تنظيم التعبير الجينى فى مميزات النواه

مقدمة

التعبير الجينى يعتبر عملية مركبة وتشمل:

- نسخ الجين الى mRNA ثم
- تجهيز الـ mRNA و
- الترجمة الى بروتين (للجينات المشفرة لبروتينات).
- تجهيز البروتين.

إختلاف التعبير الجينى فى مميزات النواه عن بدائيات النواه

- تنظيم التعبير فى مميزات النواه أكثر تعقيدا عن بدائيات النواه لعدة أسباب:

١) حجم الجينوم أكبر

- تحتوى البكتيريا على كروموسوم واحد حلقى الشكل طولة ٤ Mb هذا الجينوم يحتوى على ٢٨٠٠ جين تشفر لحوالى ٢٠٠٠ بروتين تقريبا.
- يحتوى الإنسان على ٢٣ زوج من الكروموسومات وطول الجينوم ٣٠٠٠ Mb
- حوالى ٤٠٠٠٠ جين توجد فى الـ DNA
- يتضح من ذلك صعوبة تعرف البروتينات التى ترتبط بالـ DNA على موقع واحد أو فريد فى هذا الكم الهائل من تتابعات الـ DNA
- لذلك توجد ميكانيكيات تنظم التخصص فى عملية الإرتباط.

تابع إختلاف التعبير الجينى فى مميزات النواه عن بدائيات النواه

٢) إختلاف أنواع الخلايا

- توجد أنواع مختلفة من الخلايا فى الكائنات المميزة النواه.
- وكذلك توجد ميكانيكيات مختلفة لتنظيم هذه الجينات.على سبيل المثال تختلف خلايا الكبد والبنكرياس فى الجينات التى يحدث لها تعبير بدرجة عالية.

٣) غياب نظام الاوبرون

- الجينات لا توجد فى صورة الاوبرون كما فى البكتيريا.
- تتوزع الجينات التى تشفر للبروتينات التى تشترك فى المسارات المختلفة خلال الجينوم.

٤) تركيب الكروماتين

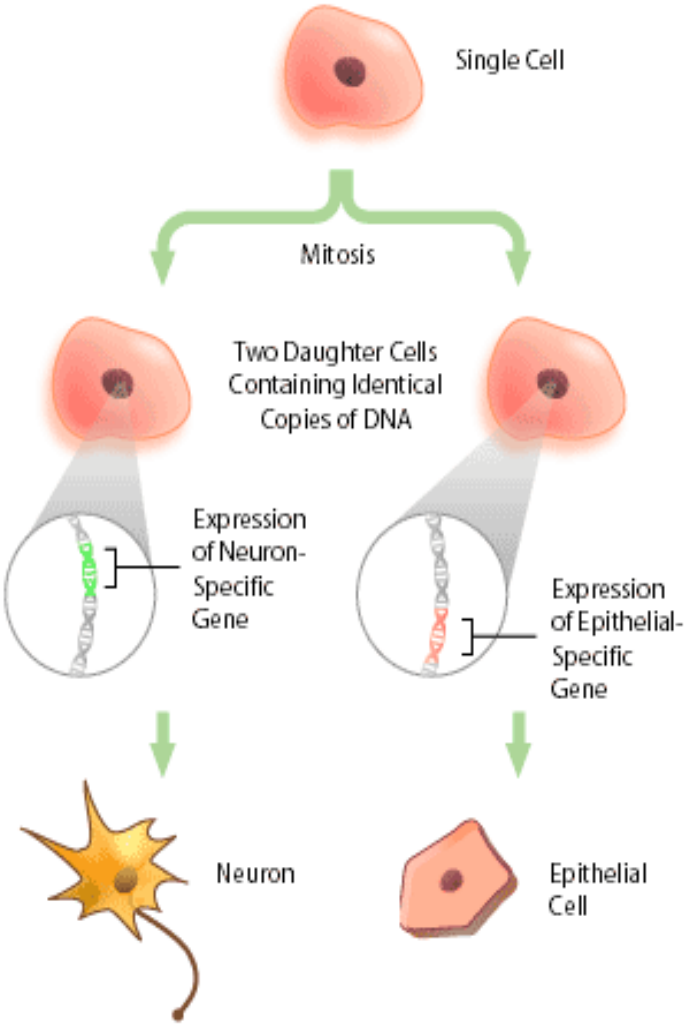
- يوجد الـ DNA فى صورة شديدة التعقيد والطى والحلزنة بدرجة عالية حيث يتكون معقد من الـ DNA و البروتين يسمى بالكروماتين.
- الهستونات هى البروتينات الهامه فى تكوين معقد الكروماتين حيث تدخل فى تركيب النيوكليوسوم ولها دور هام فى تنظيم التعبير الجينى.

تابع إختلاف التعبير الجينى فى مميزات النواه عن بدائيات النواه

٥) عمليتى النسخ والترجمة غير متزامنتين

- فى بدائيات النواه تتزامن عمليتى النسخ والترجمة ويحدث ترجمة للمنسوخ الأولى primary transcript بدون تجهيز.
- فى مميزات النواه يحدث النسخ أولا داخل النواه ثم تحدث الترجمة فى السيتوبلازم وتختلف عمليات التنظيم.
- تتم بعض التغيرات أوعمليات تجهيز على المنسوخ الأولى ليصبح بالصورة الفعالة او الناضجة mRNA

الهدف من تنظيم التعبير الجينى



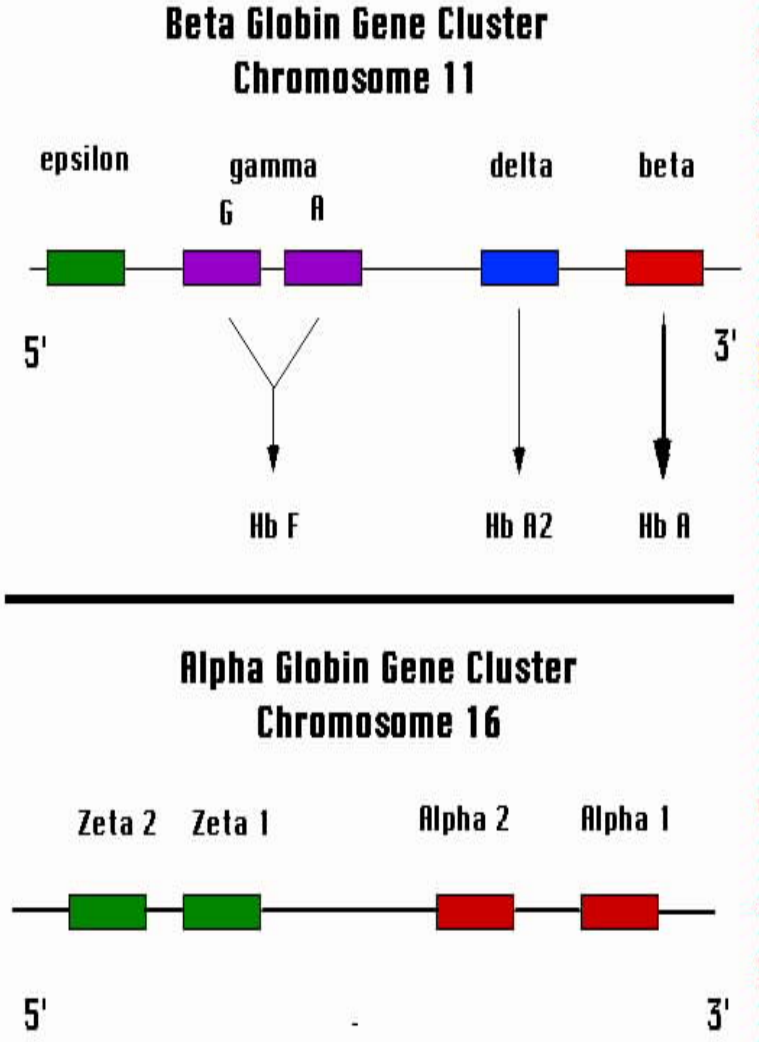
- يتم تنظيم التعبير الجينى بغرض:

١) التكيف أو الأقلمة – فى الكائنات عديدة الخلايا حيث تستجيب الخلايا لظروف متباينة مثل التعرض للهرمونات و عوامل النمو التى بدورها تؤدى لتغير فى الشكل – معدل النمو – الصفات الاخرى ويسمى Short term control حيث يتم فتح أو قفل سريعا للجينات لمواجة الإحتياجات اليومية للكائن.

٢) تكشف وتمايز الانسجة Differentiation والتطور

- تتشابة المعلومات الوراثية الموجودة فى كل الخلايا الجسدية المكونة للكائن.
- تختلف الخلايا عن بعضها فى الشكل والخصائص بالرغم من إحتوائها على نفس الـ DNA
- هذا الإختلاف يرجع لإختلاف التعبير الجينى.
- يتم تنظيم التعبير الجينى أثناء التكشف وتخصص الخلايا ومكوناتها ويسمى Long term control تنظيم على مدى اطول لبعض الجينات .

