

12849
3

მანანა გორდუზიანი

მოლეკულური ბიოლოგია

სალექციო კურსი

(ნაწილი I)

ბიოლოგიისა და მედიცინის სპეციალობის სტუდენტებისთვის

თბილისი

2009

საქართველოს
საგარეო ურთიერთობების
სამსახური
საგარეო ურთიერთობების
სამსახური

UDC (უკ) 577.3

გ - 702

11267.123

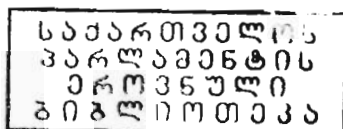
საღეჭი კურსში არარეგულარული ბიოპოლიმერების - ნუკლეინის მჟავებისა და ცილების სტრუქტურა-ფუნქცია, უჯრედში მიმდინარე პროცესების ტრანსკრიპციისა და ტრანსლაციის, პროკარიოტული გენის ექსპრესიის რეგულაციის მექანიზმები და თავისებურებები განხილული. პროცესების ამსახველი მრავალფეროვანი საილუსტრაციო მასალა ბიოლოგიისა და მედიცინის სპეციალობის სტუდენტებს გენეტიკური ინფორმაციის შენახვის, აღწარმოქმნის, გადაცემისა და რეალიზების მექანიზმების გაცნობიერებაში დაეხმარება და შემკვიდრებითობისა და ცვალებადობის მოდელური საფუძვლების წვდომას გაუადვილებს.

რედაქტორი პროფ. დავით მიქელაძე

რეკენზენტი ბ.დ. მარინა ტაბატაძე

ISBN 978-9941-0-1448-2 (ყველა ნაწილის)

ISBN 978-9941-0-1449-9 (პირველი ნაწილის)



მოლეკულური ბიოლოგიის საგანი

ტერმინი “მოლეკულური ბიოლოგია” ფრენსის კრიკს ეკუთვნის. მისივე განმარტებით ეს არის მეცნიერება გენეტიკური ინფორმაციის შენახვის, მისი აღწარმოქმნის, გადაცემისა და რეალიზების მექანიზმების შესახებ, არარეგულარული ბიოპოლიმერების – ნუკლეინის მჟავებისა და ცილების სტრუქტურისა და ფუნქციის შესახებ.

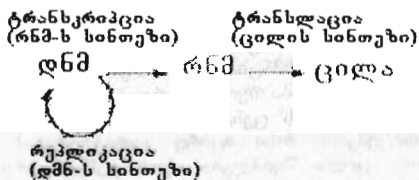
მოლეკულურ და ატომურ დონეზე ბიოლოგიური პროცესების შესწავლიდან, მოლეკულური ბიოლოგია რთული ზემოლეკულური უჯრედული სტრუქტურების შესწავლაზე გადაერთო, დღეისათვის მეცნიერების ეს მიმართულება წარმატებით წევეტს გენეტიკის, ფიზიოლოგიის, ევოლუციისა და ეკოლოგიის პრობლემებს.

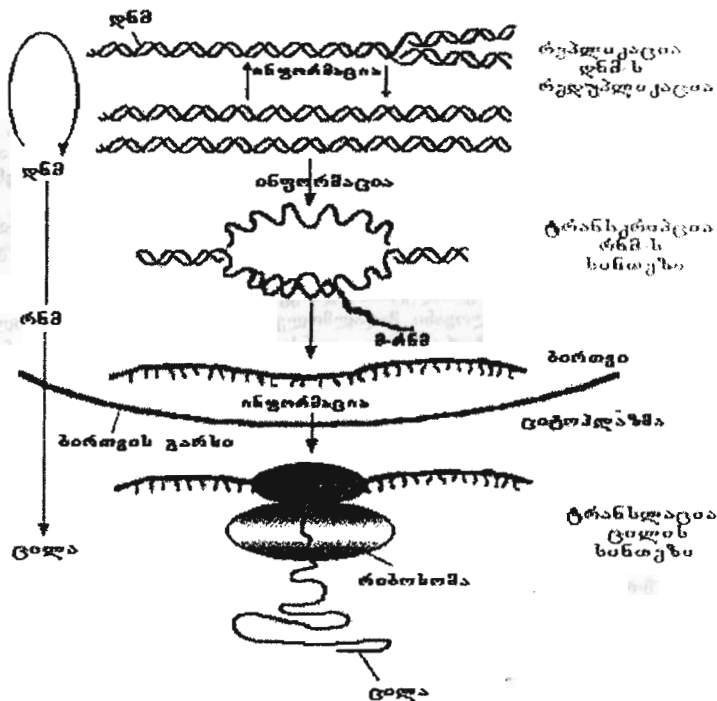
კოცხალი ბუნების მნიშვნელოვანი მაღალმოლეკულური ნაერთების - ცილებისა და ნუკლეინის მჟავების სტრუქტურისა და ფუნქციის, უჯრედში მათი სინთეზის მექანიზმების შესწავლით, მოლეკულური ბიოლოგია მემკვიდრულობისა და ცვალებადობის მოლეკულურ მექანიზმებს ადგენს.

