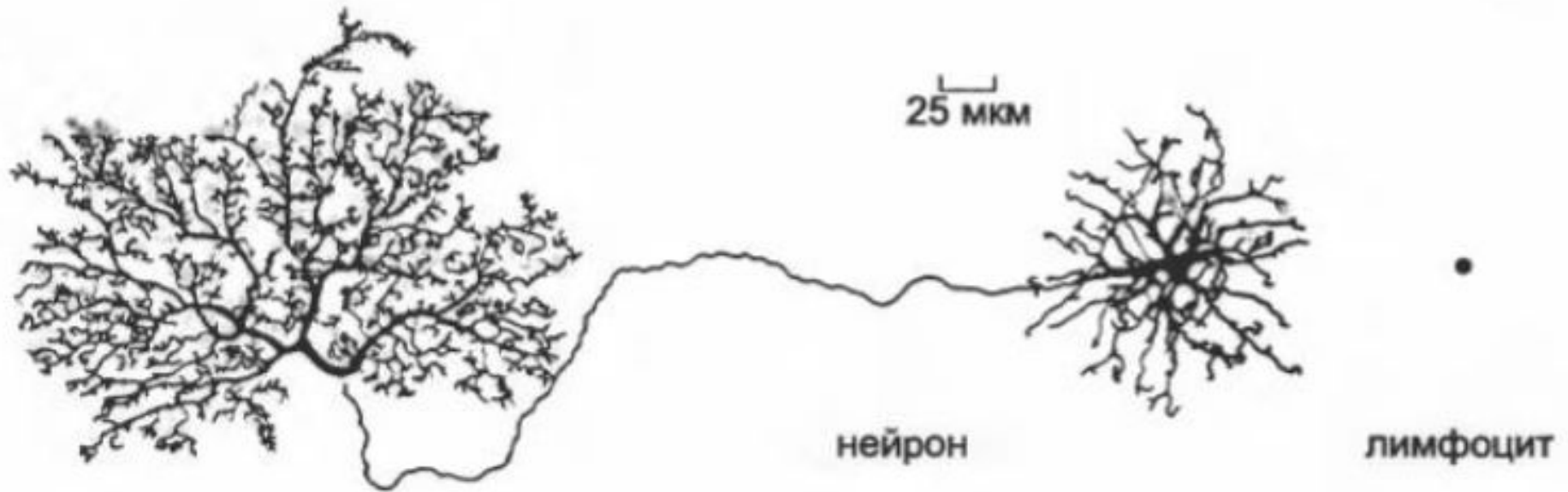


Гендік экспрессияны бақылау

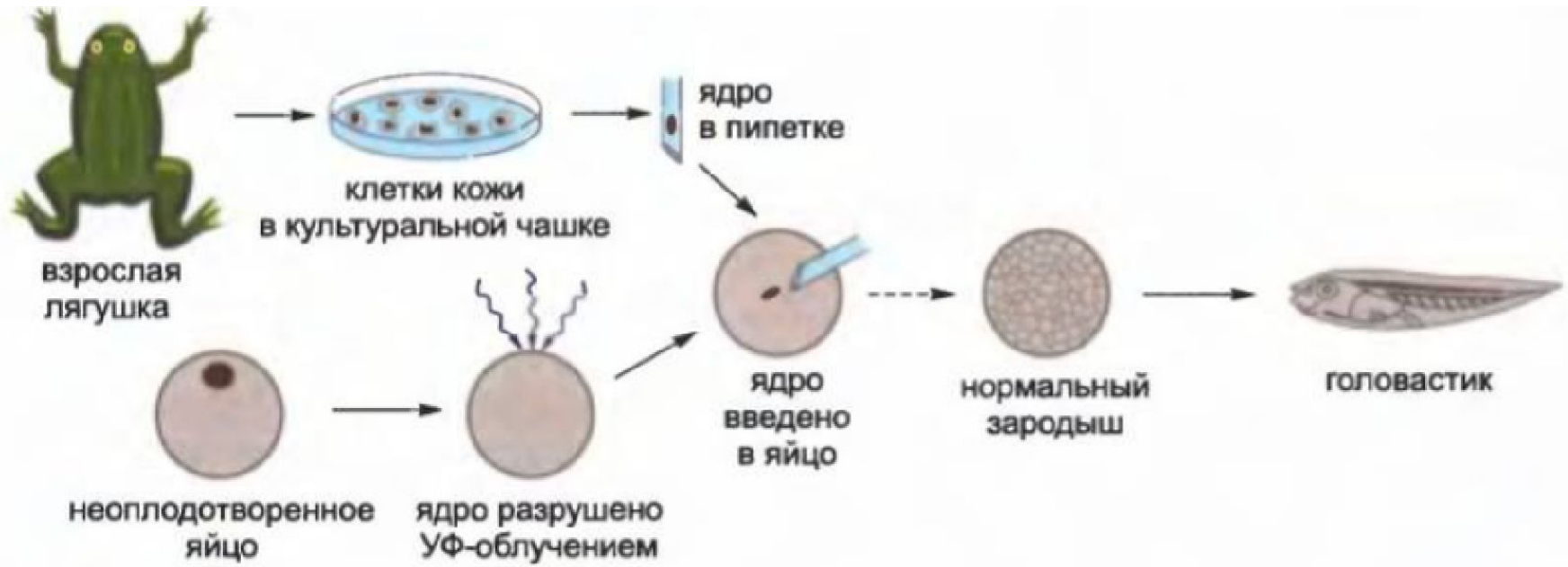


Сүтқоректілердің нейрондары мен лимфоциттері

- Жасушалардың жетілуі негізінен жасуша геномындағы нуклеотид тізбегінің өзгеруімен емес, ген экспрессиясының өзгеруімен анықталады.

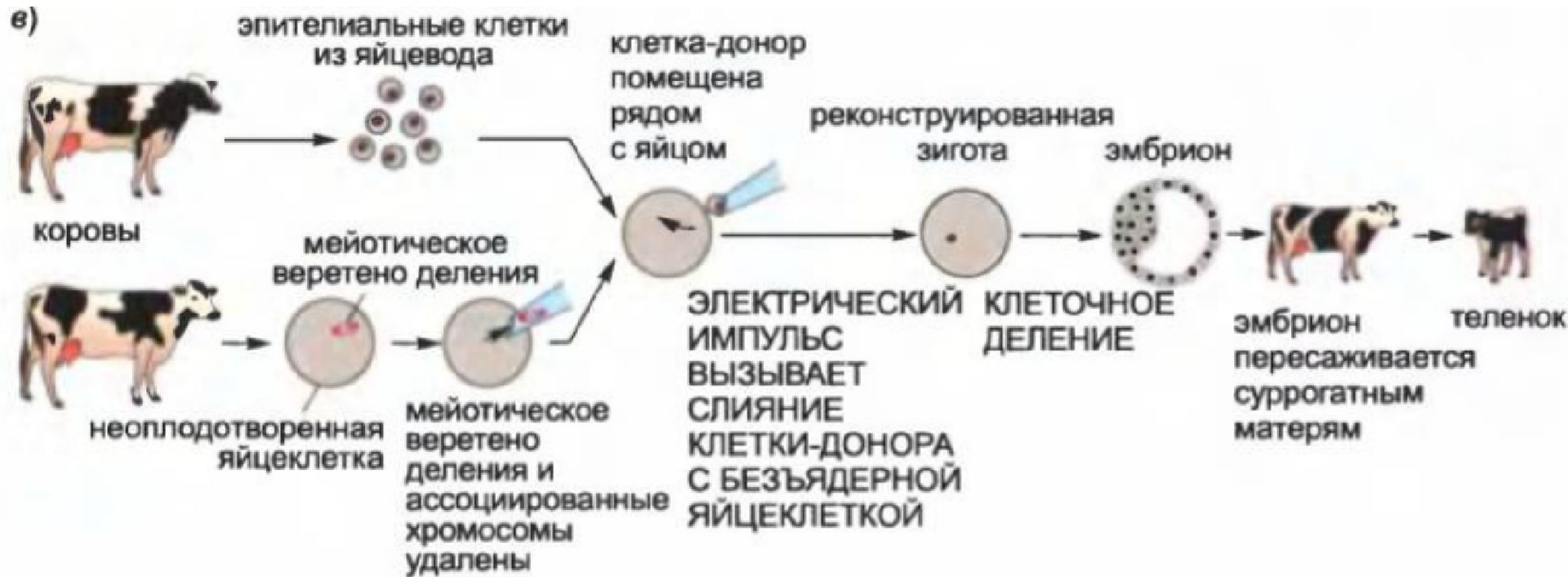
- Көпжасушалы ағзалардың жасушаларының әртүрлі типтерінің бір бірінен айырмашылықтары болады. Себебі белоктар мен РНҚ молекуласының әртүрлі жинағын синтездейді және жинақтайды.
- Егер де бақаның толықтай дифференциацияланған жасушаның ядросын ядросы жойылған ооцитке енгізсе инекцияланған «донорлық» ядро қалыпты бақашабақтың реципиенттік жұмыртқа жасушасының дамуын детерминациялайды.
- Бақашабақтың әртүрлі дифференциацияланған жасушасы бар, ол өзінің ДНҚ тізбегін бастапқы донорлық жасушадан алған болатын, осыған байланысты дифференциацияланған донорлық жасуша ДНҚ-ның маңызды тізбегін жоғалтпады деп қорытынды жасауға болады.

Дифференциацияланған жасушада тұтас ағзаның дамуына қажетті барлық генетикалық ақпараттың бар екендігін дәлелдейтін тәжірибелер





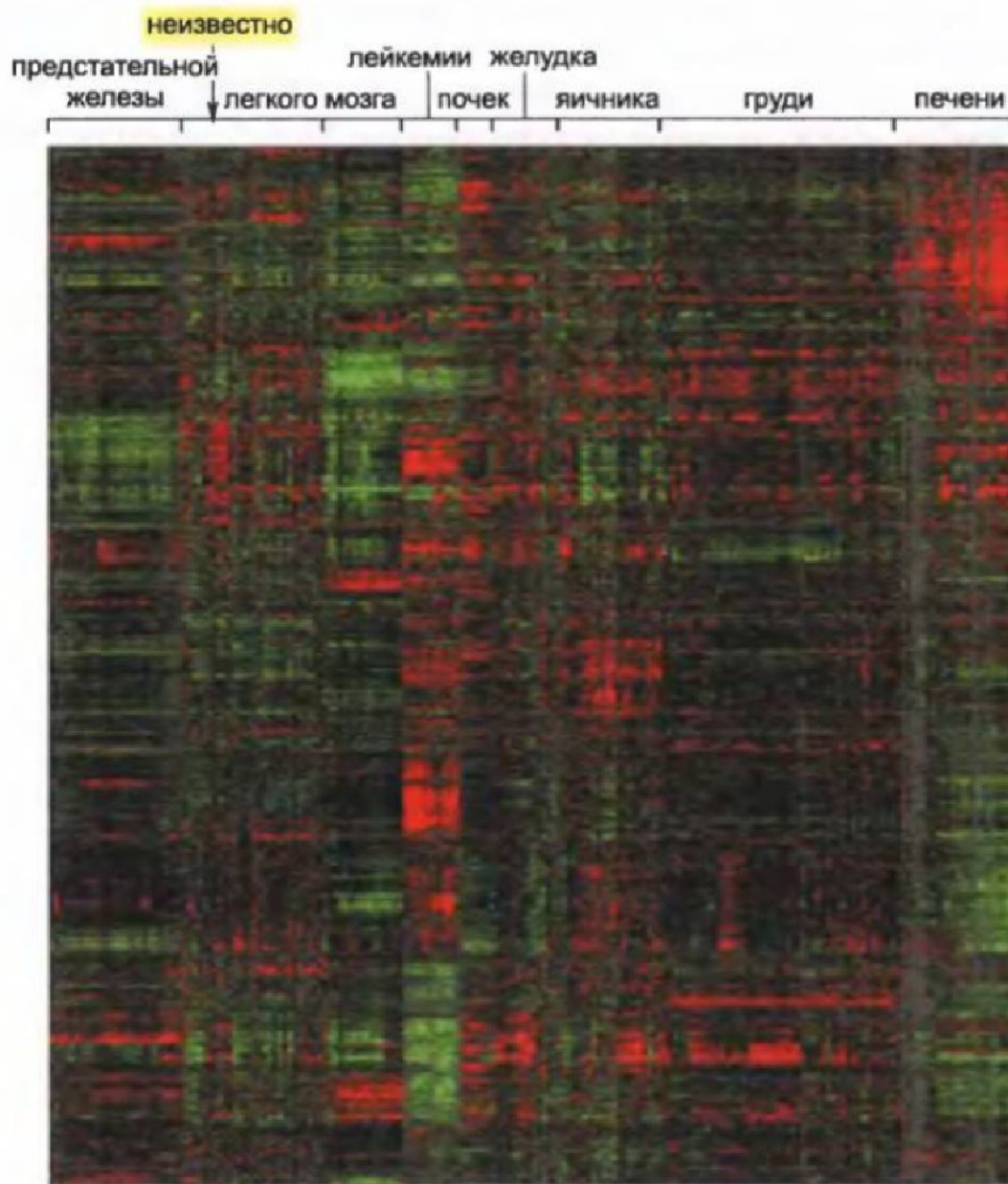
Өсімдіктің дифференциацияланған ұлпасының бөлігін жасанды ортада культивирлеген, содан кейін бұл ұлпаны жеке жасушаларға бөлген. Көптеген жағдайда осындай изоляцияланған жасушаның біреуі ересек өсімдікті регенерциялауға қабілетті болады.



Дәл осы принцип ірі қара мал, қой, ешкі, ит, тышқандар сияқты сүтқоректілерге жасалынды. Бұл жағдайда соматикалық жасушаның ядросын ядросыз жұмыртқа жасушасына енгізді және оларды суррогат анаға салған кезде реконструкцияланған зигота деп аталған жұмыртқа жасушасының кейбірі сау жануарларда дамыған.

Әртүрлі типтегі жасушаларда әртүрлі белок жинағы синтезделеді

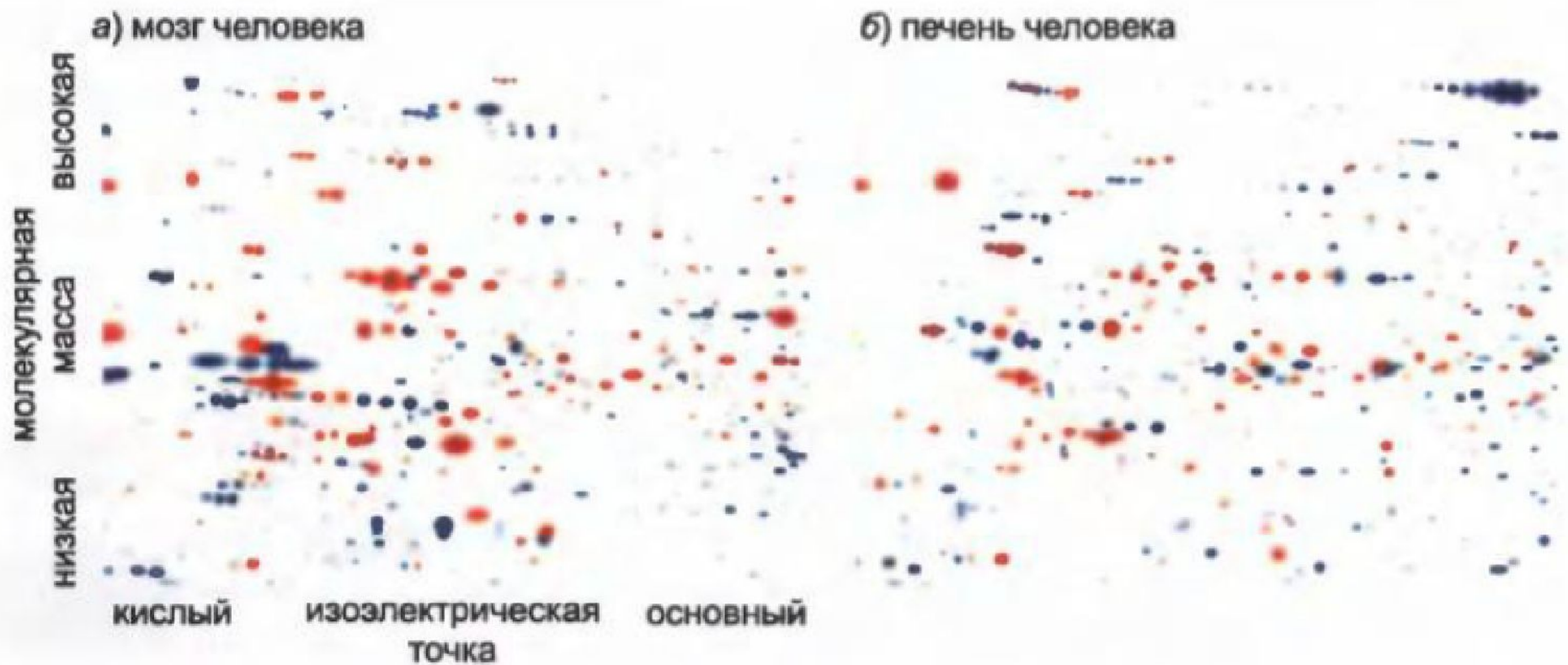
- 1. Барлық жасушаға ортақ көптеген процестер бар және сәйкесінше бір ағзаның кез келген екі жасушасының көптеген бірдей белоктары болады. Олардың арасында хромосоманың құрылымдық белоктары, РНҚ полимераза, ДНҚ репарациясының ферменттері, рибосомалық белоктар және т.б. бар.
- 2. Кейбір белоктар көп мөлшерде тек арнайы жасушалардан табылады, яғни қай жерде қызмет етеді, сол жасушалардан ғана табылады. Мысалы, гемоглобинді тек эритроциттерден ғана табуға болады.
- 3. Зерттеулерге сай көптеген әртүрлі мРНҚ адамның типтік жасушасында кез келген уақытта оның шамамен 20000-ден астамының 30-60 % экспрессияланады.
- 4. Специализацияланған жасушалар арасындағы мРНҚ экспрессиясының айырмашылықтарына қарамастан олар синтезделетін белоктар сектріндегі айырмашылықтардың тұтас кешенін де ескермейді. Мысалы, альтернативті сплайсинг бір геннен белоктың тұтас туыстығын беруі мүмкін.