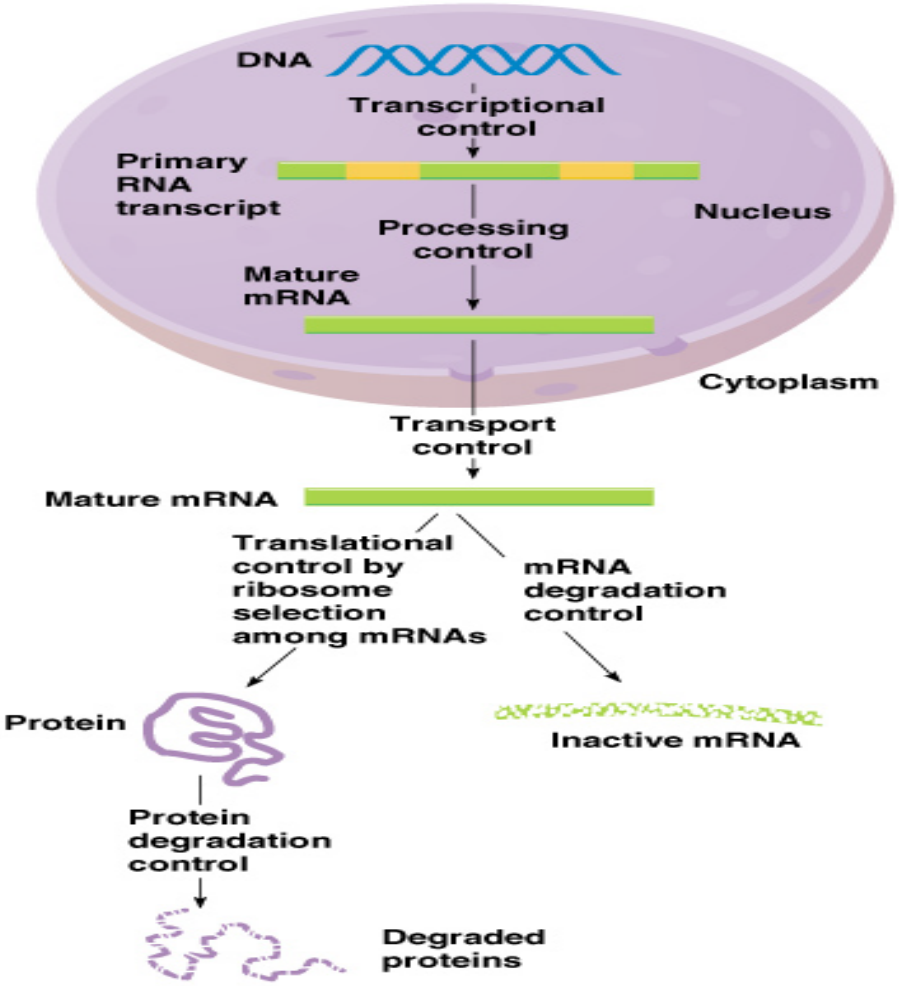
تنظيم التعبير الجينى أثناء التطور
تحويل النسخ Class switching



- عند غلق أحد الجينات (توقف النسخ) يقوم أحد الجينات شديدة الصلة به بأخذ وظيفته.
- مثال :الهيموجلوبين Hb يوجد فى المراحل الأولى أثناء حياة الجنين داخل الرحم ويعتبر أول هيموجلوبين يتكون ويتألف من سلسلتين Epsilon وسلسلتين Zeta ($\xi_2\varepsilon_2$)
- عند عمر ٦ شهور للجنين يستبدل الهيموجلوبين Hb بـ HbF والذى يتكون من السلاسل $\alpha_2\gamma_2$
- بعد الولادة يستبدل بالهيموجلوبين البالغ Hb A (97%) و HbA_2(3%)
- إذا يحدث فتح أو تعبير لمجموعة معينة من الجينات وغلق لجينات اخرى.

مستويات تنظيم التعبير الجينى

- يتم تنظيم التعبير الجينى على عدة مستويات :
- النسخ
- التجهيز
- النقل
- الترجمة
- هدم الـ mRNA
- هدم البروتين



ميكانيكيات تنظيم التعبير الجينى

❑ **أولا على مستوى النسخ:**

- تنظيم النسخ يمكن أن يؤدى إلى التخصص فى التعبير الجينى ويتم هذا التحكم من خلال:

١) تغير تركيب الكروماتين **Chromatin Remodeling**

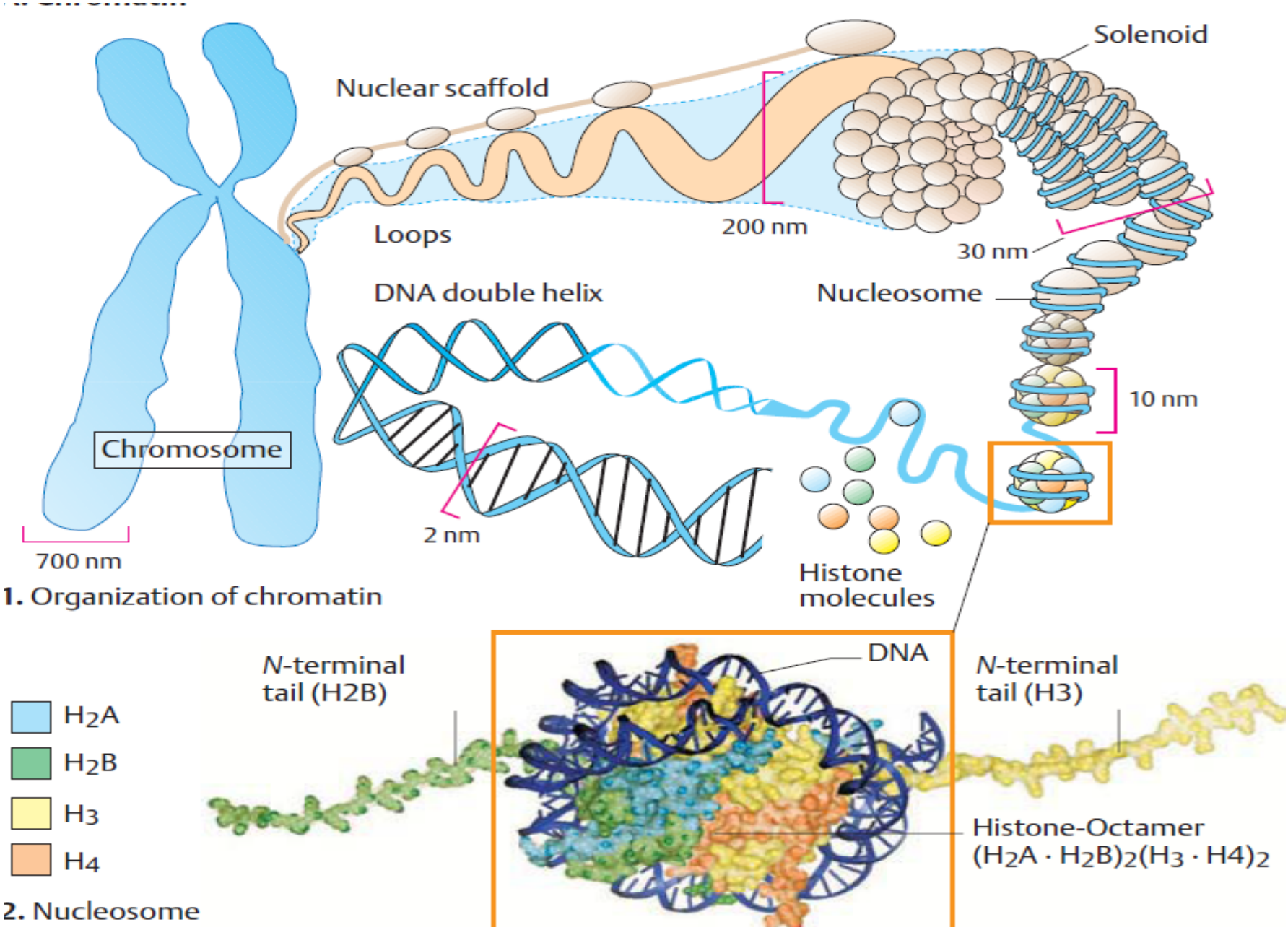
٢) مجموعة من تتابعات الـ DNA فى مواقع معينة.

٣) مجموعة من البروتينات ترتبط بتتابعات الـ DNA يؤدى هذا الإرتباط إلى التأثير الموجب أو السالب على عملية النسخ.