მოლეკულური ბიოლოგიის სადეცეო კურსი ითვალისწინებს უჯრედში მიმდინარე უმთავრეს პროცესების - ცილის ბიოსინთეზის, გენის ექსპრესიის რეგულაციის, დნმ-ის რეპლიკაციის, რეპარაციის, რეკომბინაციის მოლეკულური მექანიზმებისა და თავისებურებების განხილვას.

მოლეკულური ბიოლოგიის ცენტრალური დოგმა - ფორმულირებულია ფრენსის კრიკის მიერ. ცენტრალური დოგმის თანახმად დნმ-ში კოდირებული გენეტიკური ინფორმაცია მატრიცულ რნმ-ს (მ-რნმ) გადაეცემა (ტრანსკრიპცია). შემდგომში, უკვე მ-რნმ-ის ინფორმაციის საფუძველზე, რიბოსომები შესაბამისი ცილის მოლეკულების სინთეზს უზრუნველყოფენ (ტრანსლაცია).

მოლეკულური ბიოლოგია
ცენტრალური დოგმა





მოლეკულური ბიოლოგიის ცენტრალური დოგმა

ჩვეულებრივ გენეტიკური ინფორმაცია გადაიცემა შემდეგი თანმიმდევრობით: დნმ → რნმ → ცილა. ზოგ შემთხვევაში დნმ-ის ნაცვლად მატრიცის როლს რნმ ასრულებს (რნმ-შემცველი ვირუსები) და ინფორმაციის გადაცემის თანმიმდევრობაა - რნმ→რნმ→ცილა, ან რნმ→დნმ→რნმ→ცილა (რეტროვირუსები).

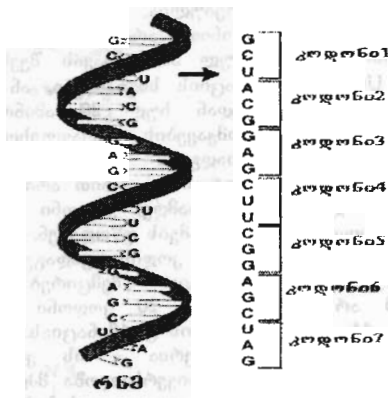
გენეტიკური ინფორმაციის გადაცემა ხდება მხოლოდ ნუკლეინის მჟავებიდან (დნმ, რნმ) ცილებზე, ინფორმაცია არასოდეს გადაიტანება ცილიდან ნუკლეინის მჟავებზე, ანუ ცილა არ შეიძლება იყოს მატრიცა დნმ-ის ან რნმ-ის სინთეზისათვის.

მოლეკულური ბიოლოგიის ცენტრალური დოგმა დღემდე სამართლიანია, თუმცა ბოლო წლების მონაცემებმა მისი მცირე კორექტირების აუცილებლობა წარმოშვა. აღმოჩნდა, რომ ზოგი ცილა შეიძლება იყოს გენეტიკური ინფორმაციის გადამტანი. ნუკლეინის მჟავებისაგან განსხვავებით, რომლებშიც გენეტიკური ინფორმაციის გადატანის საფუძველს რეპლიკაციის პროცესი წარმოადგენს, ცილებით მსგავსი ფუნქციის შესრულების საფუძველი უკვე სინთეზირებული ცილის მოლეკულის კონფორმაციული ცვლილებებია. აღნიშნული მოვლენის დასახასიათებლად რამდენიმე წლის წინ შემოღებული იყო ახალი ტერმინი "ცილოვანი მექანიზმები".