Адамның ісік жасушасының әртүрлі типтерінің арасындағы мРНҚ экспрессиясы кескініндегі айырмашылықтар

Сыртқы сигналдар жасушадағы ген экспрессиясының өзгеруін тудыруы мүмкін

- Егер бауыр жасушасына глюкокортикоидты(ГК), гормон әсер ететін болса, онда бірнеше спецификалық белоктардың синтезі артады. ГКС ашығу кезінде немесе қарқынды физикалық ауырлық болған кезде қанға бөлінеді және бауырда амин қышқылынан глюкозаның түзілуінің, сонымен қата кіші молекулалардың түзілуінің көбеюіне әкелетін сигнал ретінде табылады.
- Жасушалардың басқа типтері ГКС-ға басқаша әсер етеді. Мысалы, май жасушалары тирозинаминотрансферазаның өндірілуін төмендетеді, ал кейбір жасушаның басқа түрлері ГКС-қа мүлдем әсер етпеуі мүмкін.



Спектор бойынша экспрессияланатын белоктардың екі ұлпасының айырмашылығы

Ген экспрессиясы ДНҚ-дан РНҚ-ға және белокқа дейінгі жолдағы көптеген сатыларда реттеліне алады

- 1. Осы геннің транскрипция жиілігі мен уақытын бақылау.
- 2. РНҚ-транскриптерінің сплайсингін және процессингін бақылау.
- 3. Ядродан цитозольға экспортталуға арналған пісіп жетілген мРНҚ-ны іріктеу және олардың цитозольдағы орналастырылған орындарын таңдау.
- 4. Рибосомаға трансляциялау үшін цитоплазмадағы мРНҚ-ны іріктеу.
- 5. цитоплазмадағы мРНҚ-ның белгілі бір молекуласының таңдамалы тұрақсыздануы.
- 6. Белоктың спецификалық молекуласының олар синтезделгеннен кейін селективті белсенуі, әсерсізденуі, деградациясы немесе оқшаулануы.

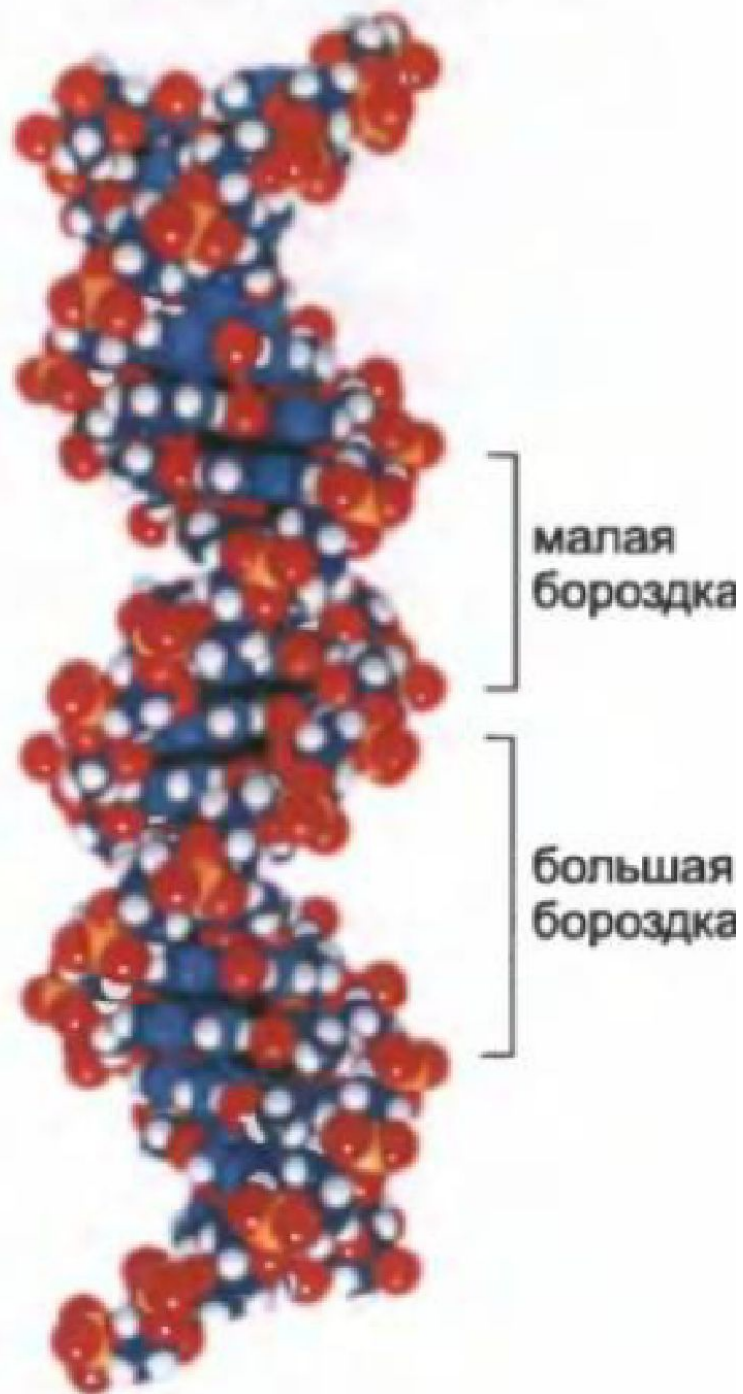


Эукариот генінің экспрессиясын бақылаудың алты деңгейі

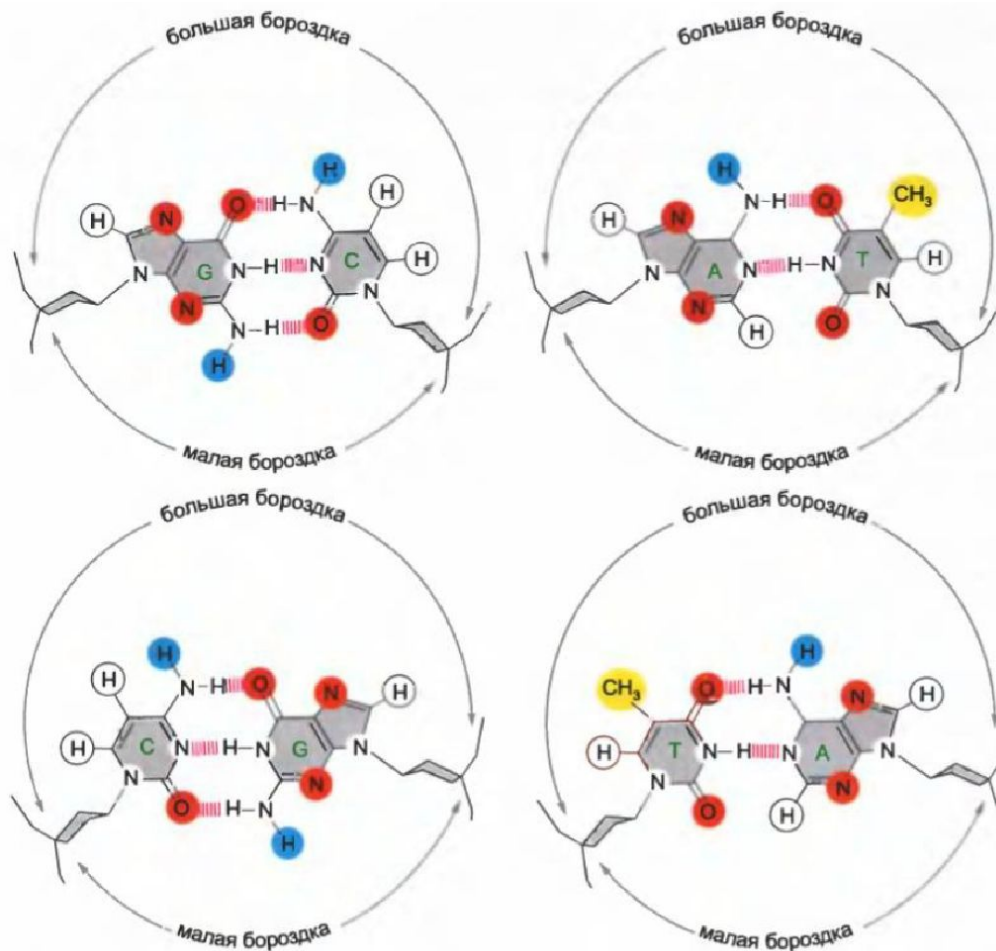
Ген транскрипциясының реттелуі мыналардың есебінен жүзеге асады

- 1) Белгілі бір тізбектің ДНҚ-сының қысқаучастоктарының есебінен;
- 2) осы ДНҚ-мен байланысатын және оны танитын реттегіш белоктардың есебінен.

- Ген экспрессиясын реттеуші белоктар спецификалық нуклеотидтік тізбектерді тануы тиіс.
- ДНҚ-ның бір тізбегін басқасынан айыру үшін қос спиральдың ішіндегі негіз жұптарының арасындағы сутегі байланысына белоктар тікелей шығуы мүмкін деп басында болжанған болатын.
- Алайда қазіргі кезде қос спиральдың сыртқы жағы ДНҚ тізбегі туралы ақпаратқа ие екендігі белгілі, бұл ДНҚ тізбегін реттегіш белоктар қос спиральды үзбей ақ тани алады.
- Негіздердің әр жұбының сыртқы бөлігі сутегі байланысының акцепторлары мен донорларына тән сүретті көрсете отырып, сонымен қатар кіші және үлкен жырашықтардағы белоктарды танитын гидрофобтық участоктарды көрсете отырып қос спиральдың бетінде орналасқан.

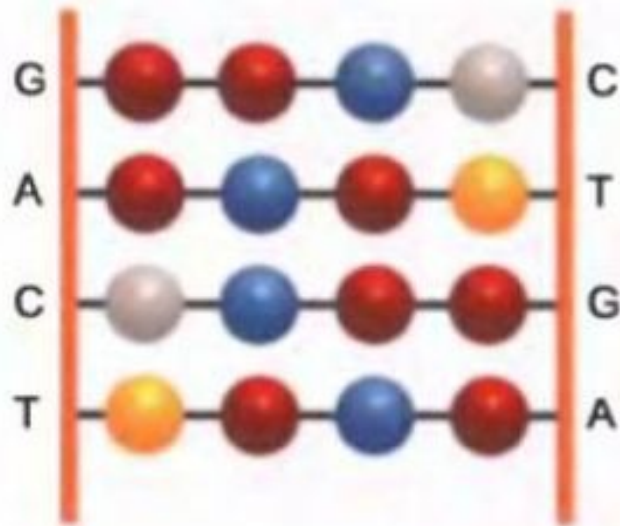


ДНҚ-ның қос спиралі

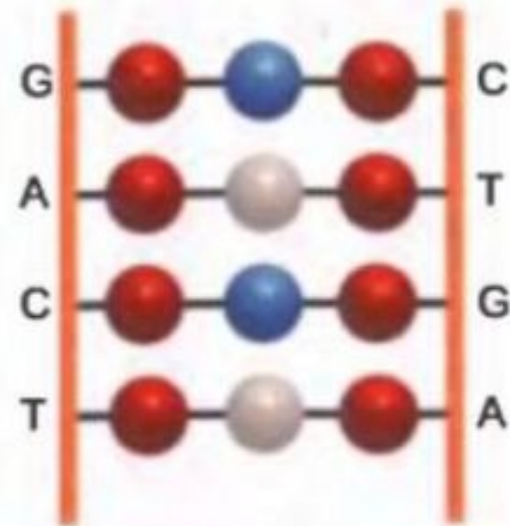


**ДНҚ-дағы негіздердің әртүрлі жұптары
ішкі жағы бойынша-қос спиральдың үзілуінсіз қалай танылуы мүмкін**

большая бороздка



малая бороздка



ОБОЗНАЧЕНИЯ:

- акцептор водородной связи
- донор водородной связи
- атом водорода
- метильная группа

ДНҚ-ны тану коды

- Реттеуші белок ДНҚ-ның спецификалық тізбегін таниды, себебі белок беткейі белгілі бір дәрежеде қос спиральдың осы аймағының беткейінің спецификалық белгілеріне тән комплементарлық қасиетке ие.
- Көптеген жағыдайда белок ДНҚ-мен бірге сутегі байланысын, иондық байланыс, сонымен қатар гидрофобтық байланыс сияқты байланыс түрлерін түзеді.
- Әрбір жеке байланыс өзінше әлсіз болып келді, бірақ бірге алынған шамамен 20 байланыс жоғары спецификалық және берік байланысты түзеді.

	НАЗВАНИЕ	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ДНК ¹
Бактерия	Лас репрессор	5' AATTGTGAGCGGATAACAATT 3' TTAACAСТCGCСТАТТGTTAA
	CAP	TGTGAGTTAGCTCACT ACAСТCAATCGAGTGA
	Лямбда репрессор	TATCACCGCCAGAGGT ATAGTGGCGGTCTCCAT
Дрожжи	Gal4	CGGAGGACTGTCCTCCG GCCTCCTGACAGGAGGC
	Mata2	GATGTAATT GTACATTAA
	Gcn4	ATGACTCAT TACTGAGTA
Дрозофила	Kruppel	AACGGGTТАА TTGCCCAATT
	Bicoid	GGGATTAGA CCCTAATCT
Млекопитающие	Sp1	GGGCGG CCCGCC
	Oct1 Pou домен	ATGCAAAT TACGTTTA
	GATA1	TGATAG ACTATC
	MyoD	CAAATG GTTTAC
	p53	GGGCAAGTCT CCCGTTCAGA

Кейбір реттеуші белоктар және олар танитын ДНҚ тізбегі

Реттеуші белоктың ДНҚ-ның үлкен жырашығымен байланысуы

- Бірнеше мыңдаған транскрипция факторлары белгілі. Олардың классификациясы гомологтарының бірінші реттік және екінші реттік құрылымын негізге алады. Олардың әрқайсысында бес мағыналы код болады, біріншісі - суперклассқа, екіншісі - классқа, үшіншісі - тұқымдастыққа, ең соңғы бесіншісі- фактордың түрлік характеріне байланысты жіктелінеді.
- Барлық белгілі транскрипция факторлары негізгі полипептидтің бірінші реттік құрылымның гомологы төрт үлкен суперклассқа жіктелінеді:
 - 1) аминқышқылдары негізіне бай, Доменді факторлар, (284 фактор);
 - 2) Zn^{2+} - ионымен құрылымданған, ДНҚ-мен байланысушы домендер факторлар (148 фактор);
 - 3) «спираль- бұрылыс-спираль» типті домендерді қамтыған факторлар (369 фактор);
 - 4) кіші ДНҚ мен байланысты қалыптастыратын, β -scaffold типті доменді жинақтаған факторлар (156 факторлар).
- Бұдан басқа, құрылымдық ерекшелігі жағынан жоғарда айтылғандардың бірінеде жатпайтын 39 факторды суперкласс 0 деп атаймыз.

Транскрипция факторының классификациясы

Транскрипция факторы	Сипаттамасы
<p>1 суперкласы: негізгі домені бар фактор</p> <p>1.1 класы : лейциндік ілгек типіндегі доменге ие факторлар</p>	<p>Негізгі аминқышқылдық қалдық қа бай полипептидтік тізбектің ДНҚ-байланыстырушы участогына лейциндік ілгек типіндегі домен жалғасады, онда әрбір жетінші аминқышқылдық қалдық болып Leu табылады. Бұл домен фактордың ДНҚ-мен байланысуына қажетті факторлардың димеризациясын қамтамасыз етеді. Leu-дің барлық бүйір қалдықтары α-спиральдың бір жағынан шығады және екі полипептидтік тізбектің әсер етуі кезінде бір бірімен түйме мен ілгек сияқты оратылып, димеризацияның спецификалығын қамтамасыз етеді. ДНҚ-мен димердің әрекеттесуі кезінде полипептидтік тізбектің басты участоктары α-спиральды конформацияға ие болады. Иілу нүктесімен ажыраған екі А және В α-спиральды участкелері ДНҚ-мен байланысқан кезде оны қайшы тәрізді қармап алады. Соған қарамастан ДНҚ спиральдың бір айналымы ішінде өзінің жырашығы арқылы полипептидтік тізбектермен байланысады. Класта 7 тұқымдас бар:1. AP-сияқты факторлар (7 тұқымдас тармағынан тұрады: Jun, Fos, Maf,NF-E2, саңырауқұлақтың AP-1 –сияқты факторлары,CRE-BP/ATF және басқа факторлар; барлығы 47 фактор);2. CREB (CREB,ATF-1, CREM, BRF-2, dCREB2, SCO1, HAC1, Pcr1; барлығы 31 фактор) ;3. C/EBP-сияқты факторлар (C/EBPα-ε, C/EBP-10; барлығы 13 фактор);4. bZIP /PAR(DBP,VBP,NIf,TEF; барлығы төрт фактор);5. өсімдіктің G-бокс байланыстырушы факторлары (бес тұқымдас тармағы: CPRF-2,EmBP-1, HBP-1a, TGA-1a, TGA-1b; барлығы 24 фактор);6. тек ZIP (SWI6,STE4; барлығы бес фактор);7. bZIP-тың басқа факторлары (Giant,OPI1). Кластағы танымал факторлардың жалпы саны 126.</p>
<p>1.2 класы: спираль-ілгек-спираль тиіндегі домені бар факторлар</p>	<p>Полипептидтік тізбектің ДНҚ-байланыстырушы участогына екі амфилатикалық α-спираль жалғасады, олар бір бірімен әртүрлі ұзындықтағы полипептидтік ілгекпен байланысады. Спираль-ілгек-спираль мотиві (HLH) факторлардың димеризациясын және ДНҚ-мен әрекеттесуін қамтамасыз етеді , ал фактор аймағы ДНҚ-белоктық әрекеттесудің спецификалығын анықтайды. Фактор димеризациясы кезінде полипептидтік тізбектің α-спиральдануы белгілі мөлшерде күшейіп, ДНҚ-мен димердің байланысуынан кейін негізгі домендер де α-спиральданады. Димерде барлық төрт HLH-домен бір біріне параллельді бағытталған. Класта 9 тұқымдас бар: 1. жаппай таралған факторлар (F A класы) (E2A, HEV/SCBP, Daughterless; барлығы 9 фактор); 2. транскрипцияның миогенді факторлары (MyoD, miogenin, Myf-5; барлығы сегіз фактор);3. Achaete-Scute (Scute, Achaete, MASH-1; барлығы тоғыз фактор); 4. Tal/Twist/Atonal/Hen (тұқымдас тармағы: лимфоидты факторлар, мезодермальды Twist- сияқты факторлар, HEN, Atonal, панкреатиттік факторлар; барлығы 27 фактор); 5. Hairy (тұқымдас тармағы, Hairy, саңырауқұлақтардың Esp реттегіштері; барлығы 12 фактор); 6. PAS-домені бар факторлар (Ahr, Arnt; барлығы 4 фактор); 7. INO (INO,INO4); 8. HLH-доменнен ғана тұратын факторлар (Emc, Id1,Olf-1; барлығы 9 фактор); 9. басқасы bHLH-факторлар (Deliah, Lc, CBF1). Кластағы танымал</p>

1.3 класы: спираль-ілемек-спираль/лейциндік ілемек қос доменінен тұратын факторлар (bHLH-ZIP)

1.4 класы: NF-1

1.5 класы: RF-X

1.6 класы: bNSH

2 суперкласы:кардинациялық орталығында цинк ионы бар ДНҚ-байланыстырғыш доменнен тұратын факторлар.