تنظيم التعبير الجينى على مستوى النسخ

١) إعادة تركيب الكروماتين Chromatin Remodeling

- تركيب الكروماتين له أهميه فى تنظيم نسخ الجينات.
- إختلاف التعبير يمكن أن يتم بواسطة إتاحة مناطق مختلفة من الكروماتين للنسخ فى الخلايا من انسجة مختلفة.
- وجود الجين فى أماكن الكروماتين النشط فى خلايا متخصصة يؤدى لتنشيط جزئي أو كلي للجين بينما وجود الجين فى أماكن الكروماتين الغير نشط فى خلايا غير متخصصة يؤدى لتثبيط الجين.



1. Organization of chromatin

2. Nucleosome

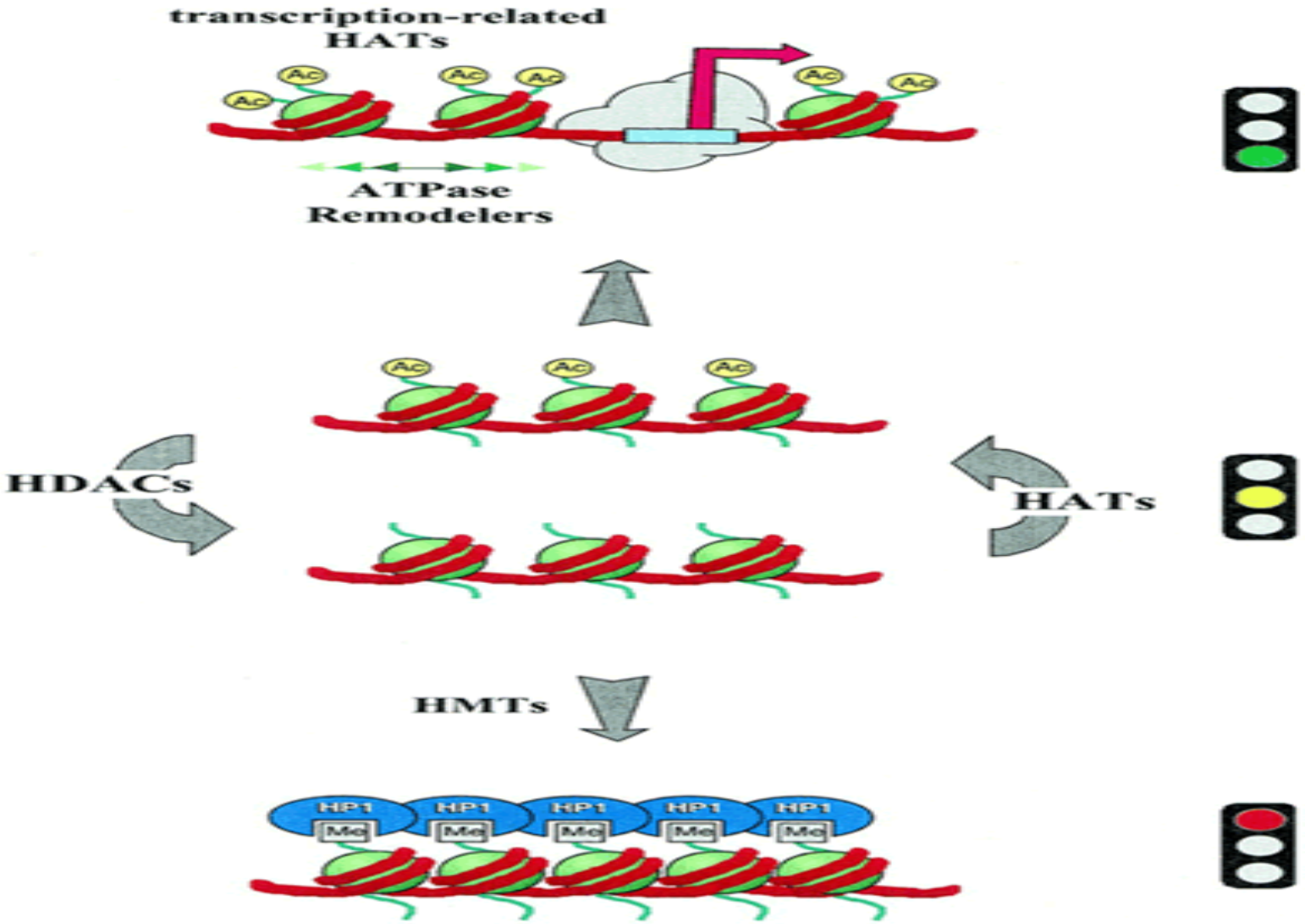
١) إعادة تركيب الكروماتين Chromatin Remodeling

- وجود النيكليوسومات ومعقد الهستونات مع الـ DNA يعيق إرتباط عوامل النسخ مع مناطق خاصة فى الـ DNA
- عدم تكون أو تعطيل النيوكليوسومات يعتبر جزء هام فى تنظيم التعبير الجينى كما يلى:

أ- إضافة أو نزع مجاميع الأسيتيل للهستونات **Histone acetylation and deacetylation**

- إضافة الأسيتيل للحمض الأمينى ليسين الموجود عند الطرف الأمينى للهستون.
- هذه التغيرات تقلل أو تختزل الشحنة الموجبة للهستون مما يضعف إرتباط الهستونات مع الـ DNA سالب الشحنة.
- عملية الأستلة تفكك تركيب النيوكليوسوم أوفك الحلزنة الشديدة للـ DNA
- مما يسمح لعوامل النسخ بقراءة تتابعات الـ DNA المنظمة الخاصة بها فيحدث نسخ وهى عملية عكسيه.

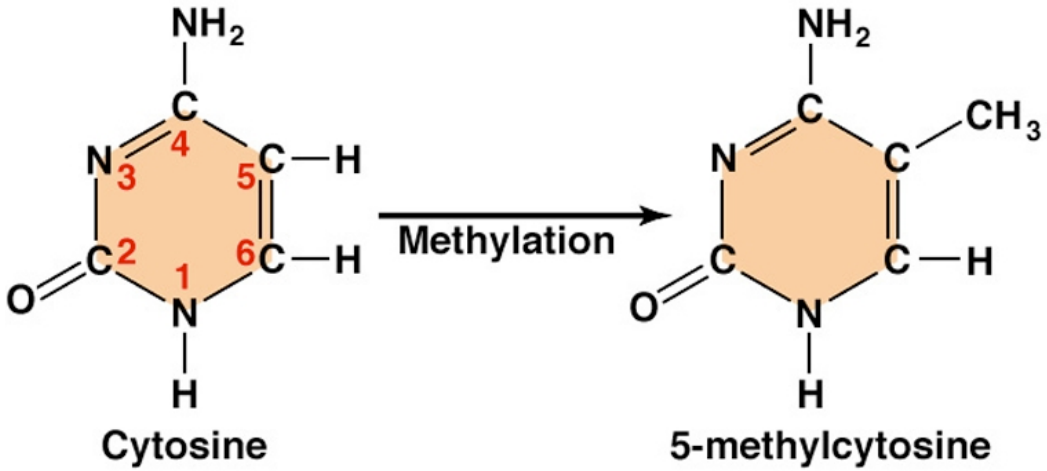
Histone acetylation and deacetylation



تابع إعادة تركيب الكروماتين Chromatin Remodeling

ب- تحورات الـ DNA Modification of DNA

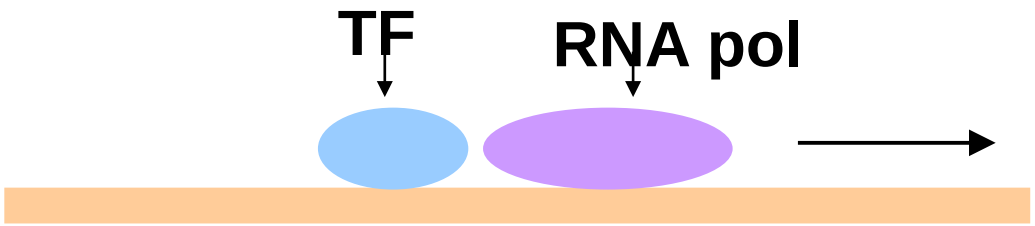
- الميثلة Methylation أو إضافة مجاميع ميثايل لقواعد السيتوزين فى منطقة معينه بالجين (CpG islands) يمكن أن تؤدى لتغيرات كبيرة فى الكروماتين وتمنع أو توقف النسخ.
- عملية عكسية.
- إزالة مجاميع الميثايل demethylation من السيتوزين يؤدى لزيادة معدل النسخ.