გენეტიკური კოდი - ცილის მოლეკულაში ამინომჟავების თანმიმდევრობას დნმ-ის ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობები განსაზღვრავს - გენეტიკური კოდის მეშვეობით დნმ-

ში ჩაწერილია ინფორმაცია ცილის პირველადი სტრუქტურის შესახებ. დადგენილია გენეტიკური კოდის შემდეგი თვისებები:

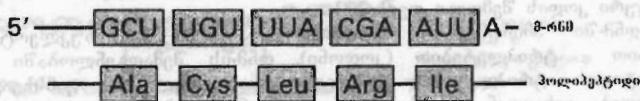
1-დნმ-ში ამინომჟავები კოდირებულია სამ-სამი ნუკლეოტიდის შემცველი ჯგუფებით - ტრიპლეტებით (კოდონი). დნმ-ის შემადგენლობაში შემავალი ოთხი ნუკლეოტიდის ტრიპლეტებად დაჯგუფებისას სულ 64 განსხვავებული კოდონი ფორმირდება. ეინაიდან დნმ მხოლოდ ოთხ განსხვავებულ ნუკლეოტიდს შეიცავს, ერთი ამინომჟავას ერთი ფუძით კოდირებისას შესაძლებელი იქნებოდა მხოლოდ ოთხი, ერთი ამინომჟავას ორი ფუძით კოდირებისას კი 16 ამინომჟავას კოდირება, რაც ცილების შემადგენლობაში შემავალი 20 განსხვავებული ამინომჟავას კოდირებისთვის არასაკმარისია, ამიტომ ერთი ამინომჟავას კოდირებისთვის აუცილებელია სამი ან მეტი ფუძე. დადგენილია, რომ ერთ ამინომჟავას სამი წევრისაგან შემდგარი ჯგუფი - კოდონი კოდირებს.



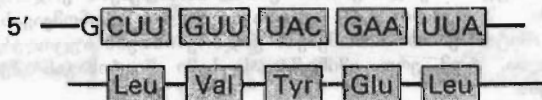
რიბონუკლეინის მჟავა

2-უეკარიოტულ გენებს წყვეტილი აგებულება აქვთ და კოდირებადი და არაკოდირებადი (ტრანსლირებადი და არატრანსლირებადი) ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობების მონაცვლეობით არიან წარმოდგენილი. დნმ-ის თანმიმდევრობებს, რომლებიც შეიცავენ ინფორმაციას ცილის პირველადი სტრუქტურის შესახებ (კოდირებადი თანმიმდევრობა) - ექსონები ეწოდება. თანმიმდევრობებს, რომლებიც არ შეიცავენ ინფორმაციას ცილის პირველადი სტრუქტურის შესახებ (არაკოდირებადი თანმიმდევრობა) - ინტრონები ეწოდება. პროკარიოტებისთვის გენის ინტრონ-ექსონური სტრუქტურა დამახასიათებელი არ არის. პროკარიოტული ორგანიზმების გენები უწყვეტია ანუ პოლიპეპტიდური ჯაჭვები კოდონების უწყვეტი თანმიმდევრობით კოდირდება.

3-გენეტიკური კოდის ფუძეების თანმიმდევრობა ზუსტად განსაზღვრული წერტილიდან ათვლება. დნმ-ის რაოდენობის ლიმიტირების შემთხვევაში ორგანიზმები გენების ურთიერთგადაყარვის პრინციპს იყენებენ. მაგ. ზოგიერთი ფავის დნმ უფრო მეტი რაოდენობის ცილებს კოდირებს ვიდრე ამის საშუალებას მის შემადგენლობაში შემავალი ნუკლეოტიდების რაოდენობა იძლევა. დადგენილია, რომ ფავის ურთიერთგადაყარავი გენების ტრანსკრიპტები სხვადასხვა ათვლის ჩარჩოთი ტრანსლირდება, რაც განსხვავებული ამინომჟავური შედგენილობის მქონე ცილების სინთეზს უზრუნველყოფს.



