRNA. Nekatera pospeševalna zaporedja se lahko nahajajo tudi za genom in na podoben način delujejo nazaj, v obratno smer; v tem primeru morda prispevajo k »rahljanju«
DNA v območju gena in s tem pospešujejo hitrost transkripcije.

Regulacijske beljakovine naj-večkrat delujejo po principu alosterije. Ko se na specifično mesto na površini beljakovine veže neka molekula, ki se strukturno in po afiniteti prilega temu mestu, bo ob vezavi na beljakovini prišlo do majhnih lokalnih sprememb: nekatere šibke vezi med kemijskimi skupinami aminokislin, ki sicer vzdržujejo obliko beljakovine na tem mestu, se lahko prekinajo, vzpostavijo pa se nove, drugačne povezave, kar ima seveda za posledico lokalno spremembo oblike. Ta sprememba se lahko verižno prenaša od vezi do vezi v globino beljakovine, vse do nekega mesta, ki je bistveno za lastnost beljakovine; pri encimih je npr. to reakcijsko aktivno mesto. S tem se lahko posredno poveča ali zmanjša aktivnost določene beljakovine ali njena sposobnost, da veže druge molekule. Včasih vezava neke molekule na ta način spremeni celotno obliko beljakovine in če je beljakovina sestavljena iz številnih beljakovinskih podenot, se sprememba kaže tudi na njih. Številni transkripcijski faktorji so sestavljeni iz podenot, ki so po sestavi oziroma obliki lahko tudi zelo različne; ko se tak transkripcijski faktor z eno od svojih podenot veže na DNA, to alosterično vpliva na preoblikovanje ostalih podenot: nekatere

pridobijo afiniteto za vezavo drugih, dodatnih transkripcijskih faktorjev (kar strukturno in oblikovno dograjuje iniciacijski transkripcijski kompleks), nekatere pa pridobijo določeno encimsko aktivnost, kot npr. zmožnost hidrolize ATP (kar daje kemijsko energijo za proces transkripcije).



DNA v evkariontski celici je zgoščena tako, da se navija okoli zrn, sestavljenih iz osmih beljakovinskih podenot, imenovanih histoni. Po 146 nukleotidnih parov DNA se ovije okoli vsakega histonskega skupka in nastane struktura, imenovana nukleosom; med posameznimi nukleosomi ostane razdalja 54 nukleotidnih parov DNA. Z dodatnimi beljakovinami se nadalje zgosti v kromatinsko vlakno, ki se pred delitvijo celice strukturno preuredi v obliko kromosoma. Spoznali smo, da specifični aktivacijski faktorji pred prepisovanjem genov »dekondenzirajo« kromatin, kar pomeni, da razrahljajo ali celo podrejo strukturo nukleosomov v območjih genskih promotorjev in s tem omogočijo vezavo številnih regulacijskih in transkripcijskih faktorjev in same RNA-polimeraze ter nastanek iniciacijskega kompleksa. Vse pa kaže, da za sam potek transkripcije odsotnost histonskih beljakovin ni nujna in da RNA-polimeraza po iniciaciji transkripcije najde način, da se pomika po DNA okoli nukleosomov, pri tem pa ji lahko pomagajo tudi dodatni transkripcijski faktorji. Zaključek sinteze mRNA pri evkariontih še ni docela pojasnjen, po vsej verjetnosti pa so tudi tukaj, podobno kot pri prokariontih, pomembna posebna terminacijska zaporedja v genu (precej daleč, tudi več sto nukleotidov za translacijskim STOP kodonom), ki v mRNA prepisu zaradi notranjega parjenja komplementarnih nukleotidov oblikujejo strukturo zanke. Zanka prekine hibridno strukturo DNA-mRNA, popoln odcep mRNA pa še olajša njeno zaključno krajše zaporedje ponavljajočih se uridinov (...UUUU...), ki so zelo šibko povezani s timini (...TTTT...) v matrični DNA. Verjetno so v proces vpleteni tudi posebni beljakovinski faktorji.