Cytosine 5-methylcytosine

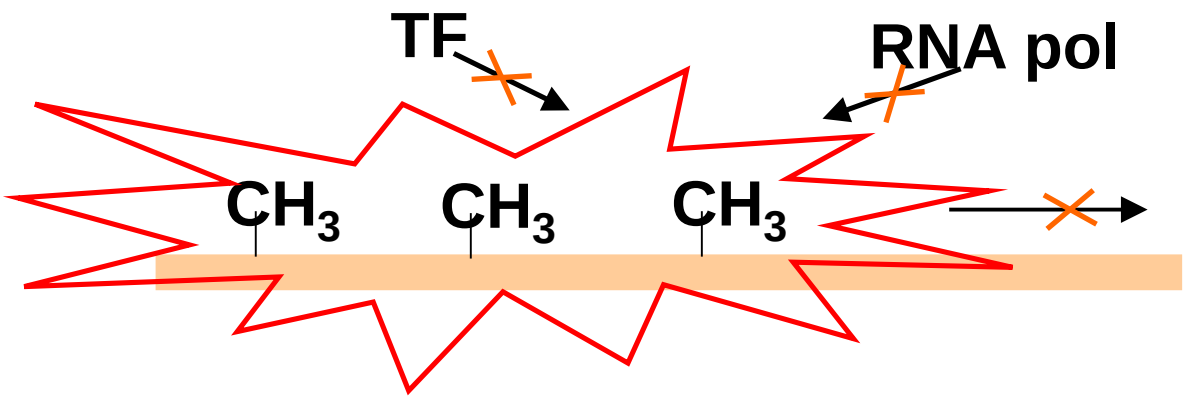
DNA Methylation

جزر الـ CpG islands مناطق فى الجينوم تحتوى على تكرار عالى من قواعد CG توجد داخل أو بالقرب من موقع بداية النسخ للجينات.



Unmethylated CpG island

Active transcription



Methylated CpG island

Repressed transcription

٢) تتابعات الـ DNA المنظمة لعملية النسخ

- **Cis-acting element** تتابعات توجد بالقرب من الجين وضرورية للنسخ

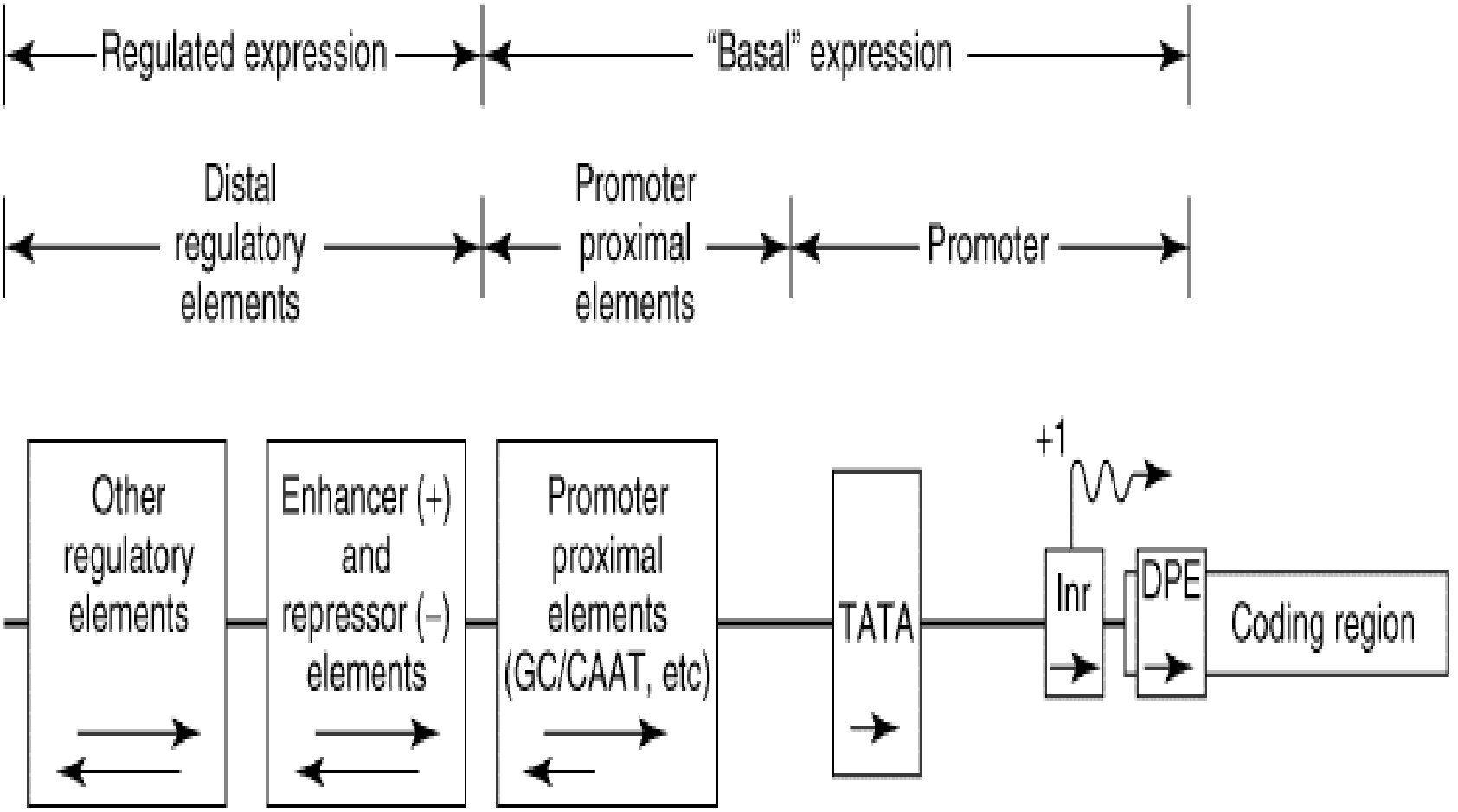
أ- Promoter

- **Core promoter** (TATA-box) **المحفز المركزى**
- **Proximal elements of promoter** **تتابعات قريبة من المحفز المركزى** (CAAT-box, GC-box)
  - UAS: upstream activating sequence

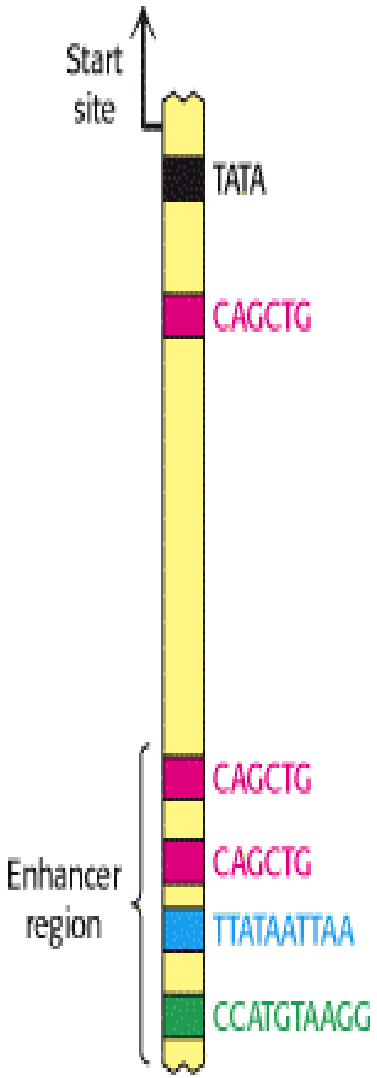
ب- Terminator

منطقة توجد بعد المنطقة المشفرة للجين downstream **ويتعرف عليها إنزيم البلمرة** RNA polymerase **كإشارة لإنهاء النسخ.**

تابع تتابعات الـ DNA المنظمة لعملية النسخ



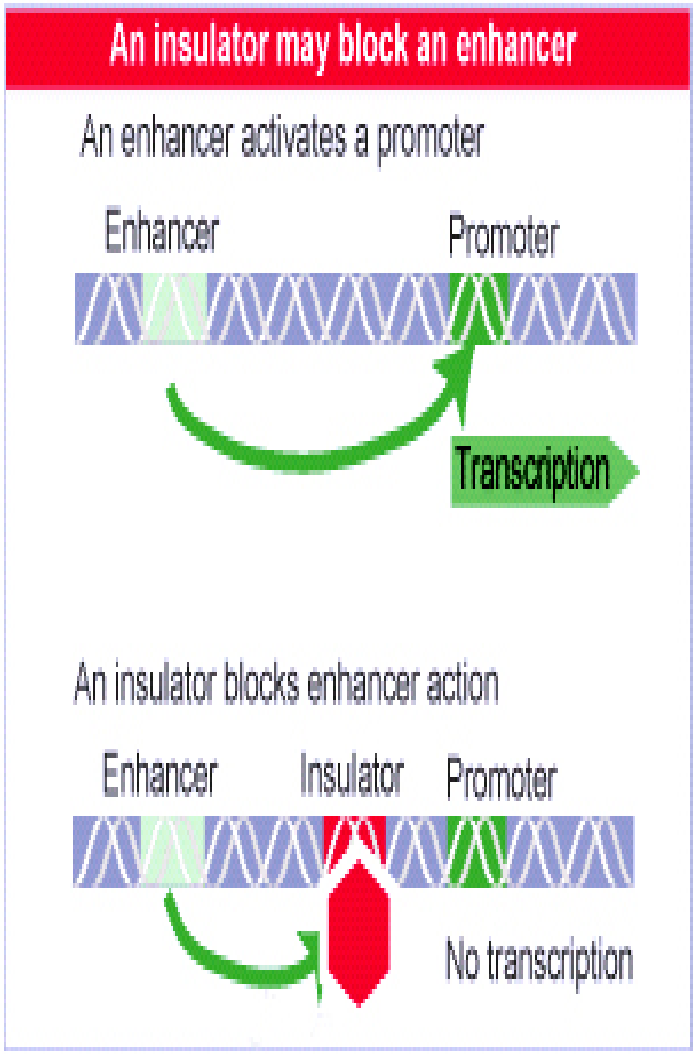
تابع تتابعات الـ DNA المنظمة لعملية النسخ