ათვლის ჩარჩო 2



4-გენეტიკური კოდი გადაგვარებულია, რაც გულისხმობს, რომ ამინომჟავების უმრავლესობა ერთზე მეტი კოდონით არის დეტერმინირებული. არსებული 64 კოდონიდან 61 კოდონი განსაზღვრულ ამინომჟავას შეესაბამება და მხოლოდ სამი კოდონი (UAG, UAA, UGA - ტერმინაციის სიგნალები, ან სტოპ-კოდონები) კოდირებს ტრანსლაციის ტერმინაციას. ეინაიდან სულ 20 ამინომჟავა 61 კოდონით არის კოდირებული, ცხადია, რომ ამინომჟავების უმრავლესობას ერთზე მეტი კოდონი შეესაბამება. გამონაკლისს წარმოადგენს ორი ამინომჟავა - მეთიონინი და ტრიფტოფანი, რომლებიც მხოლოდ ერთი კოდონით არიან კოდირებული. დანარჩენ 18 ამინომჟავას ორი, სამი და მეტი (ექვსამდე) კოდონი შეესაბამება. ერთი და იმავე ამინომჟავას შესაბამის კოდონებს სინონიმებს უწოდებენ.

ვარაუდობენ, რომ გენეტიკური კოდის გადაგვარების ბიოლოგიური აზრი მუტაციების მოქმედების მიზნითაა. შემცირებაში მდგომარეობს. კოდი გადაგვარებული რომ არ იყოს, მაშინ 20 კოდონი 20 ამინომჟავას კოდირებას მოახდენდა, დანარჩენი 44 კი ტრანსლაციის ტერმინაციას.

5-გენეტიკური კოდი უნივერსალურია - ის ერთნაირია ყველა ცოცხალი ორგანიზმისთვის. გენეტიკური კოდის უნივერსალობა მძლავრი არგუმენტი ცოცხალი ორგანიზმების ერთიანი წარმოშობისა და ევოლუციის სასარგებლოდ.

გენეტიკური კოდის ცხრილი

მეორე ფუძე

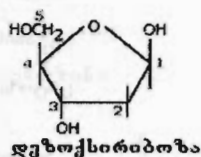
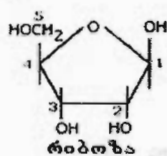
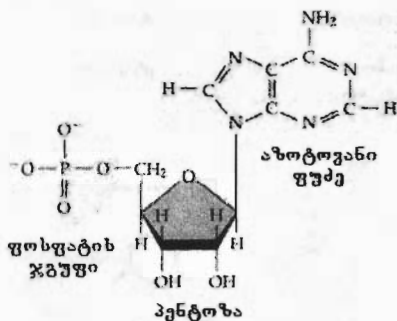
		მეორე ფუძე					
		U	C	A	G		
პირველი ფუძე	U	UUU } Phe UUC } UUA } UUG } Leu	UCU } UCC } UCA } UCG } Ser	UAU } Tyr UAC } UAA Stop UAG Stop	UGU } Cys UGC } UGA Stop UGG Trp	U C A G	
	C	CUU } CUC } CUA } CUG } Leu	CCU } CCC } CCA } CCG } Pro	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } CGA } CGG } Arg	U C A G	
	A	AUU } AUC } AUA } AUG } Ile Met	ACU } ACC } ACA } ACG } Thr	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } AGG } Arg	U C A G	
	G	GUU } GUC } GUA } GUG } Val	GCU } GCC } GCA } GCG } Ala	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } GGA } GGG } Gly	U C A G	

ნუკლეინის მჟავების სტრუქტურა

(<http://www.johnkyrk.com/DNAatomy.html>)

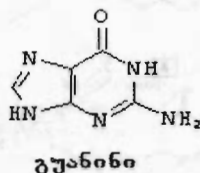
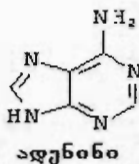
ნუკლეინის მჟავების სრული ჰიდროლიზისას გამოიყოფა:

- პურინისა და პირიმიდინის ფუძეები;
- მონოსაქარიდები – რიბოზა ან დეზოქსირიბოზა ($C_5H_{10}O_5$);
- ფოსფორმჟავა.