Kakšni so geni evkariontov

Za razliko od prokariontskih genov so geni evkariontov diskontinuirani in večinoma tudi bistveno daljši. Kodirajoča zaporedja nukleotidov, imenovana eksoni, prekinjajo vmesna nekodirajoča

Začetni prepis evkariontskega gena vsebuje skupni prepis zaporedja eksonov in intronov. Njegov začetek je podobno kot pri prokariontih 15-20 nukleotidov pred začetnim kodonom za translacijo AUG, konča pa se lahko tudi več sto nukleotidov za

translacijskim STOP kodonom. Posebne, tako imenovane male jedrne RNA nato prepoznajo zaporedja nukleotidov na mejah eksonov z introni, se skupaj s specifičnimi beljakovinami vežejo nanje in jih »potegnejo skupaj«, tako da se eksoni »staknejo«, introni pa pri tem izrežejo. Nastane mRNA, ki je skupen, združen zapis vseh kodirajočih zaporedij v genu. Pred odhodom iz jedra mRNA doživi še nekaj strukturnih dopolnitev. Na 5'-konec se z nenavadno 5'-5' povezavo pripoji 7-metilgvanozin (tako spremenjen 5'-konec mRNA sedaj imenujemo z angleško besedo 5' cap), na drugem koncu pa poseben encim odreže velik del terminacijskega zaporedja, drug encim pa nato na tako preoblikovani 3'-konec doda zaporedje 20 do 250 adenilnih nukleotidov, imenovano poli-A rep. 5'-cap ima verjetno vlogo pri vezavi mRNA na ribosom, kjer se začne translacija, poli-A rep pa veže posebne beljakovine, ki zaščitijo mRNA pred prezgodnjo razgradnjo v citosolu, kamor »zrela« mRNA preko por v jedrni membrani odpotuje iz jedra, da bi na ribosomih izvršila svoje poslanstvo kot matrica za sintezo številnih kopij določene beljakovine. (sestavljeno po Lehninger & Nelson & Cox: Principles of Biochemistry, Worth Publishers, 1993).

zaporedja, imenovana introni. Eksoni so razmeroma kratki, saj večinoma ne presegajo dolžine 300 nukleotidnih parov (zapis za 100 aminokislin), medtem ko so introni bistveno daljši, tudi do več deset tisoč nukleotidnih parov. Gen za encim dihidrofolatno reduktazo je npr. sestavljen iz 6 eksonov, ki bi skupaj dali prepis 2.000 nukleotidov dolge mRNA, vendar je cel gen zaradi vmesnih intronov dolg kar 31.000 nukleotidnih parov. Zelo malo je evkariontskih genov, ki bi bili krajši od 2.000 nukleotidnih parov, in mnogi med njimi so dolgi med 5.000 in 100.000 nukleotidnih parov. Skrajen primer je človekov gen za beljakovino distrofin, ki je dolg kar 2 milijona nukleotidnih parov.

Introni imajo verjetno velik pomen v evoluciji beljakovin, saj naključna mutacija lahko v posameznem intronu ustvari novo mejno zaporedje intron-ekson, ki ga bodo kot boljšega prepoznali jedrni faktorji izrezovanja intronov med zorenjem mRNA. Končni mRNA prepis bo zato vseboval na tem mestu nekoliko podaljšano zaporedje nukleotidov (zaradi na novo pridobljenega intronskega zaporedja) in posledično bo seveda tudi beljakovina drugačna - večja, z drugo obliko in spremenjeno aktivnostjo. Če se pokaže, da je taka beljakovina boljša od prejšnje, si bo organizem, pri katerem je prišlo do omenjene spremembe, priboril evolucijsko prednost. Za nekatere gene pa je znano, da je v različnih organih istega organizma lahko različno prepoznavanje mest za izrezovanje intronov iz primarnega mRNA prepisa. To ima za posledico, da en sam gen kodira različne beljakovinske različice, z lastnostmi, ki so tkivno specifične.

Kdo da ukaz za izražanje določenih genov

Da začne prepis »pravega gena« mora RNA-polimeraza med tisočimi zelo podobnimi promotorji prepoznati »pravega«. Prav udeležba specifičnih aktivatorskih, transkripcijskih in pospeševalnih beljakovin omogoča to izredno natančnost.

Geni so uravnani tako, da ob pravem času zagotavljajo celici

Za razliko od prokariontov, ki poznajo eno samo RNA-polimerazo, imajo evkarionti kar tri različne encime.

RNA-polimeraza I je odgovorna za prepisovanje genov, ki nosijo zapis za ribosomske RNA.

RNA-polimeraza II prepisuje gene, ki nosijo zapis za beljakovine; njeni prepisi so obveščevalne, mRNA.