ج) المعززات Enhancer elements

- هى تتابعات من الـ DNA تقوى أو تعزز النسخ و تزيد من نشاط العديد من المحفزات promoters فى الكائنات مميزة النواه.
- ترتبط به بروتينات منظمة متخصصة **Activator** تنشط النسخ.
- تكون فعالة فقط فى أنواع معينة من الخلايا التى يحدث بها تعبير للبروتينات المنظمة المناسبة.
- له تأثير موجب على عملية النسخ حتى إن وجد على مسافة ألاف القواعد من المحفز (تأثير من على بُعد) .
- له تأثير فى كلا الإتجاهين بعد بداية النسخ downstream أو قبل بداية النسخ upstream من المحفز.
- يستطيع تنشيط أى محفز على مقربة منه وربما يؤثر على العديد من المحفزات.

تابع تتابعات الـ DNA المنظمة لعملية النسخ



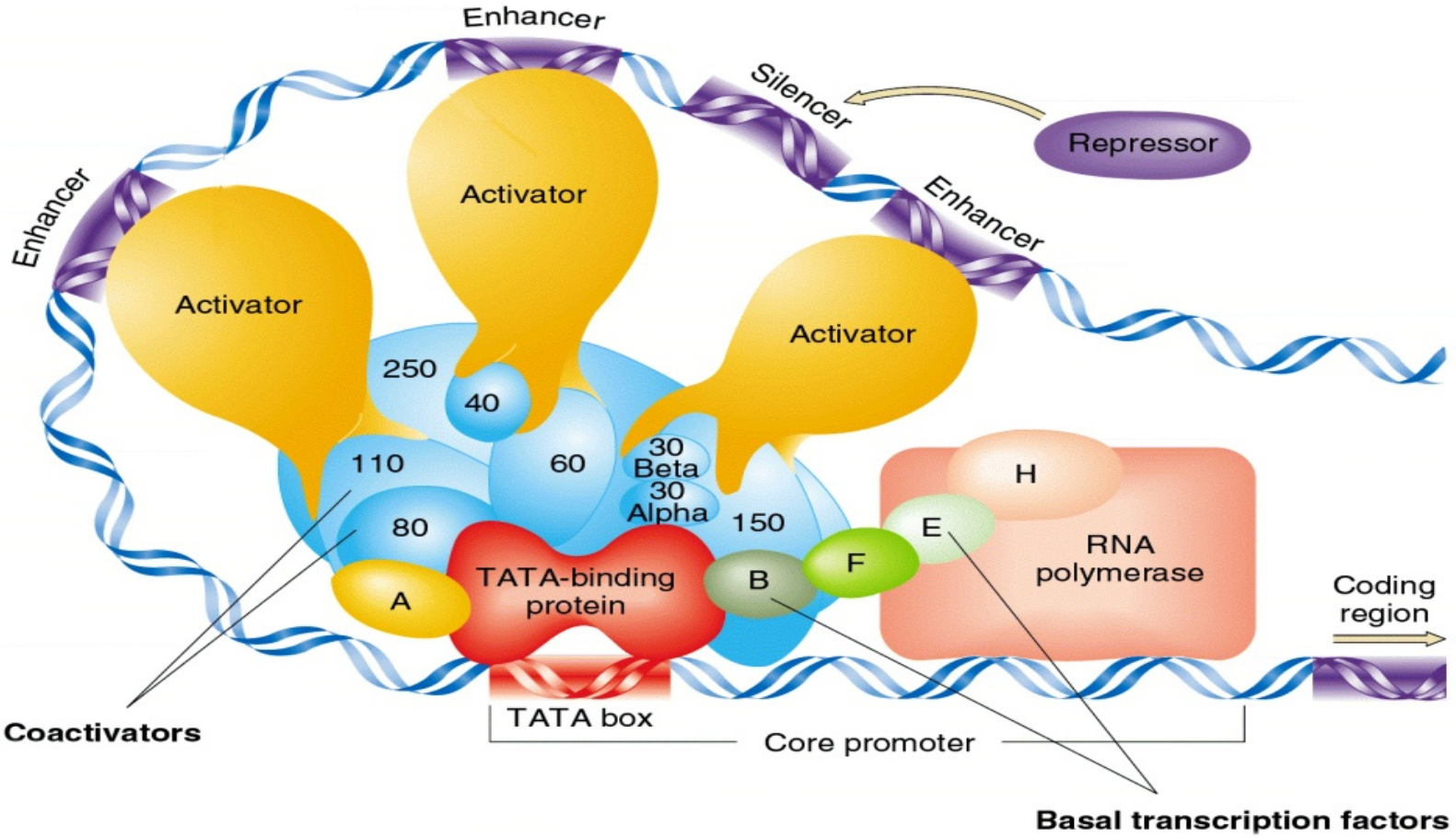
د) المثبطات Silencers أو Repressors تتابعات تقلل أو تثبط تعبير الجينات.

- المثبطات مثلها مثل المعززات هى تتابعات من الـ DNA يمكن أن تبعد ألاف القواعد عن الجين ولكن تؤثر على تعبيره.
- تثبط النسخ أو تمنع إرتباط المنشط بالمعزز مما يؤدى لقفل الجين.

هـ) العازلات Insulators

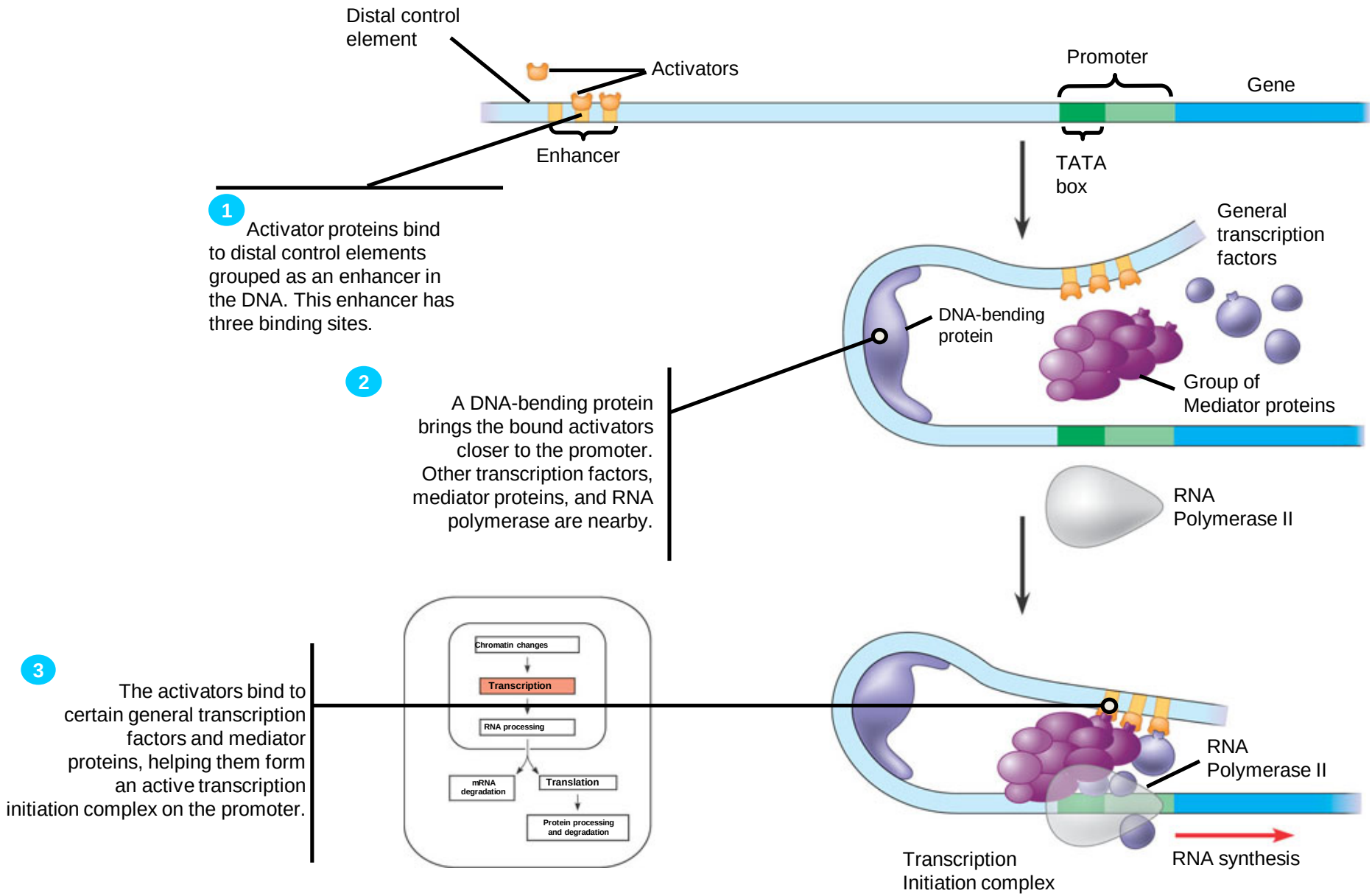
تتابعات تمنع أو تُعيق تأثير المعزز والتى يرتبط بها بروتين واحد أو أكثر وتؤدى الى منع المعزز من التأثير على المحفز (تحجب تأثير المعزز) .