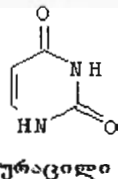
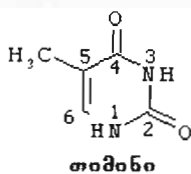
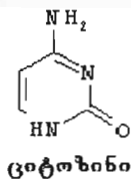


მონოსაქარიდების სტრუქტურა

ნუკლეოტიდი



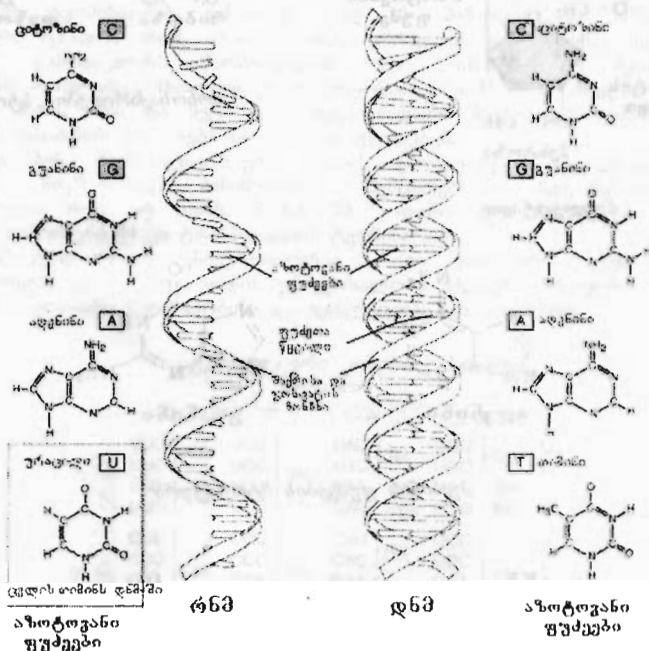
პურინის ფუძეების სტრუქტურა



პირიმიდინის ფუძეების სტრუქტურა

ნუკლეინის მჟაეებს განსხვავებული შედგენილობა აქვთ. კერძოდ, დეზოქსირიბონუკლეინის მჟაეა (დნმ) შეიცავს დეზოქსირიბოზას, რიბონუკლეინის მჟაეა (რნმ) კი რიბოზას. ნუკლეინის მჟაეების შედგენილობაში არსებული განსხვავებები მოყვანილია ცხრილში.

ერთიანი კომონენტები	განსხვავებული კომონენტები	
	დნმ	რნმ
ადენინი	დეზოქსირიბოზა	რიბოზა
გუანინი	თიმინი	ურაცილი
ციტოზინი		

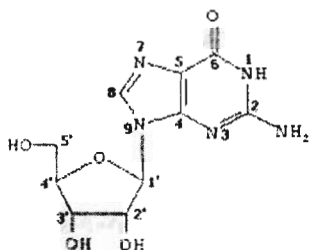


რიბონუკლეინის მჟაეა და დეზოქსირიბონუკლეინის მჟაეა

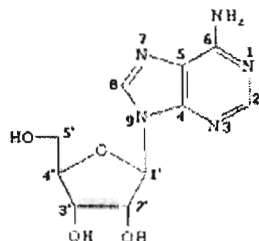
ნუკლეოზიდები - აზოტოვანი ფუძისა და ნახშირწყლების (რიბოზა ან დეზოქსირიბოზა) შენაერთებია. ნუკლეოზიდების წარმოქმნისას აზოტოვანი ფუძეების აზოტის ატომსა (აზოტის მეცხრე ატომი პურინის ფუძეებში და აზოტის პირველი

ატომი პირიმიდინის ფუძეებში) და რიბოზას ან დეზოქსირიბოზას პირველი ნახშირბადის ატომის პიდროქსილის ჯგუფს შორის N-გლიკოზიდური ბმა ყალიბდება.