RNA-polimeraza III pa v glavnem prepisuje gene, ki nosijo zapis za transportne, tRNA. Omenjeni trije encimi se razlikujejo po tem, da se vežejo na različne vrste promotorjev, različne pa so tudi v »uporabi« različnih transkripcijskih faktorjev, iniciaciji transkripcije in njenem poteku. V tem sestavku opisujemo delovanje RNA-polimeraze II, saj velika večina genov v evkariontskih celicah pomeni zapis za strukturne in aktivne beljakovine.

LITERATURA:

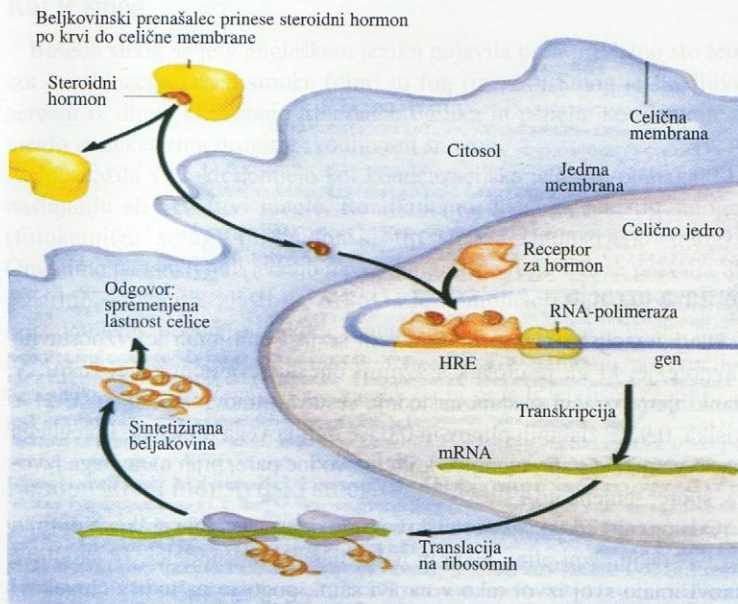
- Beebe, T. & J.Burke, 1990: Gene Structure and Transcription. IRL Press, Oxford.
- Komel, R., 1997: Gensko inženirstvo - naravoslovni, etični in pravni vidiki. Proteus 1/60: 8-21.
- Komel, R., 1997: Kako se izražajo geni. Proteus 4/60: 160-166.
- Lehninger, A.L. & D.L.Nelson & M.M.Cox, 1993: Principles of Biochemistry, 2nd edition. Worth Publishers, N.Y.
- Lewin, B., 1994: Genes V. Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo.
- Watson, J.D. & Hopkins N.H. & Roberts J.W. & Steitz J.A. & Weiner A.M., 1987: Molecular Biology of the Gene, 4th edition, The Benjamin/Cummings Publish.Comp., Inc., Menlo Park, CA.

Slovarček manj znanih izrazov

- ACETILIRANJE** - kemijska reakcija, pri kateri se na organsko molekulo pripoji acetilna skupina (-COCH₃).
- AKTIVATOR** - molekula, navadno beljakovinska, ki z vezavo na promotor ali v njegovo neposredno bližino pospeši hitrost transkripcije.
- ALOSTERILNA** - pojav, ko interakcija na enem delu beljakovinske molekule vpliva na aktivnost drugega, bolj oddaljenega dela.
- ATP** - adenozin 5'-trifosfat, prenašalec kemijske energije med reakcijami (procesii), pri katerih se energija sprošča, in reakcijami (procesii), pri katerih se energija porablja. Je donor fosfatne skupine: ta se lahko veže na razne akceptorske molekule, ki s tem postanejo aktivirane za nadaljnje kemijske pretvorbe.
- ATP AZA** - encim, ki hidrolizira ATP v ADP in fosfat; hidroliza ATP je navadno sklopljena z neko reakcijo, ki porablja energijo.
- CIS-DELUJOČI ELEMENTI** - strukture, ki vplivajo na lastnosti v isti molekuli ali v istem območju; primer je promotor, ki nadzoruje aktivnost »svoje« gena.
- EKSON** - vsak del evkariotskega gena, ki je prepisan v zrelo mRNA.
- ENHANCER** - pospeševalec, zaporedje nukleotidov v DNA, ki vpliva na izražanje bližnjega gena. Ker lahko deluje v obe smeri, je lahko pred genom ali za njim in je od njega včasih oddaljen tudi tisoč nukleotidov ali več.
- FOSFORILIRANJE** - kemijska reakcija, pri kateri se na organsko molekulo pripoji fosfatna skupina (HPO₄²⁻).
- HISTONI** - beljakovine, ki se povezujejo z evkariotsko DNA v nukleosome, bazične podelne kromatina.
- HIŠNI GENI** - konstitutivni geni, ki se stalno prepisujejo v večini celic organizma; njihovi beljakovinski produkti so potrebni za vzdrževanje vseh celičnih tipov.
- INTRON** - vsak del evkariotskega gena, ki se sicer skupaj z eksoni prepíše v mRNA, vendar se nato iz nje med njenim zorenjem v celičnem jedru izreže.
- KONSTITUTIVNI GENI** - geni, ki se stalno prepisujejo pod vplivom RNA-polimeraze, vendar brez dodatnega uravnavanja.
- METILIRANJE** - kemijska reakcija, pri kateri se na organsko molekulo pripoji metilna skupina (-CH₃).
- MUTACIJA** - vsaka sprememba v nukleotidnem zaporedju genomske DNA. Pri točkastih mutacijah lahko pride do zamenjave določenega nukleotida (posledica je spre-