ДНҚ-байланыстырушы участок негізгі амин қышқылы қалдығына бай, оған екі амфипатиялық α спираль жалғасады, олар полипептидтік ілемекпен байланысқан, сонымен қатар лейциндік ілемек типінің домені жалғасады. HLH мотив олардың ДНҚ-мен байланысуына қажетті факторлардың димеризациясын қамтамасыз етеді. Димерлерде HLH-домендер бір біріне параллель бағытталған. Негізгі амин қышқылына бай аймақ факторлардың ДНҚ-мен әрекеттесу спецификалығын қамтамасыз етеді. Класта екі тұқымдас бар: 1. жаппай таралған bHLH-ZIP факторлары (тұқымдас тармағы: TFE3, USF, SREBP, AP-4, барлығы 16 фактор); 2. жасушалық циклды бақылаушы фактор (Myc, Mad/Max, E2F, DRTF; барлығы 26 фактор). Кластағы танымал факторлардың жалпы саны-42.

Класта NF-1 ядролық факторларының бір туыстығы бар (22 фактор)
RF-X факторы В гепатит вирусының 1 энхансерінің трансактиваторы ретінде идентификацияланған, транскрипцияның гомодимерлік және гетеродимерлік факторлар тұқымдастығының құрамына кііреді. Класс бір RF-X тұқымдастығынан тұрады, ал ол 5 тұқымдас тармағынан тұрады: RF-X1-RF-X5

Класта бір AP-2 тұқымдастығы бар (AP-2 α , AP-2 β , AP-2 γ). Тамаша факторлардың жалпы саны 7

Транскрипция факторлары

2.1 класы: Cys4»цинктік саусақ» мотивінен тұратын ядролық рецептор типінің факторлары

Сипаттамасы

Барлық факторлардың «цинктік саусақ» домені бар. Әр саусақта төрт Cys –қалдығы бар Cys-тың екінші жұбынан тұратын доменнің жартысы α спираль түзеді. Бірінші саусақтың спиралі ДНҚ—ның үлкен жырақшасымен әрекеттеседі. Класта екі тұқымдас бар. 1. стероидты гормондардың рецепторлары (тұқымдас тармағы: кортикоид рецепторлары, прогестерон, андроген, экстроген рецепторлары, барлығы 10 фактор); 2. тиреоидты гормондардың рецепторларына ұқсас факторлары (тұқымдас тармағы: ретин қышқылы рецепторы, X ретиноид рецепторы, тиреоидты гормон рецепторы, Д витаминінің рецепторы, NGFI-B, FTZ-F1, PPAR, EcR, ROR, TII/COUP, HNF-4, CFI, knirps, барлығы 69 фактор.)

Транскрипция факторы

Сипаттамасы

2.2 класы: Cys4 «цинктік саусақ» типіндегі әртүрлі доменнен тұратын факторлар.

2.3 класы: Cys2 His2 «цинктік саусақ» типіндегі әртүрлі доменнен тұратын факторлар.

Әрбір фактор молекуласы GATA-типінің «цинктік саусақ» типіндегі екі доменнен тұрады. Әр саусақ төрт Cys қалдығынан тұрады.

Класта үш тұқымдас тармағы бар: 1. GATA факторлар; 2. Trithorax; 3. басқа факторлар.

Барлығы 12 фактор.

Барлық факторда TFIIIA/Krueppel тиінің «цинктік саусақ» мотивінен тұрады. Әр саусақта екі Cys және His қалдығы бар. Кейбір жағдайда бір His қалдығы Cys қалдығымен алмастырылуы мүмкін.

Саусақтың амин қышқылды тізбегінің бірінші жартысы екі антипараллельді β қабат түзеді, ал екінші жартысы α спиральда ұйымдасқан. β қабат пен α спираль арасындағы гидрофобты байланыс Phe және Leu консервативтік қалдықтарының қатысуымен түзіледі.

Класта бес тұқымдас тармағы бар, барлығы бес фактор; 1. тұтас таралған факторлар; 2. жасушалық цикл немесе даму реттегіштері, барлығы 36 фактор; 3. саңырауқұлақтың метаболиттік реттеуіштері, барлығы 6 фактор; 4. NF- κ B сияқты ДНҚ байланыстырушы қасиетіне ие үлкен факторлар, барлығы 6 фактор; 5. вирустың реттегіштері. Класта жалпы 55 фактор бар.

Транскрипция факторлары	Сипаттамасы
<p>2.4 класы: екі Zn^{2+} ионын координациялайтын 6 Cys қалдығы бар кластерден тұратын факторлар</p>	<p>Барлық фактордың құрамында 6Cys қалдығынан тұратын кластер бар, ол екі Zn^{2+} ионын координациялайды. Бұл алты SH-тобының екеуінің әрқайсысының екі Zn^{2+} ионымен байланысатынын көрсетеді. Класта бір тұқымдас бар: саңырауқұлақтардың метаболиттік реттеуіштері, барлығы 11 фактор.</p>
<p>2.5 класы: тұрақсыз құрамның «цинктік саусақ» типінің доменінен тұратын факторлар. 3 суперкласы: спираль-бұрылыс-спираль типінің доменінен тұратын фактор.</p>	<p>Класта екі тұқымдас бар; 1. $Cx7Nx8Cx4$ «цинктік саусақ» типінің доменінен тұратын факторлар; 2. $Cx2Nx4Nx4C$ «цинктік саусақ» типінің доменінен тұратын факторлар. Класта барлығы 2 фактор бар.</p>
<p>3.1 класы: гомеодоменнен тұратын факторлар</p>	<p>Барлық фактордың полипептидтік тізбегінің құрамында үш қатарлас орналасқан α спиральды участокт бар. Спирал 3 ДНҚ-ның үлкен жырашығымен байланыс түзеді. Класта төрт тұқымдас бар. 1. тек гомеодоменнен тұратын факторлар, барлығы 158 фактор; 2. POU доменнен тұратын факторлар, барлығы 58 фактор; 3. Limаймағы бар гомеодоменнен тұратын факторлар, барлығы 15 фактор; 4. «цинктік саусақ» типінің мотивтерінен және гомеодоменінен тұратын факторлар, барлығы 4 фактор; кластағы барлық танымал факторлар саны 235.</p>
<p>3.2 класы: жұп бокстан тұратын факторлар</p>	<p>Барлық фактордың құрамында ұзындығы 130 амин қышқылынан тұратын ДНҚ-байланыстырушы домен бар. Домен үш α спиральды участоктан тұрады. класта екі тұқымдас бар: 1. жұп бокс пен гомеодоменнен тұратын факторлар, барлығы 6 фактор; 2. тек жұп бокстан тұратын факторлар, барлығы 9 фактор.</p>
<p>3.3 класы: Fork head/wiged helix типінің доменінен тұратын факторлар</p>	<p>hnf-3 тышқандарының және Fkh дрозофиласының транскрипция факторымен бірге гомология негізінде топтасқан. Домен 110 амин қышқылы қалдығынан тұрады. Олар үш α спираліне шоғырланған, үшінші α спираль ДНҚ-ның жырашығымен байланысады.</p>

3.4 класы: ыстық шок факторы

3.5 класы: Trp кластерінен тұратын факторлар

3.6 класы: TEA доменнен тұратын факторлар

4 суперкласы: ДНҚ-ның кіші жырашығымен байланысатын β Scaffold доменінен тұратын факторлар.

4.1 класы: RNR доменінен тұратын факторлар

Класта 3 тұқымдас бар: 1. дамуды реттегіштер, барлығы 11 фактор; 2. тканьспецификалық реттегіштер, барлығы 5 фактор; 3. басқа реттегіштер, барлығы 26 фактор.

Нуклеосомада ұйымдасқан ДНҚ-мен ТВР транскрипциясының негізгі факторының қатысуымен әрекеттеседі. Класта NSF бір тұқымдасы бар, барлығы 9 фактор.

Фактордың полипептидтік тізбегінің құрамында аралық триптофан қалдықтарының кластерлері бар. Кластерлер ұзындығы 12-21 қалдықтан тұратын тізбек участоктарымен бөлінген. Класта 3 тұқымдас бар: 1. Myb, 2. Ets типінің факторлары, барлығы 36 фактор; 3. интерферонмен реттелетін факторлар, барлығы 7 фактор, класта жалпы 63 фактор бар.

Полипептидтік тізбектің TEA доменінің құрамында үш α спираль бар. 1 және 2 спиральдың арасында амин қышқылының 16-18 қалдығы орналасқан, ал 2 және 3 спиральдың арасында үш-сегіз қалдық орналасқан. TEF-1 факторының көрсетілген домені ДНҚ-мен әрекеттесетіндігі анықталған. Класта бір TEa тұқымдасы бар, барлығы 4 фактор.

Rel типіндегі ДНҚ –байланыстырушы доменінің құрамында екі субдомен бар, олардың әрқайсысы бес ілгек арқылы 2β цилиндрде ұйымдасқан. N-ұшы субдоменінің бірінші ілмегі байланысу ерекшелігіне көп үлес қосады. Белок-ДНҚ байланысына полипептидтік ілмектің қатысуы фактордың әртүрлі нуклеотидтік тізбекпен байланысу мүмкіндігін қамтамасыз етеді.

Транскрипция факторлары

Сипаттамасы

4.2 класы: p53

Класта 3 тұқымдас бар: 1. Rel/ankyrin факторлар, барлығы 11 фактор; 2. тек ankyrin факторлар, барлығы 8 фактор; 3. NF-AT, 6 фактор. Кластағы фактордың жалпы саны-25.

ДНҚ байланыстырушы домен β сэндвич түрінде ұйымдасқан. Үш ілмектің N-ұшы участогы байланысудың канондық сайтында ДНҚ-ның үлкен жырашығымен байланыс түзеді. Ал ілмектің C-ұшы байланысу сайтының AT-ға бай орталығында кіші жырашықпен байланыс түзеді. Класта бір p53 тұқымдасы бар.

4.3 класы: MADS-бокстан тұратын факторлар

ДНҚ байланыстырушы домендері фактордың димеризациясын қамтамасыз етеді. Димерде екі амфипатиялық α спиральдар соленоид түзеді.

Бұл спираль үлкен және кіші жырашықпен байланыс түзеді.

Класта үш тұқымдас бар: 1. жетілуді реттегіштер, барлығы 53 фактор; 2. сыртқы сигнал респондерлері; 3. метаболизмді реттегіштер. Жалпы фактор саны-57.

Класта бір E2 тұқымдасы бар.

4.4 класы: β цилиндр және α спиральды участоктардан тұратын факторлар

4.5 класы: ТАТА-байланыстырушы белоктар

Полипептидтер үшін консервативті C-ұшы мен N-ұшы тән. Соңғысы ТАТА-бокстан тұратын PoIII және PoI III промоторларымен байланысу үшін қажет. ДНҚ-ны мономер түрінде байланыстырады. Өртүрлі TAF құрамына кіреді.

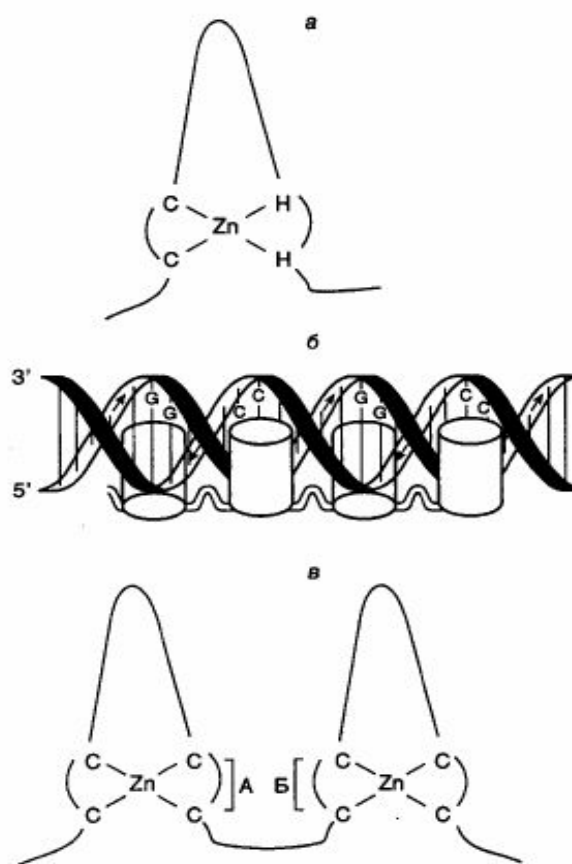
Транскрипция факторы	Сипаттамасы
4.6 класы: HMG факторы	<p>Бұл кластың белоктары хромосомалық белоктармен бірге гомологияға ие. Гомология участогы ДНҚ байланыстырушы доменнен тұрады. 3 α спиральдан тұратын L формасындағы типтік конформацияны табады.</p> <p>ДНҚ-ның кіші жырашығымен байланысу белок жағынан оның иілуін тудырады. Кешеннің жалпы топологиясы TBP-TATA бокс кешенін еске түсіреді. Класта 6 тұқымдас бар: 1. SOX, барлығы 15 фактор; 2. TCF-1, барлығы 12 фактор; 3. HMG2 сияқты факторлар, барлығы 4 фактор; 4. MATA, бір фактор; 5. HMG-бокстан тұратын факторлар, 3 фактор. Жалпы 38 фактор.</p> <p>Бір тұқымдастан тұрады: гетеромерлі CCAAT факторлар. Факторлардың жалпы саны 6.</p> <p>Бір Grainyhead тұқымдасынан тұрады. Класта 3 фактор бар.</p>
4.7 класы: гетеромерлі CCAAT факторлар	<p>Протоаминге ұқсас доменнен тұрады. 7 фактордан тұратын csd тұқымдастығынан тұрады.</p>
4.8 класы: Grainyhead	
4.9 класы: салқын шок доменінен тұратын факторлар	
4.10 класы: Runt	<p>Бұл кластың белоктары дрозифиланын Runt белогының полипептидті тізбегінің участогына тән гомологияға ие. Runt домені осы факторлардың ДНҚ-байланыстырушы доменінің бөлігі болып табылады. Ол негізі β қабаттан құралған, класта бір Runt тұқымдасы бар.</p>
О суперкласы: транскрипцияның басқа	Барлығы 15 фактор

Транскрипция факторы	Сипаттамасы
0.1 класы: мыс байланыстырушы белоктар	Ашытқылардағы металлотионеин генінің мыс-тәуелді активаторы. «Цинктік саусақ» типіндегі домендері жоқ. Класта бір тұқымдас бар: саңырауқұлақты реттеуіштер.
0.2 класы: HMGI:	Транскрипцияның басқа факторларына арналған қосымша факторлар. Олардың транскрипциялық кешенге кіруін жеңілдетеді. Класта төрт фактордан тұратын HMGI бір тұқымдасы бар. Лейциндік ілмекке ұқсас доменнен және фактордың ДНҚ-мен байланысу ерекшелігін анықтайтын доменнен тұрады. SH2 және SH3 домендерінен тұрады. Түр қалдығы бойынша фосфорланған факторлардың гомо және гетеродимеризациясы үшін қажет.
0.3 класы: STAT	Класта бір тұқымдас бар: 8 фактордан тұратын STAT.
0.4 классы: Pocket доменнен тұратын факторлар	Класта екі тұқымдас бар: 1. Rb ; 2. CBP
0.5 класы: E1A-ға ұқсас факторлар	Класта бір тұқымдас бар: E1A
0.6 класы: AP2/EREBP-ға ұқсас факторлар	Класта үш тұқымдас бар: 1. AP2 (төрт фактор бар), 2. EREBP, 3. AP2/B3