პურინის ფუძის
შემცველი
ნუკლეოზიდები

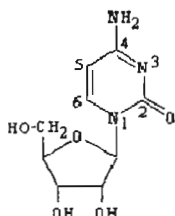


გუანოზინი

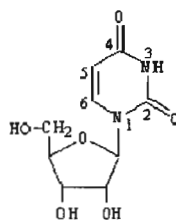


ადენოზინი

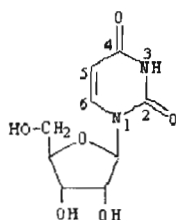
პირიმიდინის
ფუძის
შემცველი
ნუკლეოზიდები



ციტოზინი



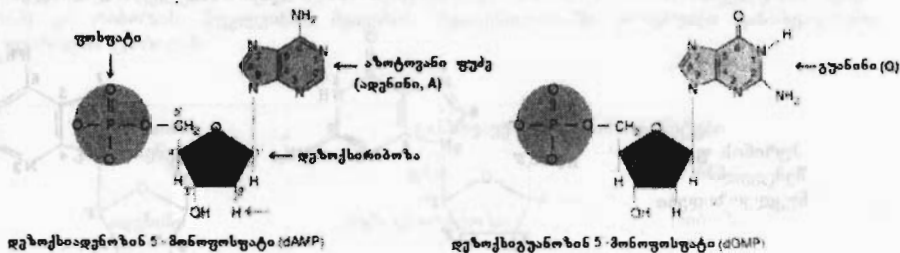
ურიდინი



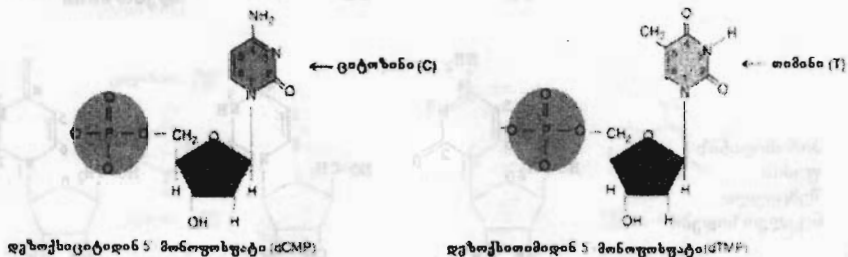
თიმიდინი

ნუკლეოტიდები - აზოტოვანი ფუძის, მონოსაქარიდისა და ფოსფორმჟავას ნაშთისაგან შედგება. ნუკლეოტიდის შემადგენლობაში შემავალი მონოსაქარიდი პენტოზების კლასს განეკუთვნება და ორი სახისაა - რიბოზა და დეზოქსირიბოზა. ნუკლეოტიდებს, რომლებიც რიბოზას შეიცავენ რიბონუკლეოტიდები ეწოდებათ, დეზოქსირიბოზას შემცველ ნუკლეოტიდებს კი - დეზოქსირიბონუკლეოტიდები. შესაბამისად ნუკლეინის მჟავებიც ორი სახისაა - რიბონუკლეინის მჟავა (რნმ) და დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა (დნმ). ნუკლეოტიდების შემადგენლობაში ორი ტიპის აზოტოვანი ფუძეა - პურინისა (ადენინი, გუანინი) და პირიმიდინის (ციტოზინი, თიმიდინი, ურაცილი).