potrebne količine določenih beljakovin. Nekatere beljakovine, kot so npr. encimi osnovnih reakcij presnove, večina celic potrebuje ves čas. Geni, ki nosijo zapis zanje, so tako imenovani »hišni geni« in njihovo delovanje ni posebno uravnavano, kar pomeni, da se stalno (konstitutivno) in s konstantno hitrostjo prepisujejo v ustrezne mRNA, te pa prevajajo v odgovarjajoče beljakovine. Številne pa so tudi beljakovine, katerih količina v celici lahko zaradi vpliva določenih molekularskih signalov hitro naraste ali pade. V prejšnjem sestavku (glej Proteus 4/60:160-166) smo spoznali, da pri prokariotih že navzočnost neke hranilne molekule lahko povzroči, da se bo ta molekula vezala na represorsko beljakovino in jo potegnila s promotorja. Sprostila se bo pot RNA-polimerazi, ki bo lahko prepisala gene z zapisom za encime za presnovo omenjene hranilne molekule. Pri višjih organizmih seveda stvar ni tako preprosta, saj morajo celice upoštevati, da so deli posameznega organa, ta pa del celotnega organizma; zato je izključeno neselektivno in »individualno« reagiranje na trenutno spremenjene razmere v neposredni bližini, ne da bi se pri tem upoštevali vplivi takega reagiranja na širšo skupnost, to je na celoten organizem. Organizem se koordinirano odziva na vplive iz okolice, pa tudi na notranje spremembe kot so npr. spremembe v sestavi telesnih tekočin. Ustrezno se mora odzvati na veliko število zelo različnih sporočil kot so pojav različnih hraniv, rastnih faktorjev, hormonov, prenašalcev živčnih impulzov in čutne zaznave. Vse to vpliva na uravnavanje rasti celic, lahko pomeni ukaz za rast in delitev nekaterih celic ali pa za zaustavitev njihove rasti, pri nerastočih diferenciranih celicah pa spreminjanje njihovega delovanja oziroma metabolizma. Zaradi koordinacije, natančnosti in specifičnosti odgovora na posamezna sporočila se signali predajajo postopoma, preko številnih posredovalnih molekul, preden dosežejo končni cilj, ta pa je lahko tudi gen, ki naj bi se izrazil v obliki določene beljakovine.

Primer tako posredovane aktivacije določenih genov je npr. delovanje steroidnih hormonov. Glukokortikoidi so steroidni hormoni, ki se v povečani količini sintetizirajo v skorji nadledvične žleze kot odgovor na stres. Različni stresni dejavniki kot so vročina, mraz, spreminjanje letnih časov, nenadna svetloba ali tema, poškodba, utrujenost, čustvovanje itd., močno vplivajo na nas, saj jih zaznamo z našimi čutili. Vse čutne zaznave preko osrednjega živčnega sistema sprejme hipotalamus, poseben del možganov, ki je nekakšen »računalniški center«, saj sprejete vtise integrira in prerazporedi, kot odgovor na vrsto in jakost določene zaznave pa sprosti neko količino specifičnega peptida, tako imenovanega sprostitvenega faktorja ali liberina. Ta peptid nato po posebnih krvnih žilah in živčnih vlaknih pripotuje do bližnje žleze hipofize, kjer kot specifični aktivator sproži biosintezo določene majhne beljakovine (peptida), tako imenovanega tropina (v tem primeru kortikotropina). Kortikotropin po krvnem obtoku pride do skorje nadledvične žleze. Njene celice imajo na površini posebne receptorske beljakovine, na katere se veže in s tem da signal za biosintezo nekaterih steroidnih glukokortikoidnih