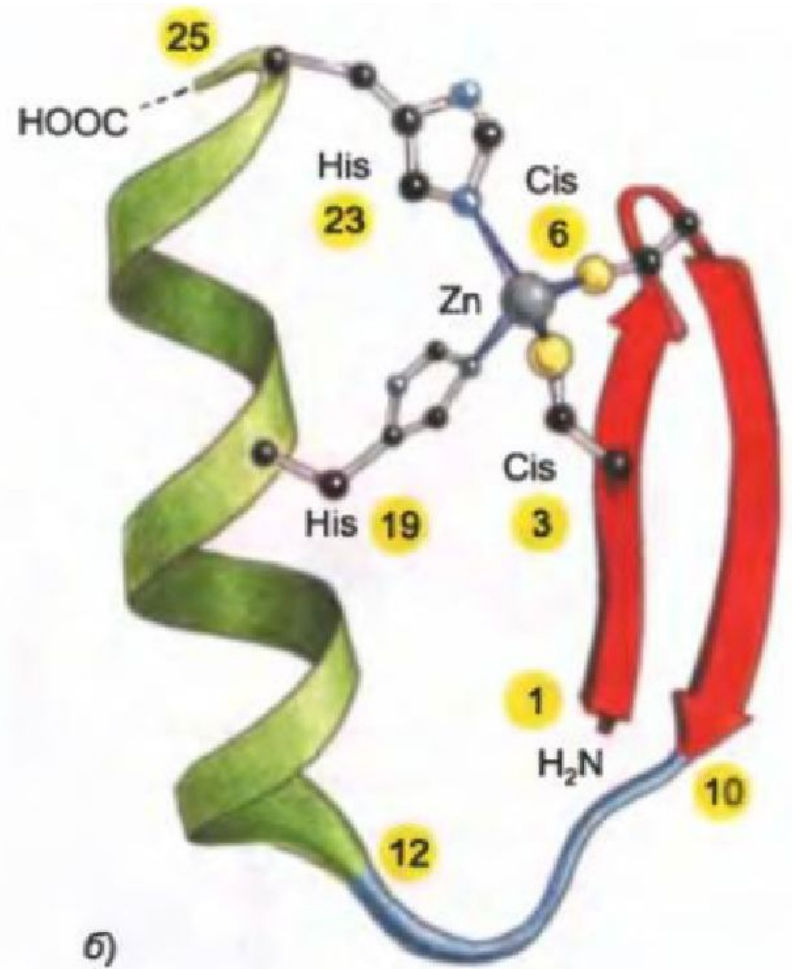
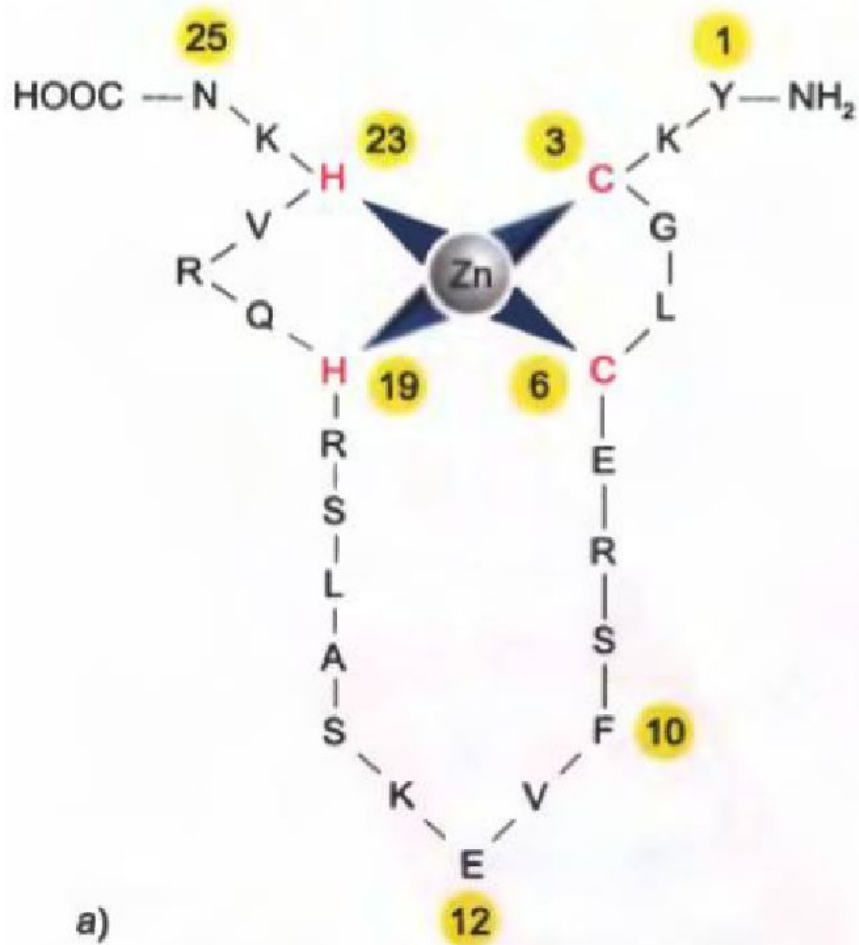
Транскрипция факторларының қызметі,
механизмі үш саты арқылы жүреді;

- ДНҚ мен байланысу,
- Транскрипция барысына әсерету,
- Транскрипциялық факторлардың өзіндік ерекшелігінің реттелуі.

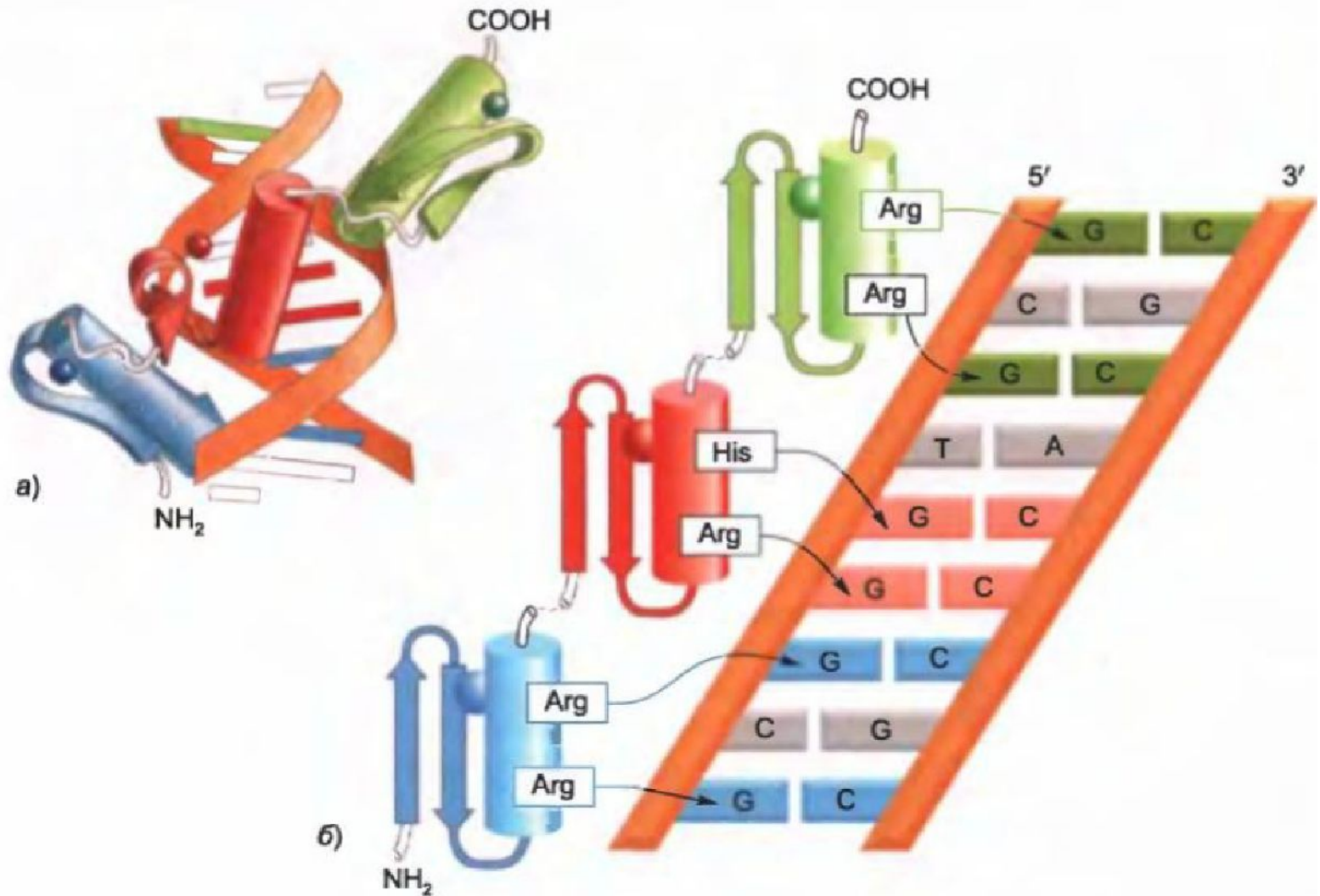
Қазіргі уақытта, транскрипция факторларын жіктеудің негізінде, олардың әртүрлі типтерінен, бәріне ортақ полипептидтік тізбектерінің бірнеше құрылымдық элементтері (домендер) табылған.



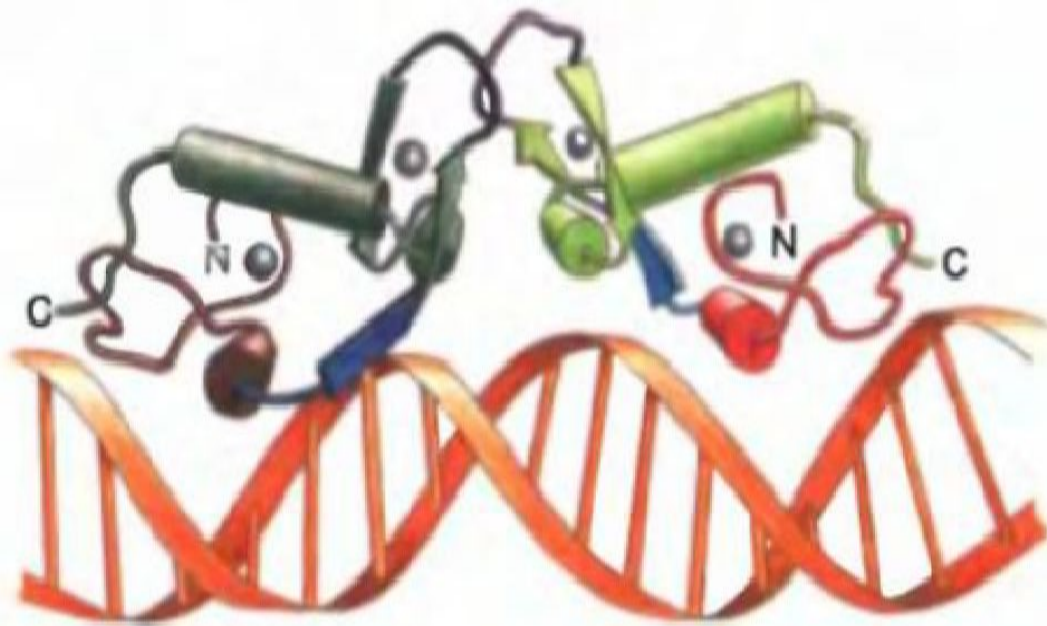
- «мыршты саусақ» деп аталатын полипептидтік домендердің құрылымдық ерекшелігі және олардың ДНҚ молекуласымен әсерлесуі
- *а* – схемасы доменнің құрылымы, құрамында Zn- (мырыш) Cys (C) және Hys (H) негіздерімен байланысқан күйде болады ;
- *б* – схемасы «мыршты саусақ» типті домендердің (цилиндір тәрізді) ДНҚ молекуласымен әрекеттесу механизмін көрсетеді. Стрелкалар ДНҚ тізбегінің 5'→3' полиарлығын көрсетеді;
- *в* – схемасы «мыршты саусақ» доменіндегі Zn-тың текқана Cys негізімен байланысқанын көрсетеді. Тік жақшамен ДНҚ молекуласындағы полиндромдық қатарды танытын бөлімі көрсетілген (А и Б).



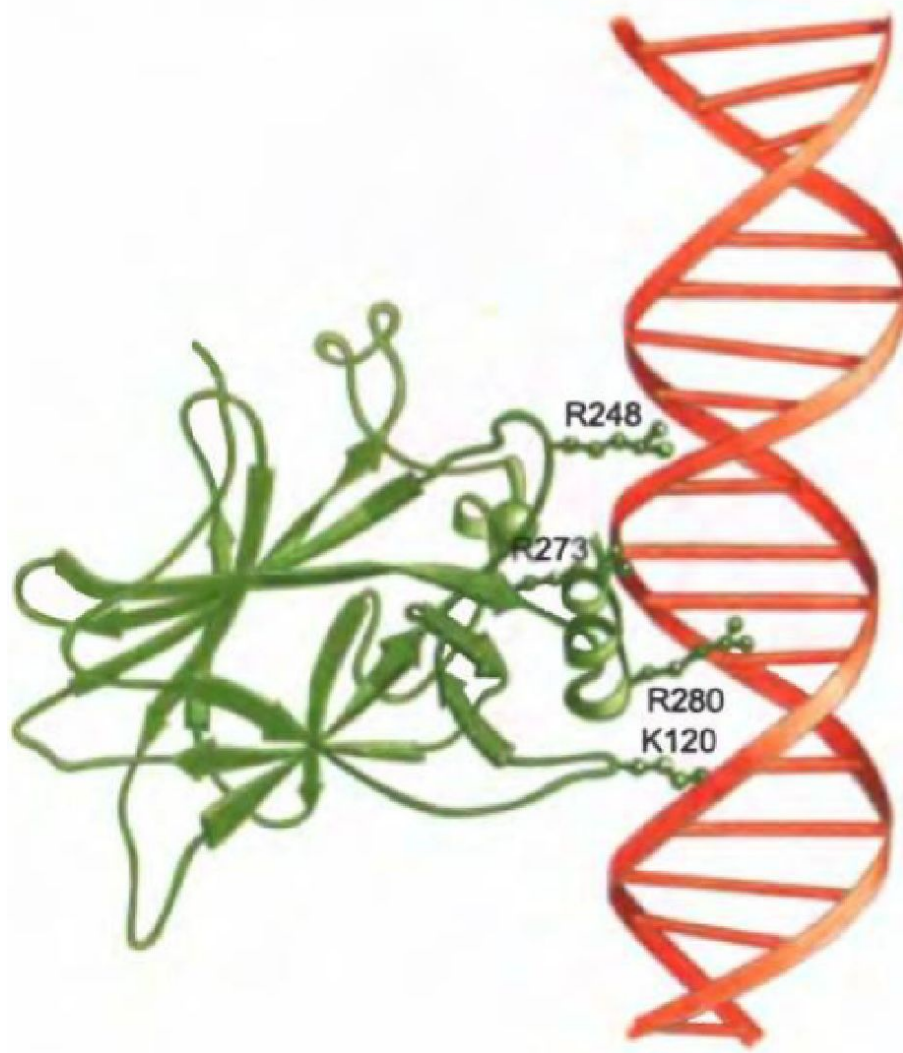
«Мырышты саусақ» типінің бірі



«Мырышты саусақтан» тұратын белоктың ДНҚ-мен байланысуы



Жасушаішілік рецептор туыстығына жататын, ДНҚ-ның спецификалық тізбегімен байланысқан «мырышты саусақ» типті доменнің димері



Р53 белогы арқылы ДНҚ-ны тану

- «мырышты саусақ» типті домендер көпеген транскрипция факторларында табылған; РНҚ-полимераза II қызметін қамтамасыз ететін, сонымен қатар **Sp1 факторында, Kruppel-белок Drosophila, саңырауқұлақ белоктар ADRI және GAL4 және аденовиру белоктары E1A.**
- Бір қызығы, *kruppel*-белогының нүктелік мутациясы әсерінен болған, бір ғана негіздің яғни, Cys-нің Ser-ге алмасуы өз кезегінде Zn²⁺ байланысын болдырмайды, бұның фенотиптік белгісі бұл фактордың бүкіл генінің делециясы түрінде байқалады. Міне бұдан, Zn²⁺ ионы байланысының бұндай факторлардың ДНҚ –мен байланысушы активтілігінде критикалық рөл ойнайтынын көрсетеді.
- Ұқсас домендер тиреоидтық немесе стероидтық рецептор туыстығының полипептидтік тізбегінде табылған, олар гормонды комплексте ядроға тасымалданып арнаулы ДНҚ қатарымен байланысады. Кейде бұндай жағдайда ДНҚ –мен байланысушы бөлімі екі саусақты қамтиды, олардың әрқайсысы төрт Cys негіздері Zn²⁺ ионы арқылы өзара байланысқан болады; оларда тағы консервативті Phe және Leu негіздері болмайды. Бұдан басқа, бұл екі саусақ элементері бұндай рецепторлардың полипептидтік тізбегінде тек бір рет кездеседі, онда мырышты саусақты кодтаушы генде бұндай элементтер 2-ден 37-ге дейін қайталануы мүмкін.