ნუკლეოტიდები პურინის ფუძით

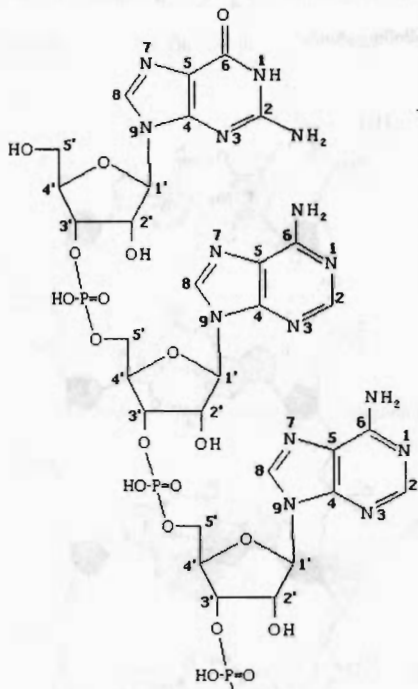


ნუკლეოტიდები პირიმიდინის ფუძით



ნუკლეოტიდები ნუკლეოზიდებისაგან ფოსფორმეჯავას (ერთიდან სამამდე) ნაშთის შემცველობით განსხვავდებიან. ნუკლეოტიდებში ფოსფორმეჯავას ნაშთი უბრალო ეთერული ბმით არის დაკავშირებული ნახშირწყლის (რიბოზა ან დეზოქსირიბოზა) მეხუთე ნახშირბადის ატომის პიდროქსილის ჯგუფთან. ფოსფორმეჯავას ნაშთების შემცველობის მიხედვით განასხვავებენ მონო-(NMP), დი-(NDP) და ტრიფოსფონუკლეოტიდებს (NTP). მათი ნომენკლატურა მოცემულია ცხრილში:

აზოტუანი ფუძეები	ნუკლეოზიდები	ნუკლეოტიდები	
		სრული სახელწოდება	შემოკლებული სახელწოდება
ადენინი	ადენოზინი	ადენოზინმონოფოსფატი	AMP
გუანინი	გუანოზინი	გუანოზინმონოფოსფატი	GMP
ციტოზინი	ციტიდინი	ციტიდინმონოფოსფატი	CMP
ურაცილი	ურიდინი	ურიდინმონოფოსფატი	UMP
თიმინი	თიმიდინი	თიმიდინმონოფოსფატი	TMP



საკუთრივ ნუკლეინის მჟავების პოლინუკლეოტიდმონოფოსფატებია. ნუკლეინის მჟავების პოლიმერული ჯაჭვის ჩამოყალიბებისას ერთი ნუკლეოტიდის 3'-ჰიდროქსილსა და მეორე ნუკლეოტიდის 5'-ჰიდროქსილის ჯგუფებს შორის ფოსფორდიეთერული - კოვალენტური - ბმები წარმოიქმნება. ერთი ჯაჭვის ნუკლეოტიდების ერთმანეთთან დაკავშირებაში აზოტოვანი ფუძეები მონაწილეობას არ ღებულობენ. პოლინუკლეოტიდური ჯაჭვი პოლარულია - ჯაჭვის ერთ ბოლოზე თავისუფალი ჰიდროქსილის ჯგუფი მონოსაქარიდის 5'-ნახშირბადის ატომთან არის დაკავშირებული, მეორე ბოლოზე კი 3'-ნახშირბადის ატომთან. ფუძეების თანმიმდევრობა პოლინუკლეოტიდურ ჯაჭვში იკითხება პენტოზას 5'-ნახშირბადის ატომიდან 3'-ნახშირბადის ატომის მიმართულებით. დნმ-ის და რნმ-ის უბნების ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობების ჩასაწერად იყენებენ აზოტოვანი ფუძეების შესაბამის ერთასოიან სიმბოლოებს - A, G, C, T, U. მაგალითად:

5'-HO-G-A-A-T-C-T-A-C-A...3'