تابع تتابعات الـ DNA المنظمة لعملية النسخ

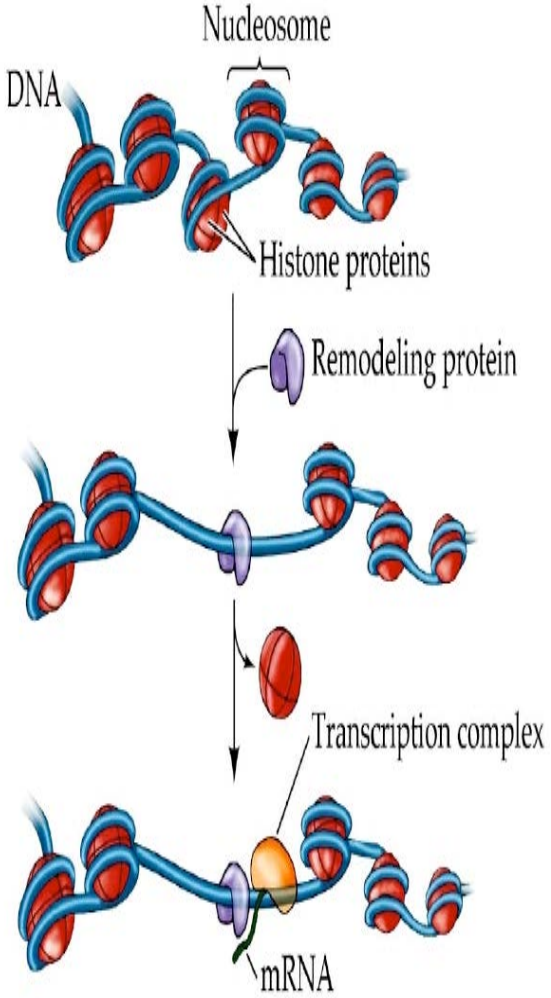


يمكن أن تظهر عروات فى الـ DNA نتيجة إرتباط عوامل النسخ

TFs + enhancer + activator + RNA Polymerase II = <u>transcription initiation complex</u>


Distal control element
Activators
Promoter
Gene
Enhancer
TATA box
1
Activator proteins bind to distal control elements grouped as an enhancer in the DNA. This enhancer has three binding sites.
General transcription factors
DNA-bending protein
Group of Mediator proteins
2
A DNA-bending protein brings the bound activators closer to the promoter. Other transcription factors, mediator proteins, and RNA polymerase are nearby.
RNA Polymerase II
3
The activators bind to certain general transcription factors and mediator proteins, helping them form an active transcription initiation complex on the promoter.
Chromatin changes
Transcription
RNA processing
mRNA degradation
Translation
Protein processing and degradation
RNA Polymerase II
Transcription Initiation complex
RNA synthesis

٣) إرتباط البروتينات مع التتابعات المنظمة



trans-acting factors

- غالبا بروتينات ترتبط مع عناصر الـ cis-acting elements لتنظيم نسخ الجينات.
- هذه البروتينات يمكن أن تؤثر بعدة طرق:
  - التأثير فى أنسجة معينة.
  - التأثير فى مرحلة معينة من التطور.
  - التأثير أثناء تجهيز البروتينات protein modification.
  - يمكن أن تحتاج لبروتينات اخرى تساعدها على الارتباط بالـ DNA
- مثال: - RNA polymerase

  - Transcription factors

- إرتباط عوامل النسخ بهذه العناصر المنظمة يتم بطريقة متسلسله
- هذه التفاعلات تؤدى لتغير فى تركيب الكروماتين والذى فى النهاية يزيد من إتاحة الـ DNA لعوامل أخرى وإمكانية عملية النسخ.

تابع إرتباط البروتينات مع التتابعات المنظمة

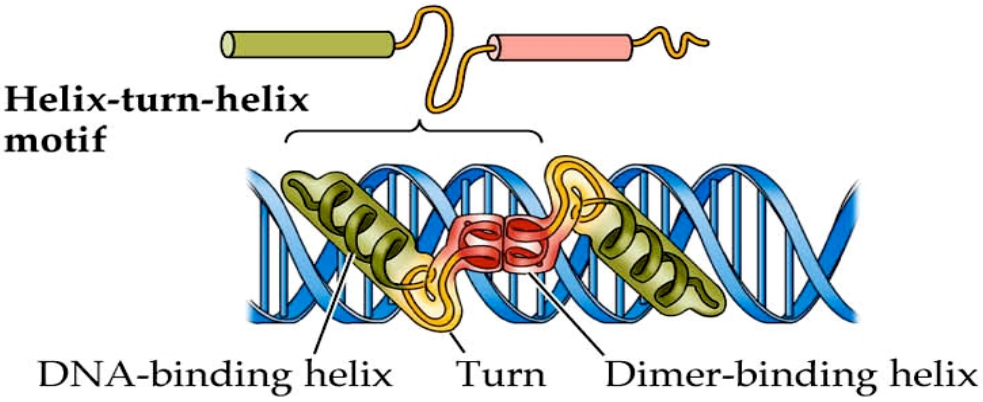
كيفية الإرتباط مع الـ DNA - التخصص فى عملية التنظيم يتطلب بروتينات منظمة ترتبط بدقة مع المنطقة الصحيحة للـ DNA وتتكون روابط هيدروجينية بين البروتين والـ DNA

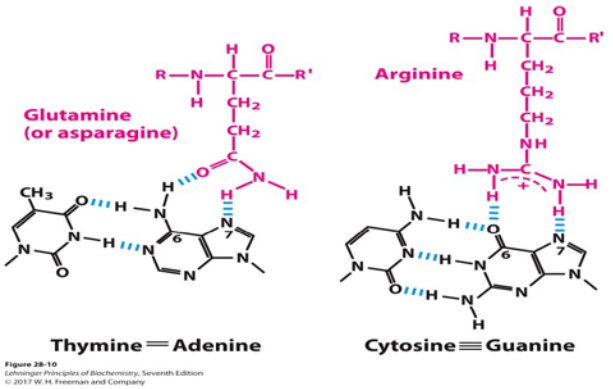
يوجد ترتيب معين أو أشكال معينه للبروتينات motifs تمكنها من الإرتباط مع الـ DNA مثل:

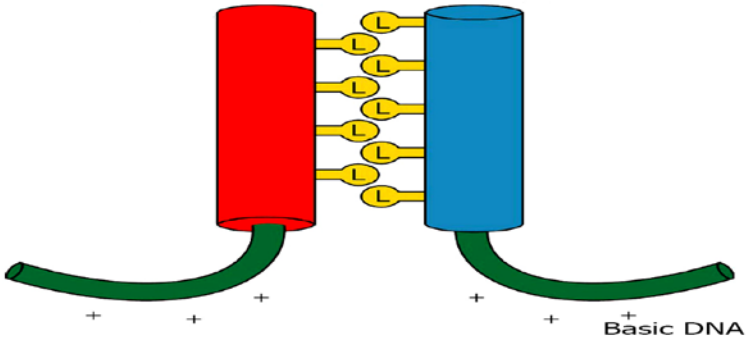
helix-turn-helix

zinc finger

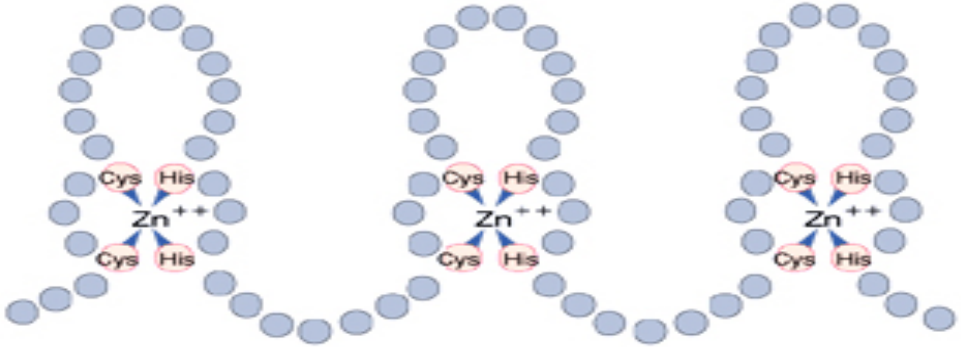
leucine zipper







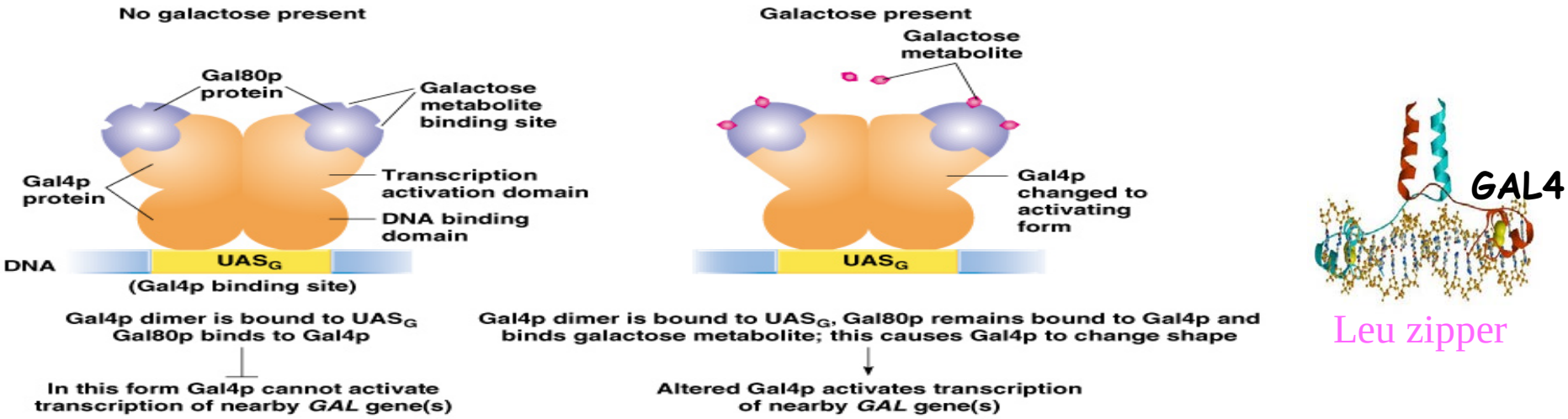
Leu zipper



Zinc finger

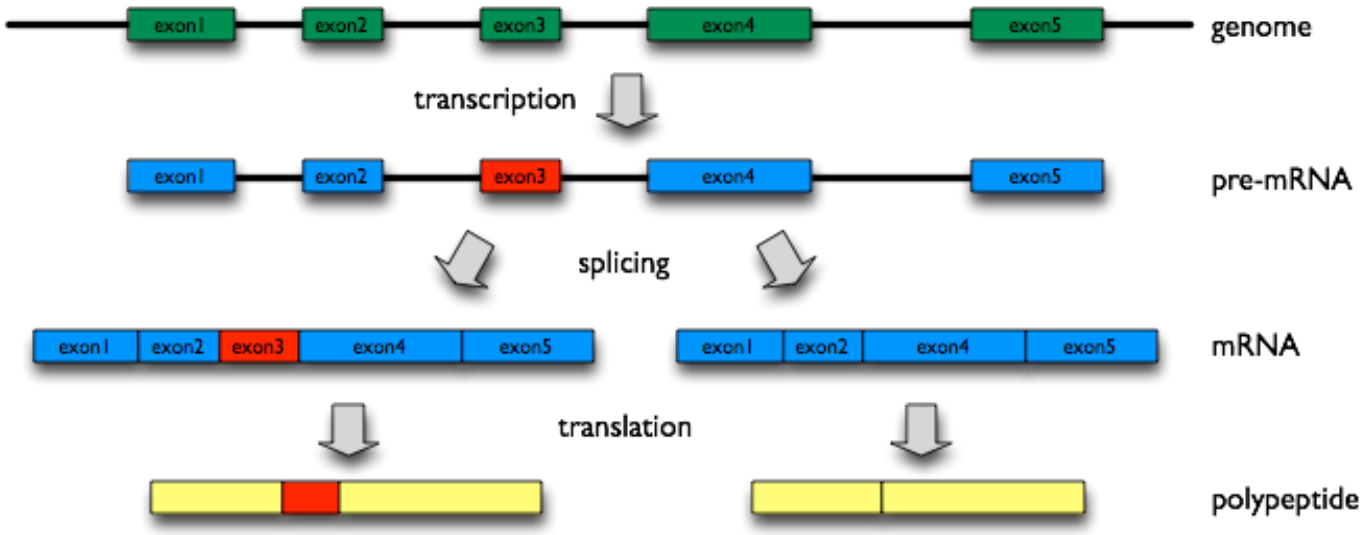
مثال: التحكم فى نسخ جينات تمثيل الجالاكتوز فى الخميرة

- توجد ٣ جينات تشفر لإنزيمات لتمثيل الجالاكتوز فى الخميرة (GAL1 galactokinase, GAL7 galactose transferase, & GAL 10 galactose epimerase)
- فى غياب الجالاكتوز لا يحدث نسخ.
- وجود الجالاكتوز وغياب الجلوكوز يستحث نسخ الجينات.
- توجد هذه الجينات قريبة من بعضها ولكن لا تكون نظام الاوبرون.
- فى مكان أخر يوجد جين GAL4 يشفر لبروتين يرتبط مع تتابع يسمى upstream activator sequence UAS_G يقع بين GAL1 and GAL10
- ويوجد جين أخر GAL80 يشفر لبروتين مثبط يرتبط مع البروتين GAL4 مكونا معقد
- إرتباط المعقد البروتينى المثبط يوقف النسخ (فى غياب الـ gal)
- عند وجود الـ gal يستحث نسخ الجينات عن طريق تغيير فى المعقد البروتينى المثبط فيتغير شكلة ويستطيع تنشيط النسخ.



❑ ثانيا: التنظيم على مستوى تجهيز الـ RNA
Alternative RNA Processing

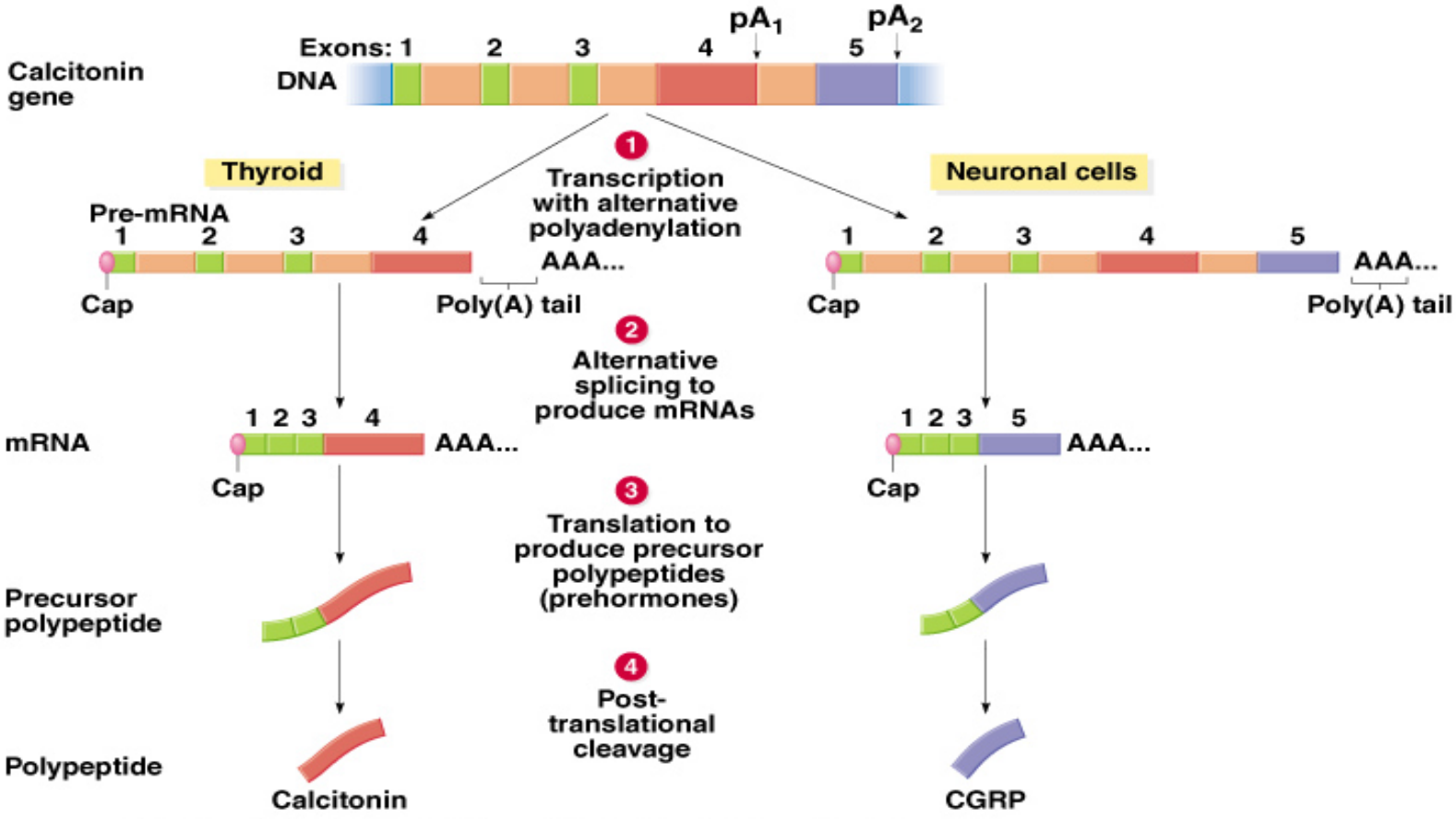
- التنظيم على مستوى تجهيز الـ RNA
- يتحدد الـ mRNA الناتج عن طريق كيفية عملية التجهيز للمنسوخ الاولى حيث يمكن حدوث تباديل مختلفة أثناء إضافة قواعد الأدينين Alternative polyadenylation وكذلك عند إزالة الإنترونات ووصل الإكسونات Alternative splicing
- تعنى إن نفس جزئ الـ mRNA الأولى يعطى بروتينات مختلفة حسب تخصص الخلية.
- تجهيز المنسوخ الأولى بطرق مختلفة يؤدى للتنوع الوراثى أو تباين فى الأنسجة المختلفة.
- مثال فى الإنسان بروتين calcitonin (CALC)