- Өртүрлі стероидтық гормондар рецепторларының ДНҚ-мен байланысушы орындарын зерттеу арқылы, олардың өзара гомологты екендігі, бірақ бірдей емес реттеуші нуклеотидтік қатардан болатыны (белгі):

- Глюкокортикоидтар/прогестерон

GGTACANNNTGTTCT

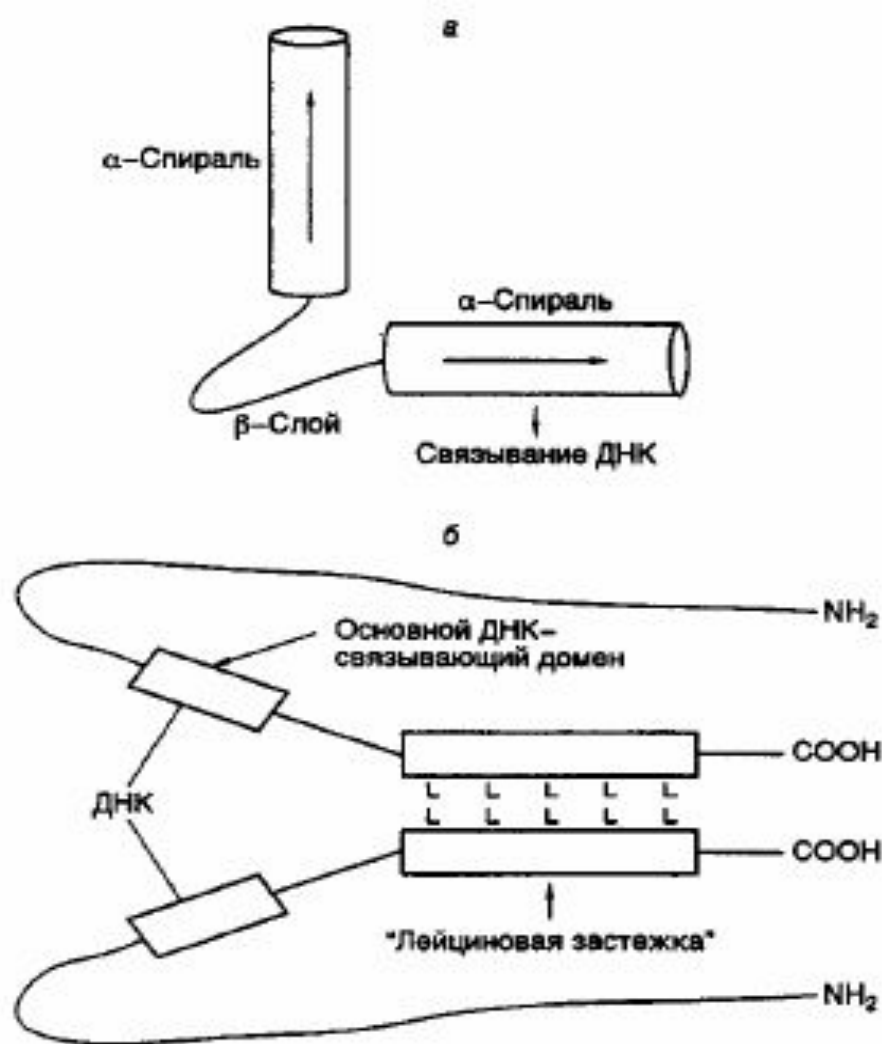
- Эстрогендер

AGGTCANNNTGACCT

- Тиреоидты гормондар /ретин қышқылы
TCAGGTCA---TGACCTGA,

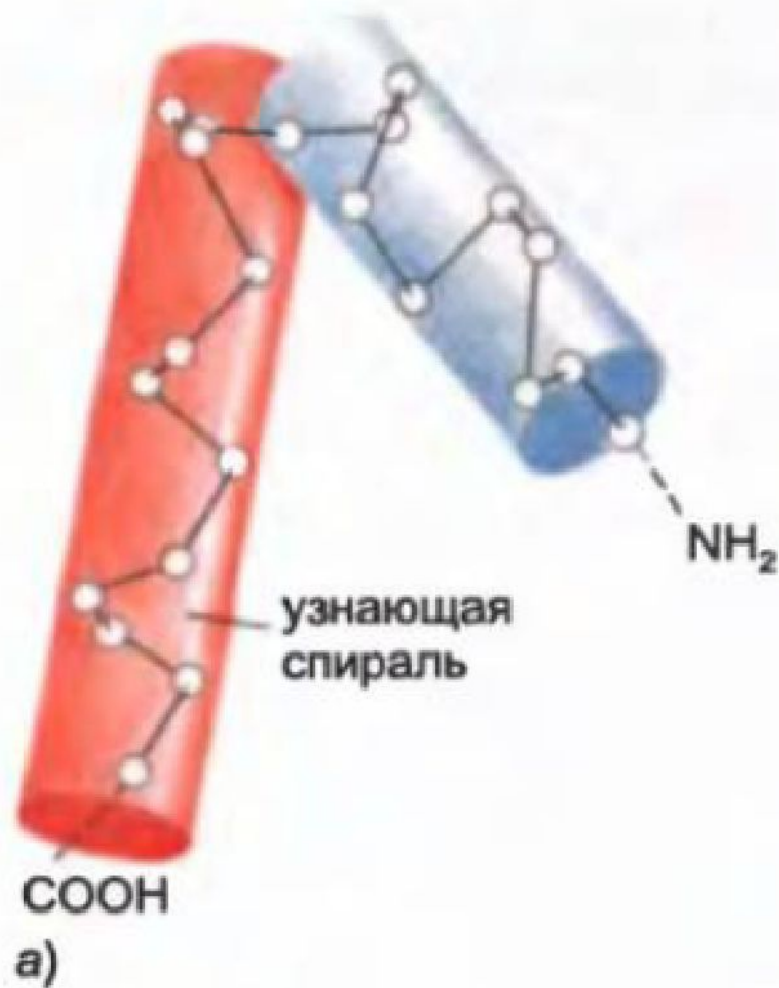
- Клюкокортикоидтар рецепторының мырышты саусағының N-соңының не бәрі екі аминқышқылының орын алмасуынан қалыптасқан (бұндай алмасу эстрогендер рецепторларының ұқсас аймағында да табылған) мутантты рецепторлар реттеуші аймақпен байланысып, эстрогендер рецепторларымен танылып, гендерді активтендіреді.
- Эстрогендердің рецепторларының екінші саусағындағы осыған ұқсас бесінші аминқышқылының алмасуы да олардың арнаулылығын өзгертеді: олар тиреоидтық гормондардың реттеуші аймағымен байланысу қабілетіне ие болады.

- “спираль-бұрылыс-спираль” мотивті транскрипция факторлары.
- ДНҚ молекуласындағы реттеуші арнаулы бөлігін танитын, басқаша пептидтік домендер, гомеотикалық (гомеозистық) гендердің белоктық өнімдері болып табылады. Олар бірінші рет дрозофилада табылған.
- Омыртқалылардың және өсімдіктердің гомеотикалық гендері олардың морфогенезінде шешуші рөл атқарады. Бұл гендер кодтайтын белоктардың полипептидтік тізбегі ұзындығы 60 аминқышқылынан тұратын жоғары консервативтік бөлімді қамтиды, бұл гомеобокс немесе омеодомен деп аталады, бұлар белоктардың ДНҚ молекуласындағы реттеуші аймақты арналы тану қабілетіне ие болады.
- Гомеодиомендердің үшінші реттік құрылымы “спирал-бұрылыс- спираль” (helix–turn–helix) түрінде болады, онда α -спиральды аймағы келесі β -құрылым арқылы, одан кейін α -спиральды құрылым қайта келу арқылы қалыптасады.

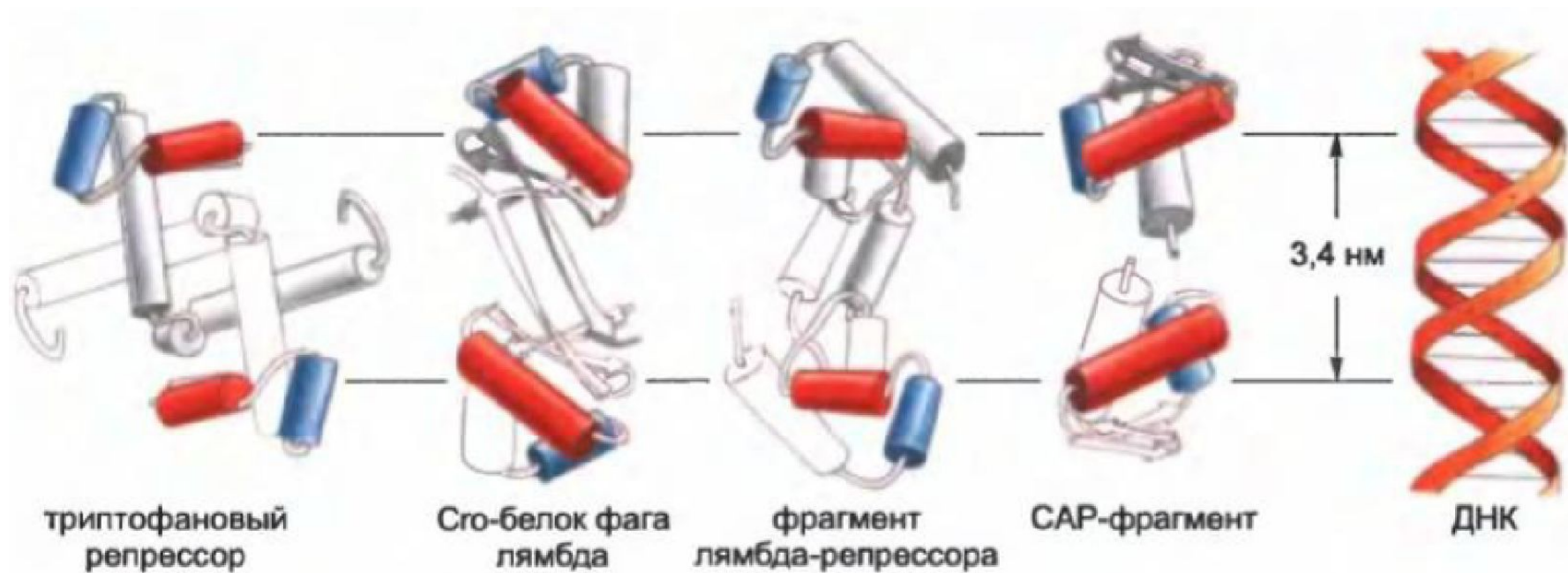


- "спираль–бұрылыс–спираль" полипептидтық домендер типі құрылымы (а) және "лейцинды ілгек" (б)
- L – қалдық Leu

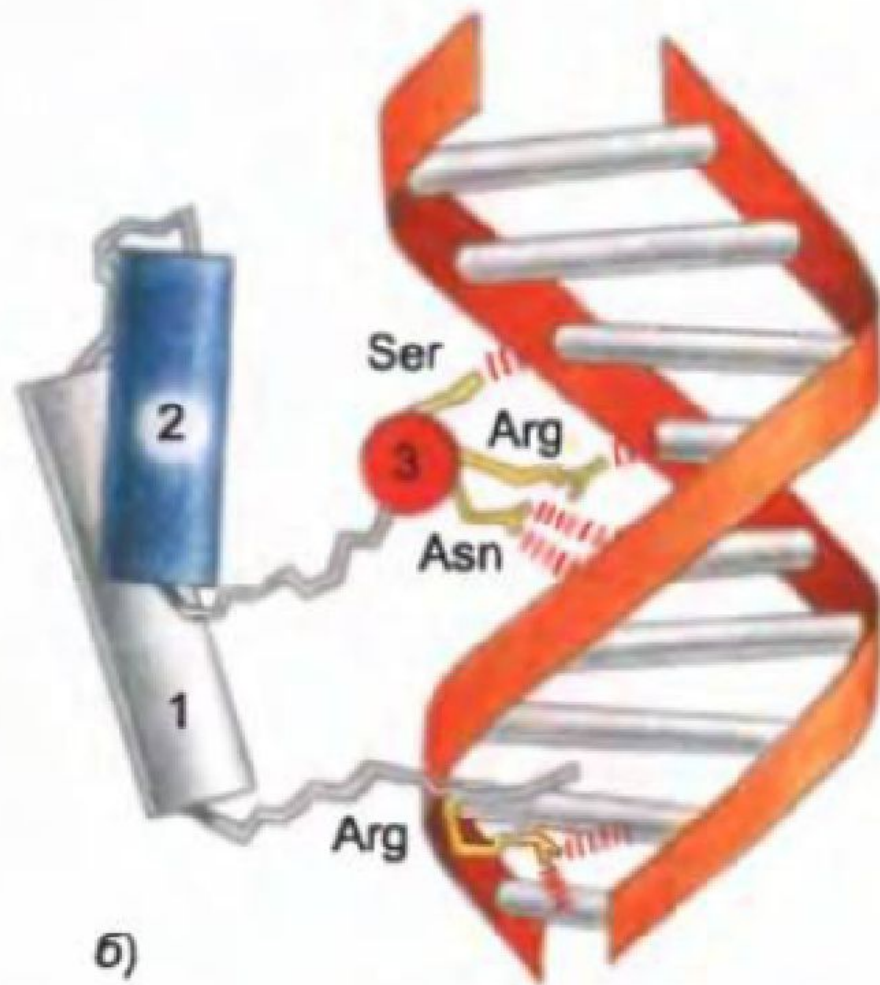
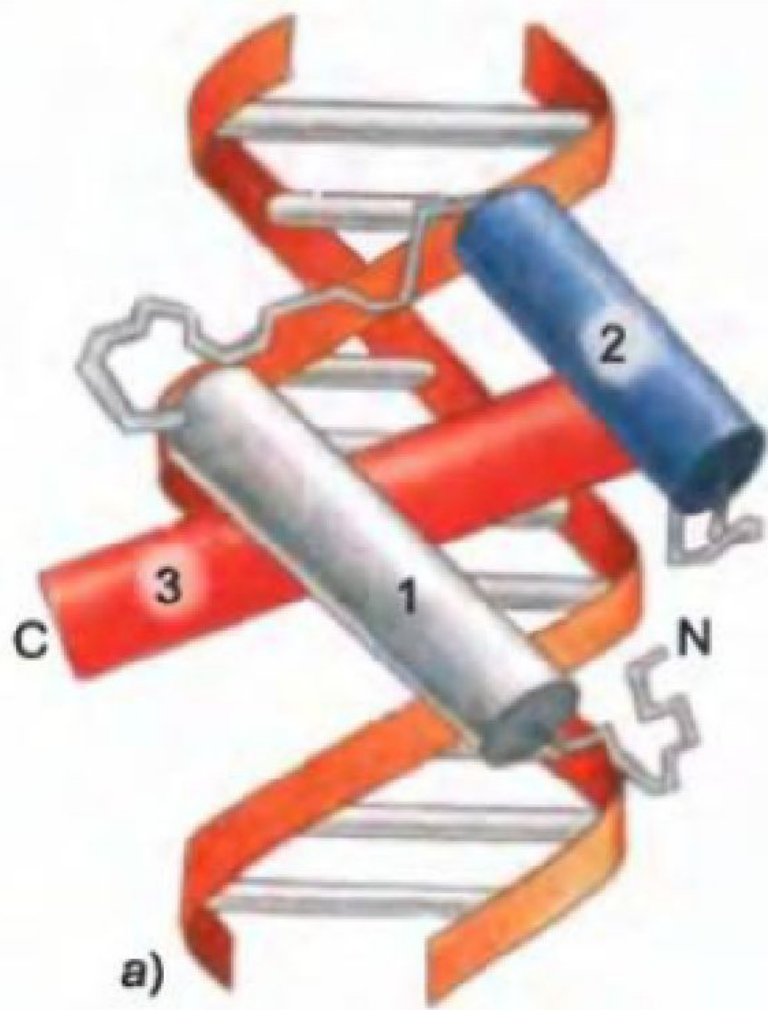
- «Лейцинді ілгек» типті ДНҚ-байланысушы домендер.
- Leu қалдығының бұл құрылымында, фактордың α -спираль ды полипептидті тізбегінде әрбір алты аминқышқылын салып бірдей ара қашықтықта орналасады және әрбір екі ілгектің α -спиралының бір жағында кездеседі.
- *Бұндай домендер ДНҚ молекуласымен тікелей, өзі байланыса алмайды, лейцинді екі α -спиралдар молекулалары өзара тартылау арқылы олардың димеризациясы арқылы бұл барыс іске асырылады.*
- Бұндай димерлер өзара байланысты екі тізбегі сәйкес байланысады, олардың байланысы табиғаты өзара жақын аминқышқылдары қалдықтары арқылы алынып барылады, бұлар өз кезегінде фактордың ДНҚ молекуласымен байлаысатын орталығын құрастырады.
- “лейцинді ілгек” және “спираль-бұрылыс-спираль” типті құрылымдар факторлардың полипептидті тізбектердің димеризациясын қажет етеді, бұлар реттеуші белоктардың ДНҚ молекуласымен байланысушы активті орталықтарын құрастырады.



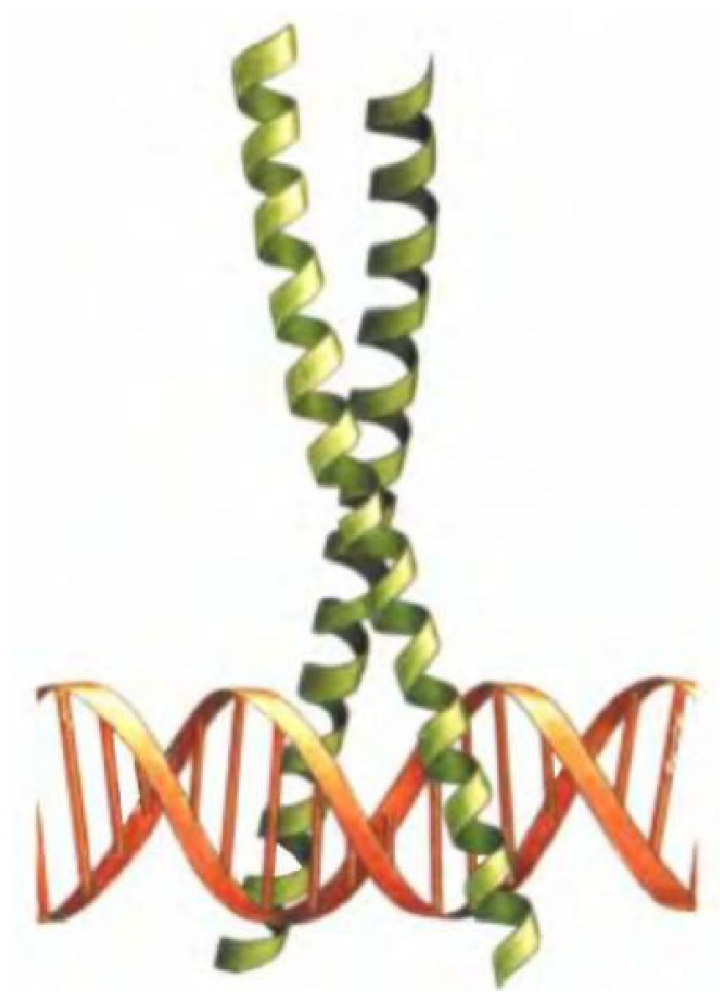
ДНҚ-мен байланысатын спираль-бұрылыс-спираль мотиві



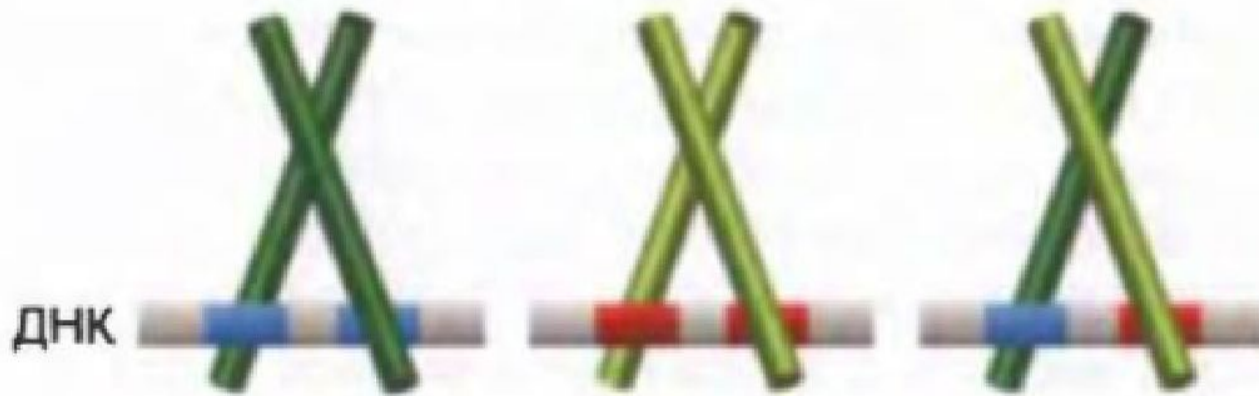
пираль-бұрылыс-спираль мотивінен тұратын ДНК байланыстырушы белоктар