Steroidni hormoni, ki jih do tarčnih tkiv po krvi prenesejo posebni beljkovinski prenašalci, lahko prosto preidejo preko celičnih membran v notranjost celic. Če je v celici receptorska beljakovina, bo lahko hormon specifično deloval na to celico, ne pa tudi na ostale, v katerih ni njegovega receptorja. Vežal se bo na receptor, kar bo alosterično vplivalo na obliko beljakovine, tako da se bo v celičnem jedru lahko povezala še z enim enakim kompleksom hormon-receptor. Tako nastali dimer pa se bo vežal na specifična aktivacijska zaporedja nukleotidov pred promotorji določenih genov, na zaporedja HRE (angl. hormone response elements), in s tem omogočil raznim transkripcijskim faktorjem in RNA-polimerazi izoblikovanje iniciacijskih kompleksov in začetek prepisovanja omenjenih genov. Končni produkti so beljakovine, ki vplivajo na metabolizem celice oziroma vseh celic določenih organov in sicer tako, da organizem pripravijo na odgovor proti stresu, ki je povzročil opisane dogodke. Tak odgovor je lahko npr. povečana biosinteza glukoze, ki jo organizem potrebuje kot vir energije za ustrezno reakcijo proti stresu. (po Lehninger & Nelson & Cox: Principles of Biochemistry, Worth Publishers, 1993).

hormonov. Na podoben način kot steroidni hormoni lahko na aktivacijo določenih genov vplivajo tudi hormoni žleze ščitnice in vitamin D₃, ostali hormoni, rastni faktorji in kemični prenašalci živčnih vzbujenj (nevrottransmitterji) pa preko specifičnih receptorjev na površini celic alosterično aktivirajo določene encime v notranjosti celic, kar ima za posledico verižno fosforiliranje nekaterih beljakovin v citosolu in s tem njihovo aktiviranje. Nekatere od teh beljakovin lahko aktivirajo tudi določene jedrne beljakovine, ki lahko nato delujejo kot genski aktivatorji oziroma transkripcijski faktorji. Prenos molekulskih signalov do aktivacije genov je danes eno od najzanimivejših področij molekularne biologije, tesno povezano s preučevanjem celičnega ciklusa in diferenciacije celic, vendar bo na številna odprta vprašanja odgovore dala šele prihodnost. ■

menjen kodon za eno aminokislino v beljakovini; lahko se ustvari tudi stop kodon, posledica je okrnjena, skrajšana beljakovina) ali pa do izpada (delecije)/vcepitve (insercije) določenega nukleotida (posledica je zamik vseh kodonskih tripletov in zato popolnoma drugačna aminokislinska sestava beljakovine).

NUKLEOTID - podedota molekule DNA oziroma RNA; sestavljen je iz sladkorja (riboze pri RNA, deoksiriboze pri DNA), fosfatne skupine in ene od štirih organskih baz (A - adenin, T - timin ali U - uracil, G - gvanin, C - citozin). Delu nukleotida iz organske baze in sladkorja (brez fosfatne skupine) pravimo nukleozid (adenozin - A, gvanozin - G, citidin - C, timidin - T; uridin - U). Nukleotidi so nukleozidi mono-, di- ali trifosfati. Včasih se v strukturah nekaterih nukleinskih kislin nahajajo tudi neobičajni, kemijsko modificirani nukleozidi, kot npr. na začetku zrele evkariontske mRNA 7-metilgvanozin, ki je gvanozin z metilno skupino na mestu 7 baze gvanina.

TRANS-DELUJOČI ELEMENTI - molekule, navadno beljakovine, ki vplivajo na izražanje nekega gena, niso pa njegovi produkti.

TRANSKRIPCijski FAKTORJI - molekule, navadno beljakovine, ki so potrebne za natančnost začetka transkripcije in za njeno hitrost, vendar niso integralni del RNA-polimeraze. So trans-delujoči elementi (faktorji).