ثانيا: التنظيم على مستوى تجهيز الـ RNA

Alternative RNA Processing

يتم تنظيم تعبير الجينات بواسطة عمليات تجهيز بديلة للـ RNA إما عن طريق أماكن بديلة لقص الإنترونات ولصق الإكسونات intron-exon splice – أماكن بديلة لإضافة قواعد الأدينين العديدة polyadenylation.



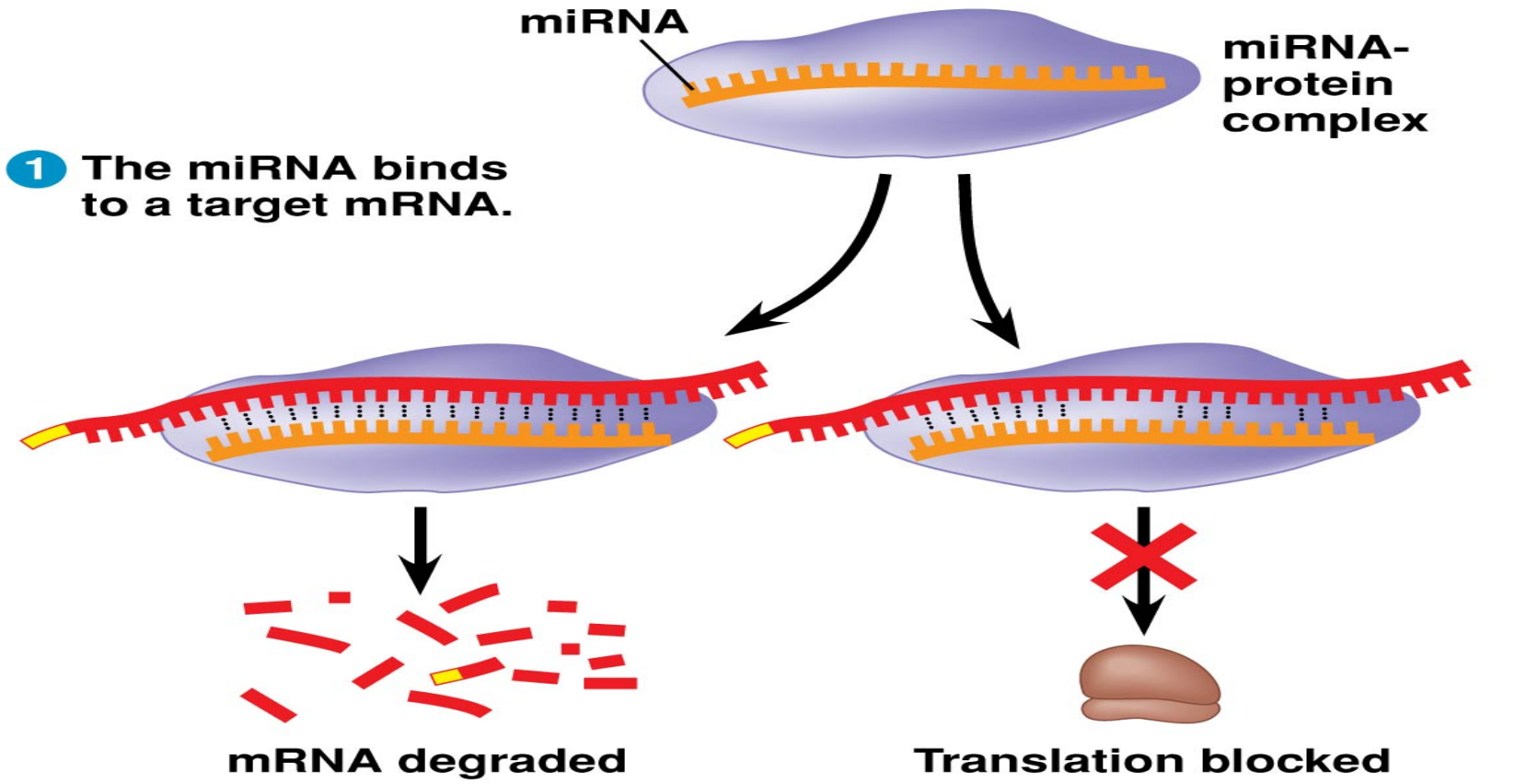
❑ ثالثا: التنظيم على مستوى عملية الترجمة

- عدم إرتباط الريبوسوم بالـ mRNA يمنع عملية الترجمة.
- التحكم فى إرتباط الريبوسوم وحدوث الترجمة يتحدد عن طريق وجود او غياب الـ cap (القلنسوة) عند الطرف ٥’ وكذلك طول الـ poly-A tail عند الطرف ٣’

❑ رابعا: تنظيم هدم الـ (mRNA)
mRNA Degradation

- فى مميزات النواه يتراوح عمر الـ **(mRNA)** أو فترة بقائة فى الخلية من دقائق قليلة إلى عدة ساعات وذلك يعتمد على الظروف الداخلية للخلية.
- توجد عوامل تؤثر على ثبات الـ mRNA مثل الهرمونات.
- أطراف السلاسل لجزيئات الـ mRNA لها دور هام فى ثبات الجزئ.
- القلنسوة عند الطرف ٥’ (5' cap) تحمى سلسلة الـ mRNA من إنزيمات 5' exonucleases وكذلك الـ poly (A) tail يحمى الطرف ٣’ للسلسلة من إنزيمات 3' exonucleases
- توجد أنواع من الـ RNA صغيرة الوزن الجزيئي تشترك فى تنظيم التعبير على مستوى هدم الـ mRNA أو على مستوى تعطيل عملية الترجمة مثل micro RNA (**miRNA**) و **Short interferring RNA (siRNA)** حيث ترتبط مع بروتينات مكونه معقد يرتبط مع الـ mRNA بحيث:
- إذا كان الإرتباط تام يحدث تكسير للـ mRNA
- وإذا كان الإرتباط غير تام يحدث تعطيل للترجمة.

تنظيم هدم الـ (mRNA)
mRNA Degradation



© 2014 Pearson Education, Inc.

❑ خامسا: تنظيم هدم البروتينات Protein Degradation

- تختلف البروتينات فى طول فترة حياتها فالبعض فترة حياته قصيرة short-lived مثل مستقبلات الهرمونات steroid receptors والبعض الاخر يبقى لفترة أطول long-lived مثل بروتينات الشبكية lens proteins
- تعتمد هذه العملية على إنزيم البروتيز protease والذى يوجد فى الليسوسوم والبروتيوسوم حيث يتم (تكسير البروتينات لوحدات ببتيدية صغيرة).
- لكن لابد من حدوث تعليم للبروتين ببعض الجزيئات حتى يدخل الى البروتيوسوم ويتم هدمة .

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