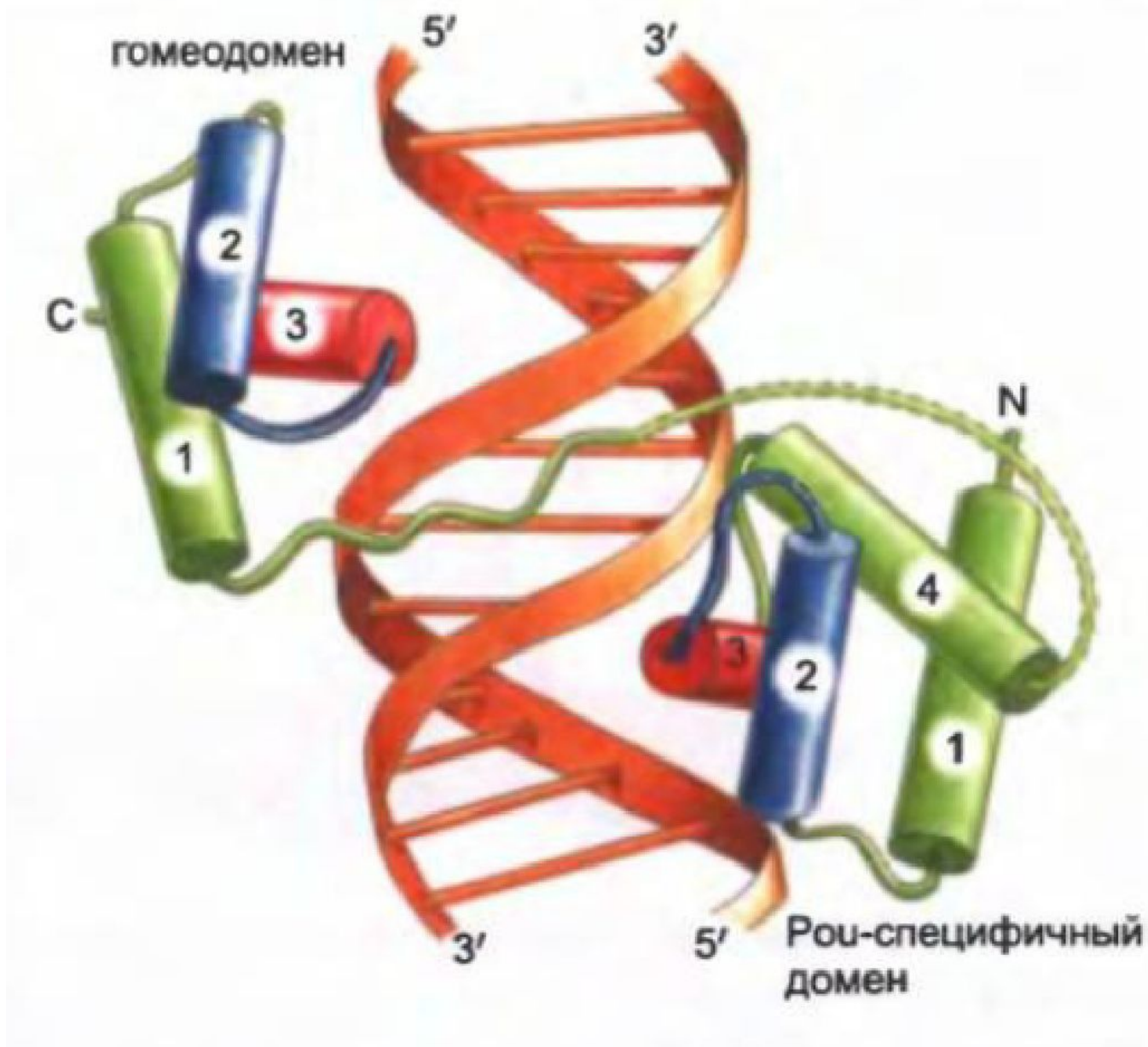
ДНҚ-ның спецификалық тізбегімен байланысқан гомеодомен



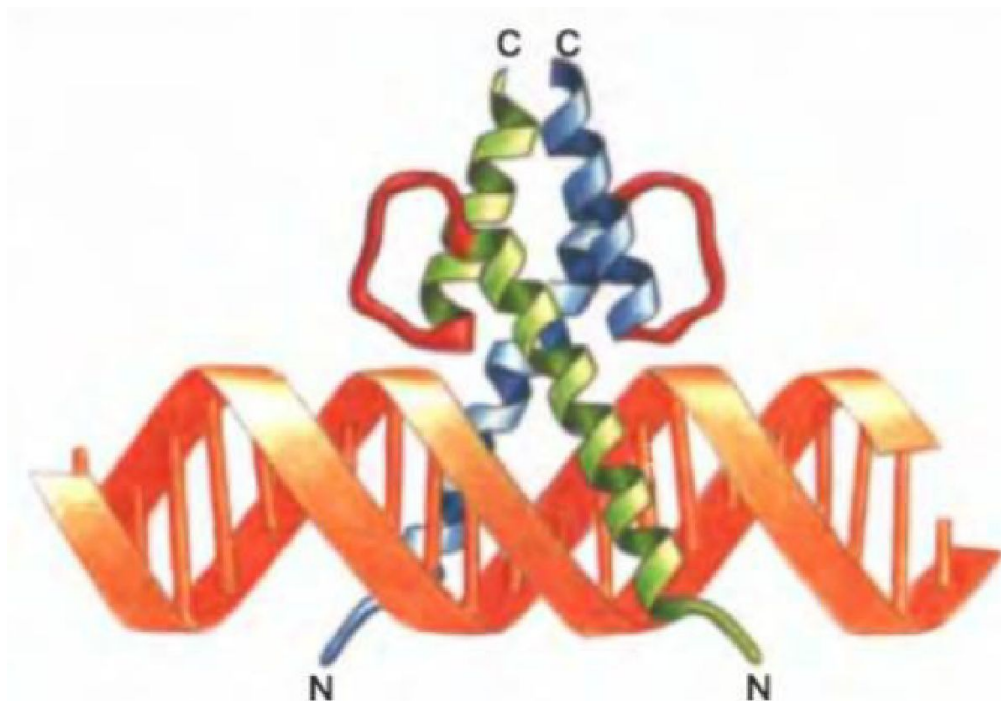
ДНҚ-мен байланысқан «лейциндік найзағай» димері



«Лейциндік молниядан» тұратын белоктардың гетеродимеризациясы ДНҚ-мен байланысудың спецификалық қасиетін өзгерте алады



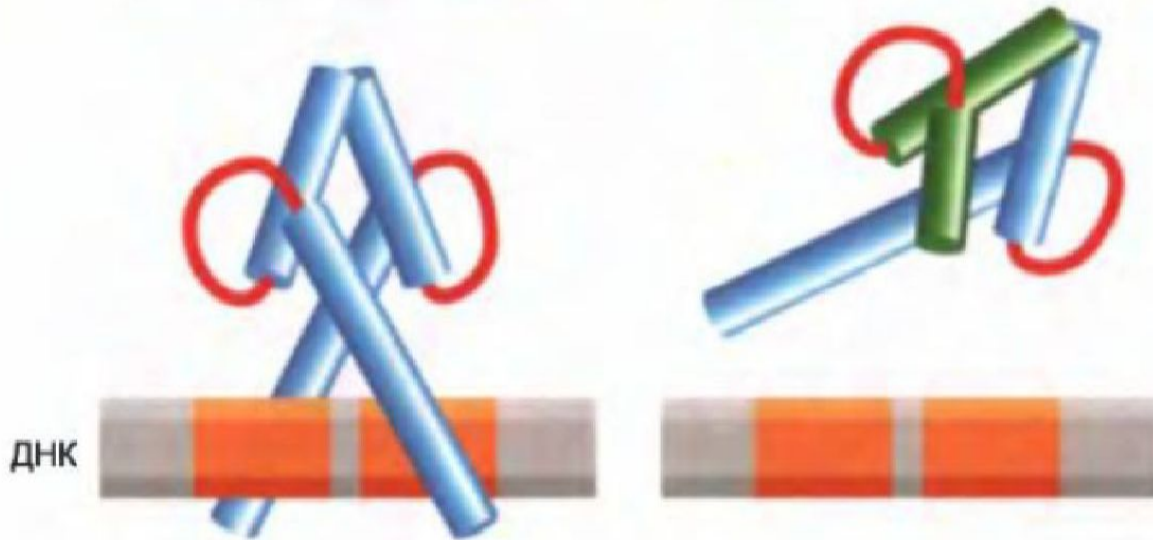
**Екі ДНҚ-байланыстырушы домен
икемді полипептидпен ковалентті байланысқан**



ДНҚ-мен байланысқан спираль-іlgек мотивінің димері

активный гомодимер типа
спираль-петля-спираль

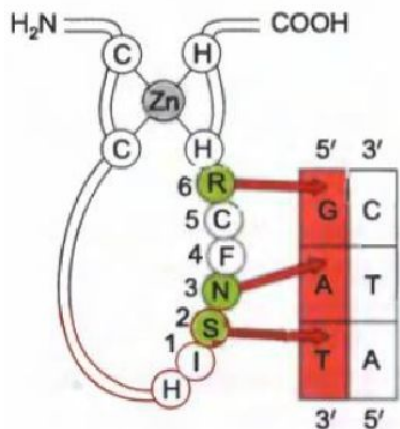
неактивный гетеродимер типа
спираль-петля-спираль



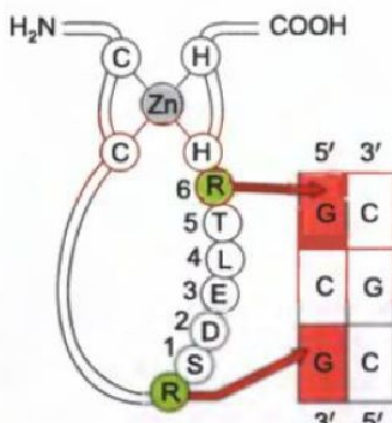
HLH-белокпен қиылған ингибиторлы реттелу



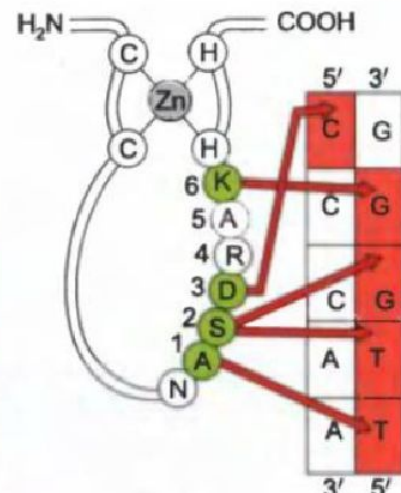
Белок-ДНК байланысының
кең таралған титерінің бірі



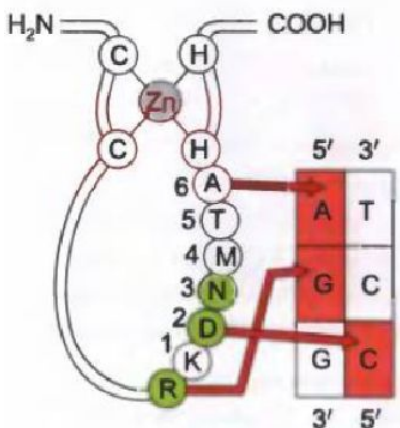
цинковый палец 1 белка ТТК



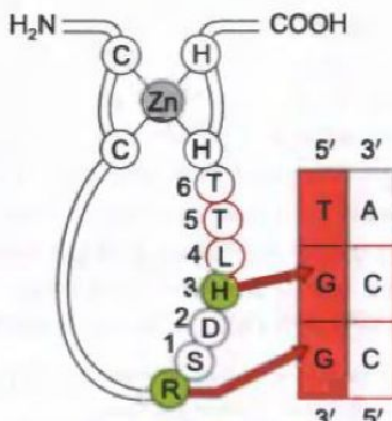
цинковый палец 1 белка Zif



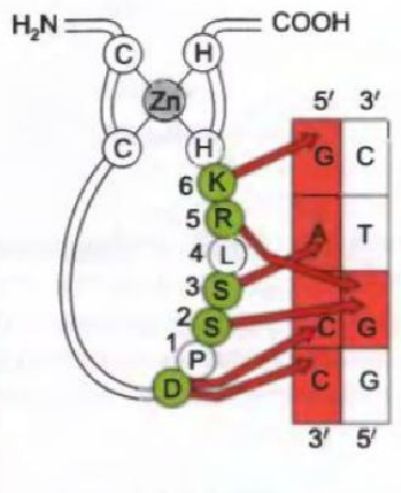
цинковый палец 4 белка GL1



цинковый палец 2 белка ТТК



цинковый палец 2 белка Zif



цинковый палец 5 белка GL1

Алты әртүрлі «цинктік саусақ» және ДНқ тізбегі арасындағы сайт-спецификалық байланыстардың жинақталған схемасы



- Глюкокортикоидтар рецепторларының полипептидті тізбегінің доменді құрылымы
- Қызыметті домендердің шек арасындағы цифрлар аминқышқылы қалдығы санын көрсетеді, олар ДНҚ және кормондармен байланысушы және транскрипцияны активациясына қатысады.

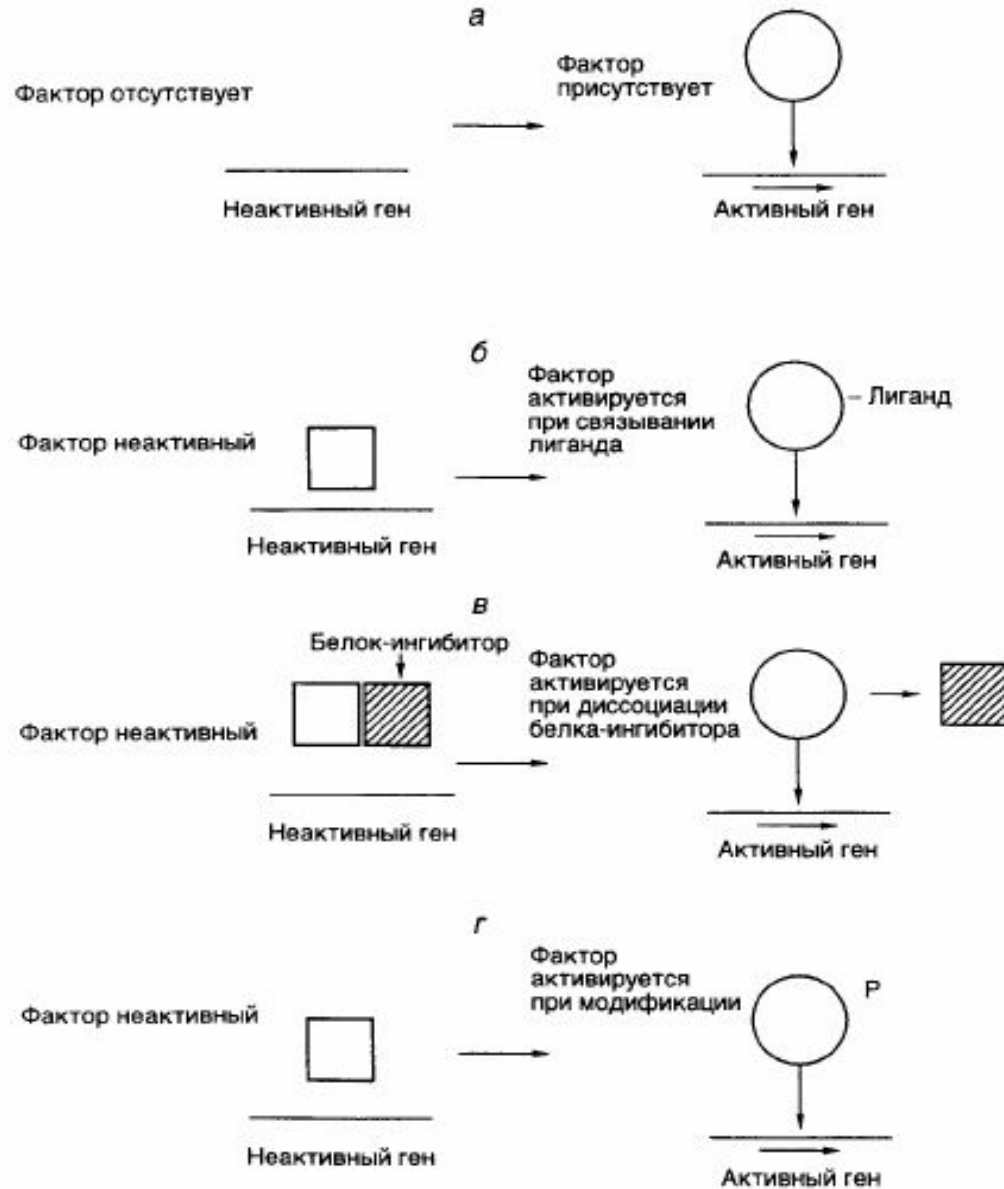
Домен	Қызметі	Домені бар факторлар	Ескертпе
Гомеобокс POU	ДНҚ-ны байланыстыру Сондай	Дрозофиланың және басқа ағзаның гомеозистік гендері сүтқоректілердің Oct-1, Oct-2, Pit-1 белоктары, нематодтың unc-гені TFIIIA, Kruppel, Sp1 белоктары	Спираль-бұрылу-спираль домені арқылы ДНҚ-мен байланысу Гомеодоменмен туыстас
Цистеин-гистиндік «цинктік саусақ»	«	Тиреоидты/стереоидты гормон	Цинктік саусақ доменінің көп көшірмелері
Цистеин-цистеиндік «цинктік саусақ»	«	рецепторларының туқымдасы C/EBP, cFos, c-Jun, GCN4 белоктары	Цинктік саусақтың бір жұбы; E1A аденовирустарында және GAL4 ашытқыларында ұқсас мотивтер бар
Басты элементі	«		«Цинктік саусақ» ,
Лейциндік ілмек	Белок димеризациясы	C/EBP, cFos, c-Jun, GCN4 , c-Myc белоктары	«спираль-бұрылыс-спираль» доменімен бірге жиі табылады ДНҚ-ның байланысуына қажетті димеризацияны

Функциональные домены факторов транскрипции

Домен	Функция	Факторы, содержащие домен	Примечание
Гомеобокс (гомеодомен)	Связывание ДНК	Гомеозисные гены <i>Drosophila</i> и других организмов	Взаимодействие с ДНК посредством домена "спираль–поворот–спираль"
POU	То же	Белки Oct-1, Oct-2, Pit-1 млекопитающих; ген <i>unc-86</i> нематод	Родственные гомеодоменам
Цистеин-гистидиновые "цинковые пальцы"	«	Белки TFIIIA, Kruppel, Sp1 и т.д.	Множественные копии домена "цинковые пальцы"
Цистеин-цистеиновые "цинковые пальцы"	«	Семейство рецепторов тиреоидных/стероидных гормонов	Одна пара "цинковых пальцев"; родственные мотивы имеются у E1A аденовирусов и GAL4 дрожжей
Основной элемент	«	Белки C/EBP, c-Fos, c-Jun, GCN4	Часто обнаруживают с доменами "цинковые пальцы", "спираль–поворот–спираль" или с ними вместе
"Лейциновая застежка"	Димеризация белков	Белки C/EBP, c-Fos, c-Jun, GC4N, c-Myc	Опосредуют димеризацию, необходимую для связывания ДНК

Домен	Қызметі	Домені бар факторлар	Ескертпе
Спираль-бұрылу-спираль	Сондай	дрозофиланың С-Мус, MyoD белоктары, жануардың E12, E47 белоктары	Сондай
Амфипатиялық қышқылды α спираль	Генді белсендіру	GCN4, GAL 4 ашытқы белогы; тиреоидты/стереоидты гормондардың рецепторлары	TFIID белогымен тура байланысу
Gln-ге бай аймақ	Сондай	Sp1белогы	Oct-1, Oct-2, AP-2 белоктарында гомологиялық участоктары бар
Pro-ға бай аймақ	«	CTF/NF1 белогы	Oct-2, AP-2, c-Jun белоктарында гомологиялық участоктары бар

- **Транскрипцияның белсенуін генетикалық бақылау.**
- Транскрипцияның көптеген факторларының біріншілік рөлі белгілі бір ұлпада гендердің белгілі бір тобының спецификалық сигналдардың түсуіне жауап ретінде белсенуіне негізделген.
- Осы мақсатқа жету үшін транскрипцияның нақты факторлары қатаң детерминацияланған ұлпаларда немесе сәйкес келетін сигналдың пайда болуына жауап ретінде белсенген түрде болуы керек. Осы реакциялардың каскадына транскрипция факторларының қосылуы сәйкес келетін белоктың тканьспецификалық синтезі арқылы немесе белгілі жерде және белгіленген уақытта белок ізашарының реттелінген белсенуі арқылы болады.

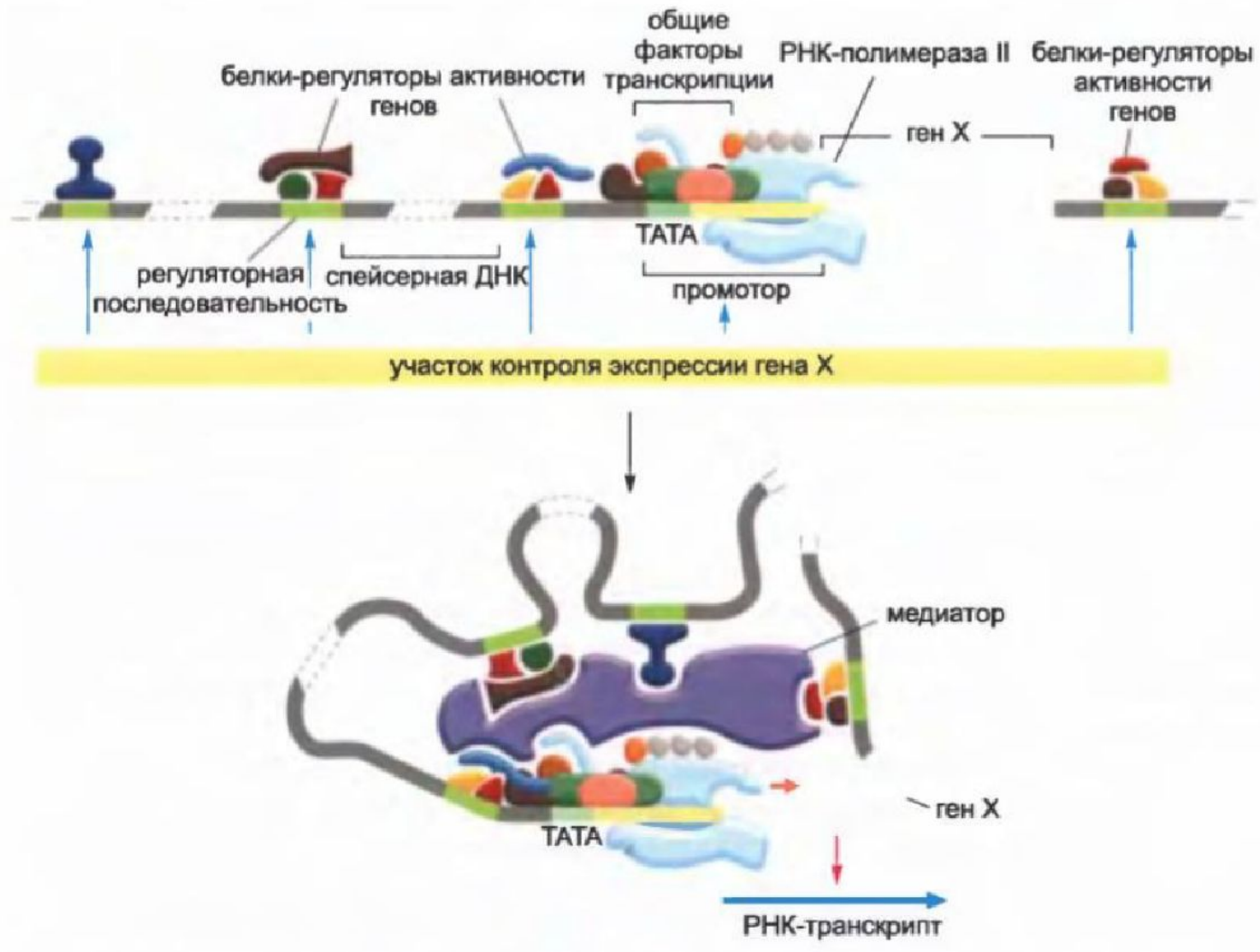


- Эукариодтарда транскрипция факторлары активтілігінің реттелу ерекшелігі (а–г)

Эукариот генінің транскрипциясын бақылау

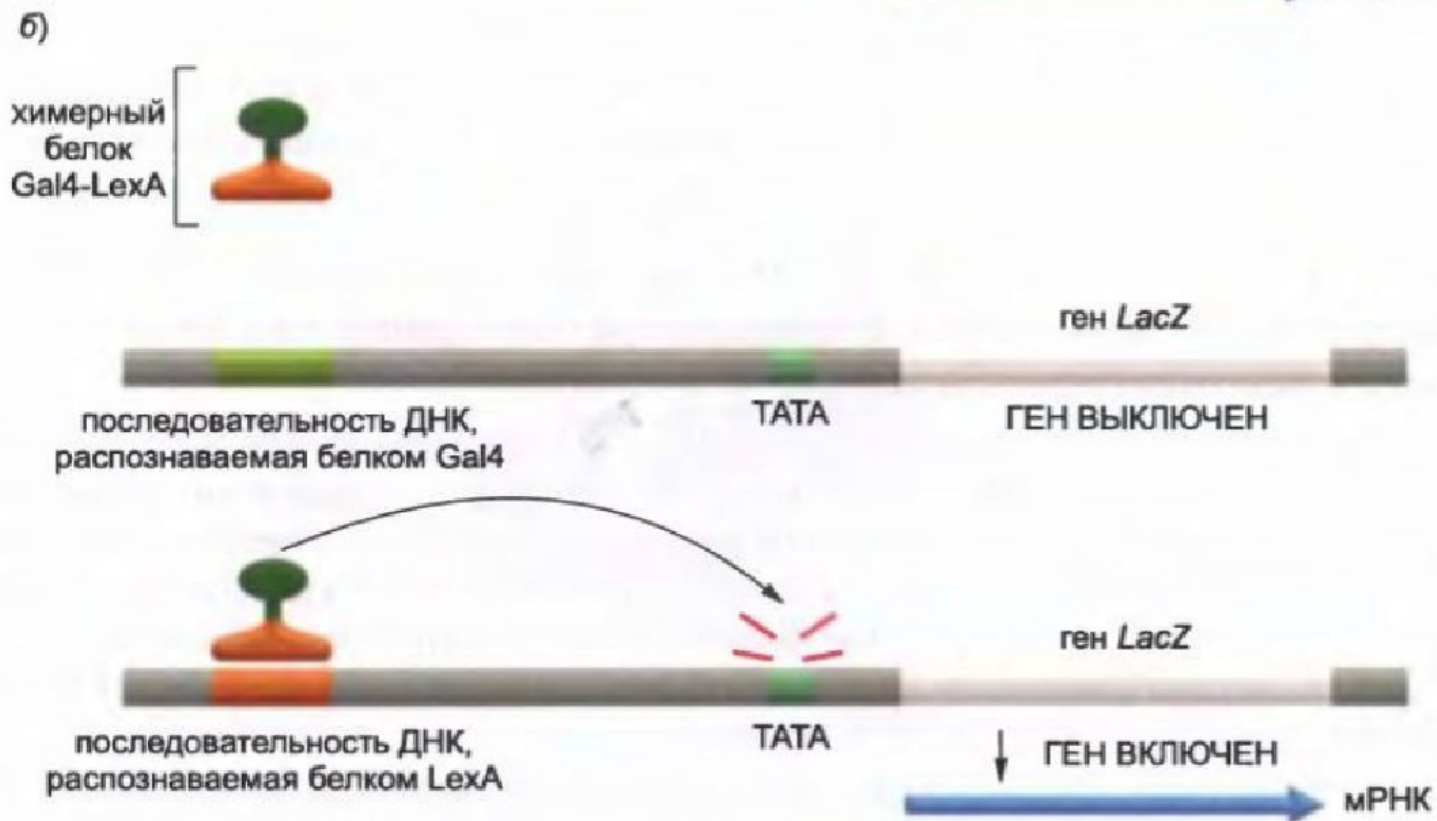
- Эукариоттық РНҚ полимераза II үшін транскрипцияның 5 ортақ факторы қажет.
- Эукариоттық промотордағы транскрипцияның ортақ факторының қадамдық жиналуы көптеген сатылардан тұрады, ол кезде жасуша реттеуші белоктардың әрекетіне жауап ретінде транскрипцияның инициациясының жиілігін арттыра немесе азайта алады.
- Эукариоттық жасушаларда оперон жоқ-біртұтас болып транскрипцияланатын гендердің байланысқан жинағы жоқ.
- Эукариоттардағы генді реттеу жүйесінің басты компоненті болып 24 суббірліктен тұратын медиатор-кешені табылады, ол реттеуші белоктар мен РНҚ полимераза арасындағы делдал болып қызмет атқарады.
- Хроматинде эукариоттық ДНҚ*-ның қапталуы транскрипцияны реттеу ішінде көптеген мүмкіндіктер береді.

- **Геннің бақылаушы аймағы** -ген транскрипциясының инициациясын реттеуге қатысатын ДНҚ-ның бүкіл кесіндісі.
- **Реттеуші тізбек** – промотордағы жиналу жылдамдығын бақылау үшін реттеуші белоктар байланысатын ДНҚ участогы. Бұған ұқсас ДНҚ-лардың көбісі «спейсерлік» тізбек ретінде қызмет атқарады, оларды реттеуші белоктар тура танымайды, бірақ ол ДНҚ-ның эффективті ілмек түзуі үшін қажетті икемділікті қалыптастырады.



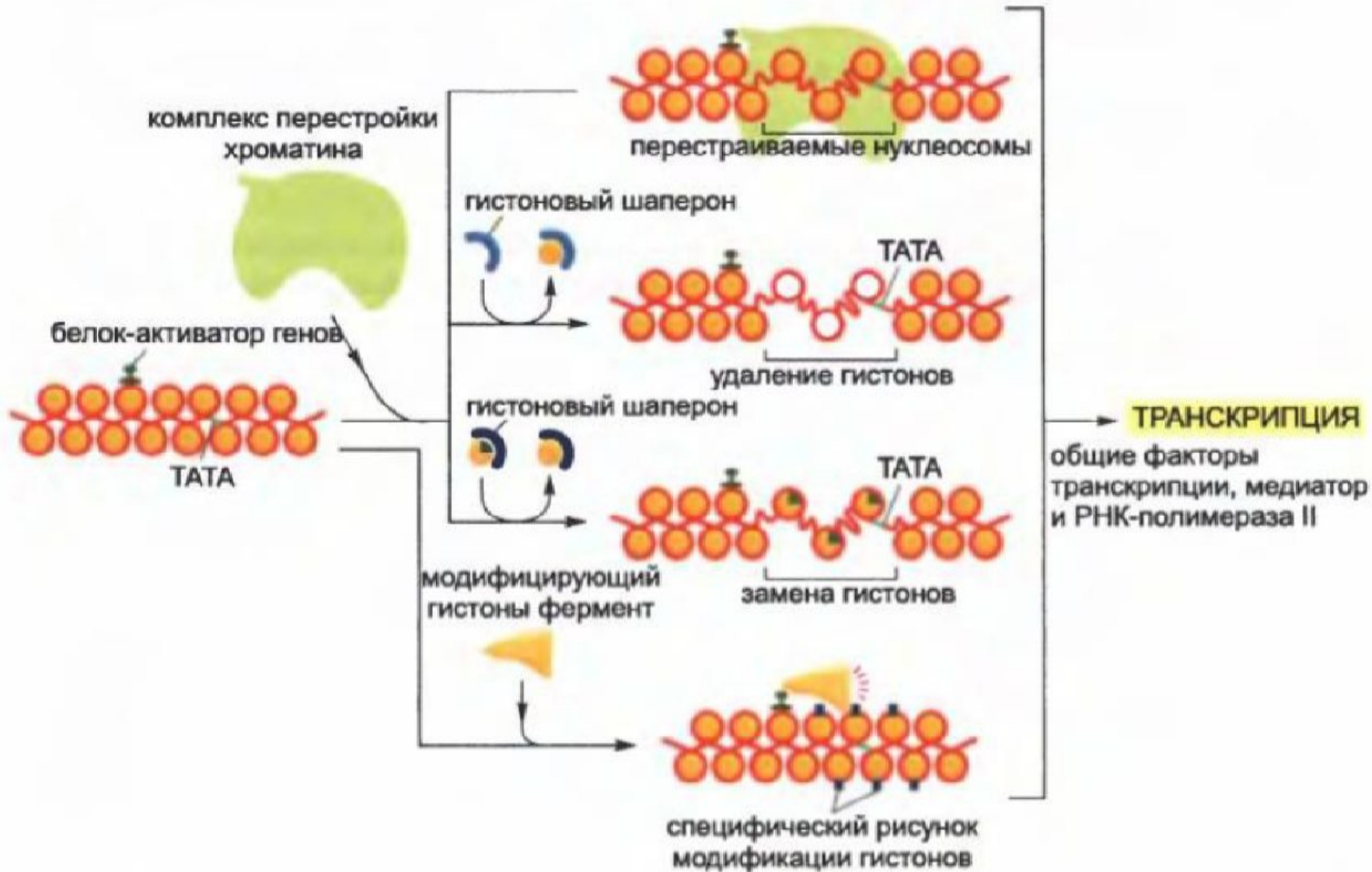
- Әдеттегі эукариоттық геннің бақылаушы аймағы

- Эукариоттық белок-активаторлар байланысқан ДНҚ участоктары бірінші энхансер деп аталған болатын. Алайда бұл белок активаторлар промоторға он мың нуклеотидтік жұп қалғанда байланысатындығы анықталған.
- Ең қарапайым белок активаторлар екі жеке доменнен тұратын модульдерден құралған. Біреуі ДНҚ-ның спецификалық инициациясын танитын бұрын қарастырылған құрылымдық мотивтердің біреуінен тұрады. Екінші домен кейде транскрипцияны белсендіруші домен деп аталады, ол транскрипцияның инициациясының қарқындылығын жылдамдатады.
- Кейбір белок активаторлар тікелей транскрипцияның бір немесе бірнеше факторларымен байланысады және промотордағы олардың жинақталуын жылдамдатады.
- Басқалары медиатормен әрекеттесіп, оны ДНҚ-ға тартады, ол жерде ол РНҚ полимеразааның жинақталуын және промоторда транскрипция факторының жиналуын жеңілдетеді.



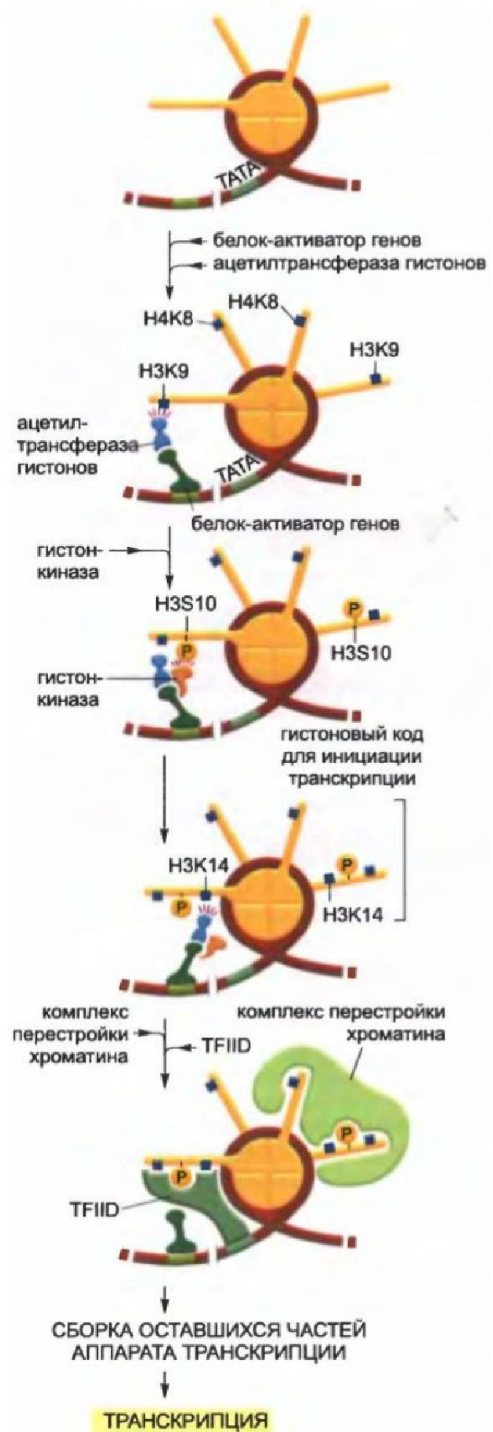
Белок активаторының модульдік құрылымы

- Транскрипцияның ортақ факторлары, медиатор және РНҚ полимераза стандарттық нуклеосомаға жинақталған промоторда өздігінен жинала алмайды.
- Белок-активаторлар сонымен қатар транскрипция инициациясына реттегіш тізбектер мен ген промоторының аймағындағы хроматин құрылымының өзгеруі арқылы әсер етеді.
- Хроматиннің құрылымының локальды өзгеруінің маңызды төрт әдістеріне гистондардың ковалентті модификациясын, нуклеосоманың қатар түзуін, нуклеосоманың жойылуын және олардың алмасуын жатқызады. Белок активаторлар барлық төрт механизмді қолданады.



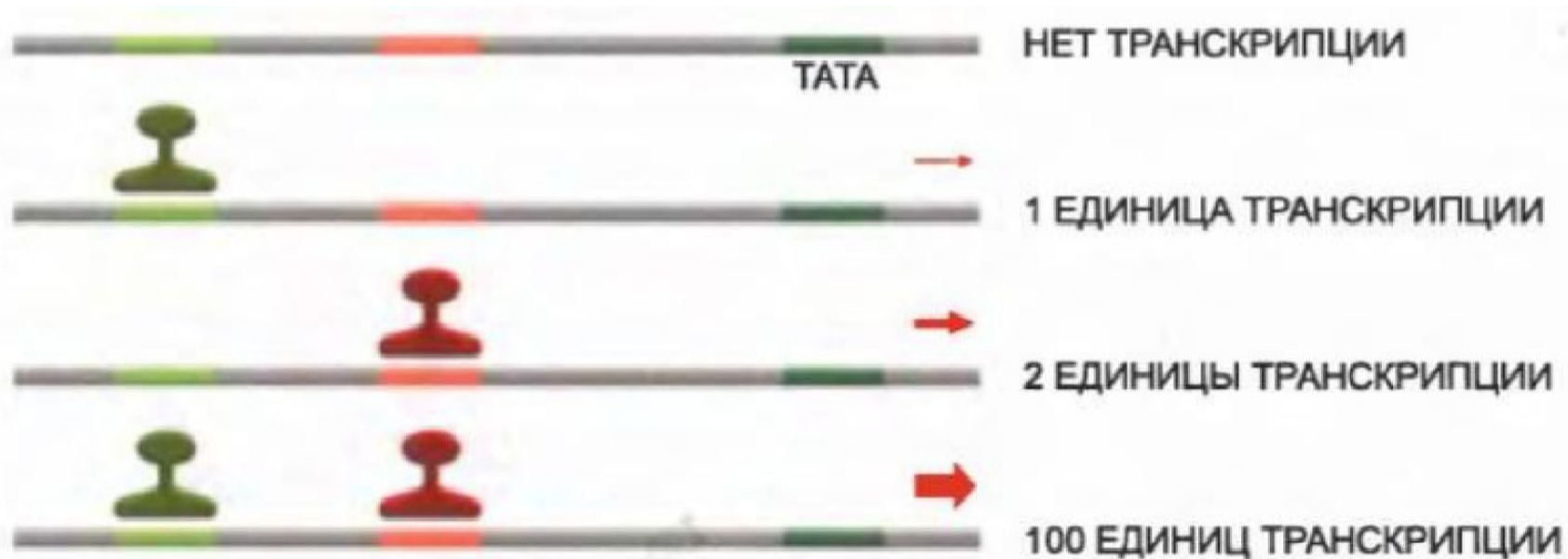
Эукариоттық белок-активаторлары әртүрлі төрт әдістің көмегімен транскрипция инициациясын стимулдау үшін хроматин құрылымының Локальдық өзгрістер арқылы басқара алады

- Алайда транскрипция кезіндегі гистондардың коваленттік модификациясының өте маңызды рөлі хроматиннің құрылымының тура өзгермеуімен байланысты: бұл модификациялар «гистондық» кодты оқитын белоктардың кең жинағын байланыстыру үшін жағымды әсерлесудің болуын қамтамасыз етеді.
- Белоктың бұл жинағы басқа да гистон-модификациялаушы ферменттерден («оқушы-жазушы» кешені), хроматиннің тізбектелген кешенінен және транскрипцияның ортаөк факторларының біреуінен тұрады.



Транскрипция инициациясының басталуы кезінде гистондық кодты оқу және жазу

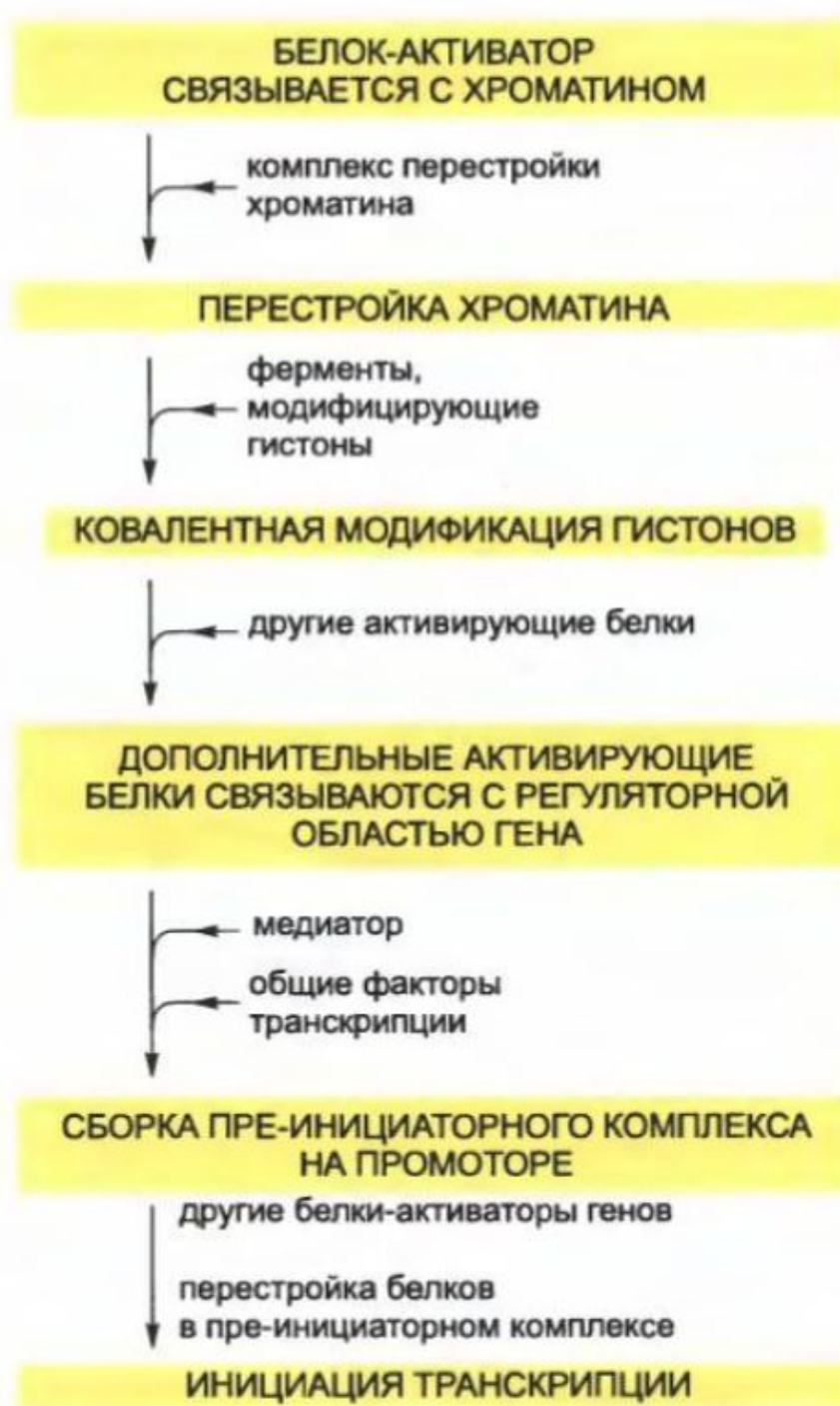
- Реакцияның жылдамдығын арттыру үшін бірлесіп бірнеше факторлар әрекет еткен жерлердегі олардың бірлескен әсері оң әсерлердің қосындысы ғана емес, керісінше туындысы болып табылады.
- Мысалы, егер де а факторы реакция үшін бос энергияның кедергісін белгілі бір мөлшерге төмендететін болса және солай реакцияны 100 есеге жылдамдататын болса, ал В факторы басқа реакцияға әсер етіп, дәл сол сияқты жасаса, онда А және В факторының бірлескен әрекеті кедергіні екі есеге төмендетіп, реакцияны 10000 есеге арттырады.
- Осылай геннің белок-активаторы жиі транскрипциялық синергизм көрсетеді.



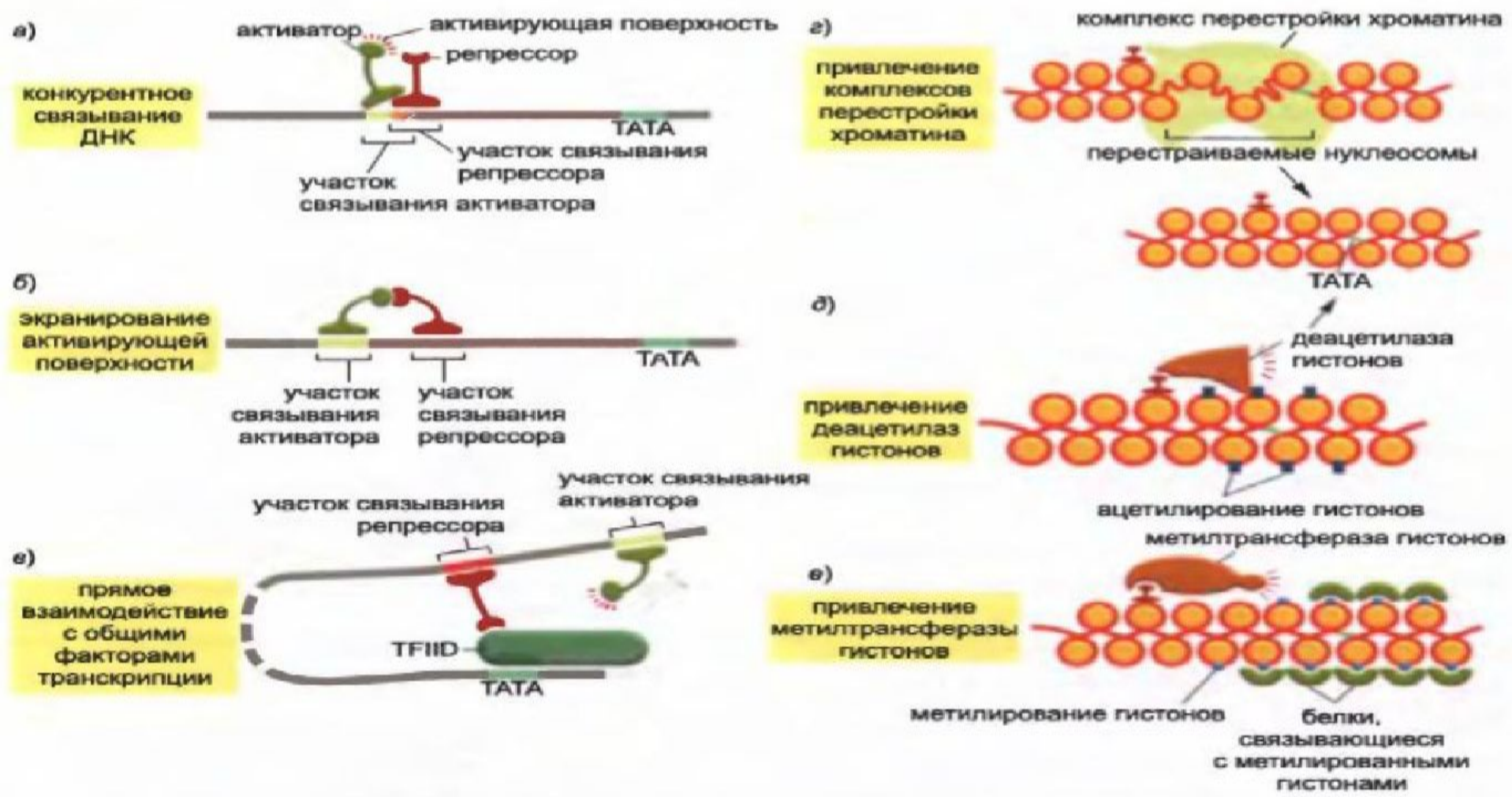
Транскрипциялық синергизм

- Белок-активаторлар транскрипцияның активациясына әкелетін жолдардың әртүрлі кезеңдеріне әсер ете алатын болғандықтан бұл кезеңдер үнемі тағайындалған тәртіп бойынша жүреді ме екендігін қарастырып отыру керек.
- Мысалы, гистондардың модификациясы әрдайым хроматиннің қатар түзуіне бастама болады ма?
- Бұл сұрақтарға берілетін жауап әртүрлі ген үшін әртүрлі болып табылады екен және әртүрлі реттеуші белоктардың әсеріндегі бір геннің өзінде де айырмашылықтар болады екен.

Спецификалық геннің
транскрипциясының
инициациясына әкелетін
Жағдайының жүру тәртібі



- Жеке реттеуші белок реттеуші кешеннің бірнеше типіне қатыса алады.
- Мысалы, бір жағдайда транскрипцияны белсендіретін белок кешенінің бөлігі ретінде қызмет ете алады, ал екінші бір жағдайда оны репрессиялайтын кешеннің бөлігі ретінде қызмет етеді.
- Әрбір эукариоттық ген белок «комитетімені реттелінеді, және олардың барлығы геннің экспрессиясы қажетті деңгейде тұруы үшін жасушада болуы тиіс.

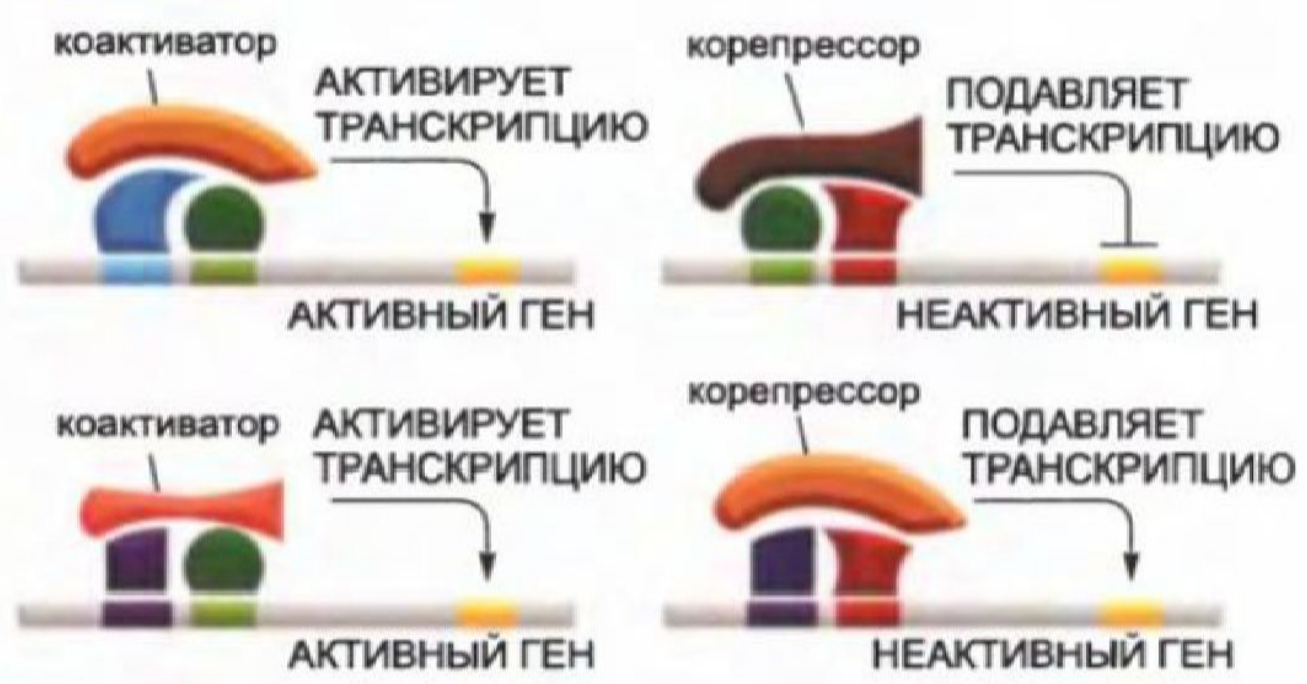


Эукариоттық белок-репрессорының мүмкін болатын алты әрекет ету әдісі

а) В РАСТВОРЕ



б) НА ДНК



Эукариоттардың реттеуші белоктары үнемі ДНҚ-дағы кешенге жиналады

Благодарю за внимание!