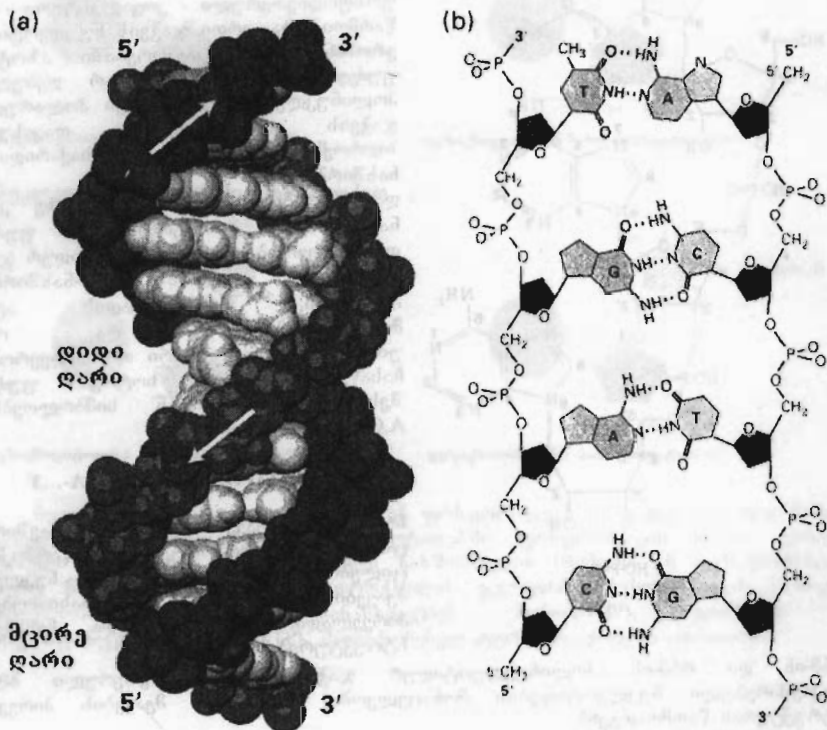
ნუკლეინის მჟავები ადვილად იკავშირებენ ცილებს ნუკლეოპროტეინების წარმოქმნით. ცილების მსგავსად ნუკლეინის მჟავებისთვისაც დამახასიათებელია პირველადი, მეორეული და მესამეული სტრუქტურების არსებობა.

დნმ-ის და რნმ-ის პოლინუკლეოტიდურ ჯაჭვში ფოსფორდიეთერული ბმებით დაკავშირებული ნუკლეოტიდების მონაცვლეობა ნუკლეინის მჟავების პირველად სტრუქტურას წარმოადგენს.

ნუკლეინის მჟავების მეორეული სტრუქტურა - ნუკლეინის მჟავების მეორეული სტრუქტურა პირველად 1953 წელს უოტსონმა და კრიკმა დაადგინეს (Watson, Crick). მათ მიერ მოწოდებული სტრუქტურული მოდელის ძირითადი თავისებურებებია:

- ორი სპირალური პოლინუკლეოტიდური ჯაჭვი საერთო ღერძის ირგვლივ არის დახეული. ჯაჭვები ანტიპარალელურია, ანუ ურთიერთსაწინააღმდეგო მხარესაა მიმართული.
- პურინისა და პირიმიდინის ფუძეები სპირალის შიდა მხარეს არის განლაგებული, ფოსფატისა და დეზოქსირიბოზას ნაშთები კი გარეთ.
- სპირალის დიამეტრი 20Å-ია. სპირალის ღერძის გასწვრივ მეზობელ ფუძეებს შორის მანძილი 3,4 Å-ია, ფუძეები ერთმანეთის მიმართ 36°-ით არიან მობრუნებული. ამრიგად, სპირალის ერთ ბიჯზე 10 ნუკლეოტიდი მოდის, რაც 34 Å-ს შეესაბამება.

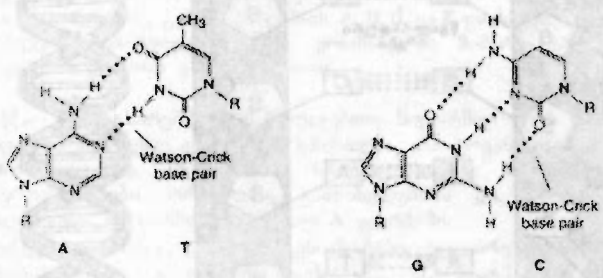
- სპირალის ორი ჯაჭვი ფუძეთა წყვილებს შორის არსებული წყალბადური ბმებით არის ერთმანეთთან დაკავშირებული. ამასთან, ადენინი ყოველთვის თიმინს უწყვილდება, გუანინი კი ციტოზინს.
- ფუძეების განსაზღვრული თანმიმდევრობა კონკრეტული გენეტიკური ინფორმაციის მატარებელია.



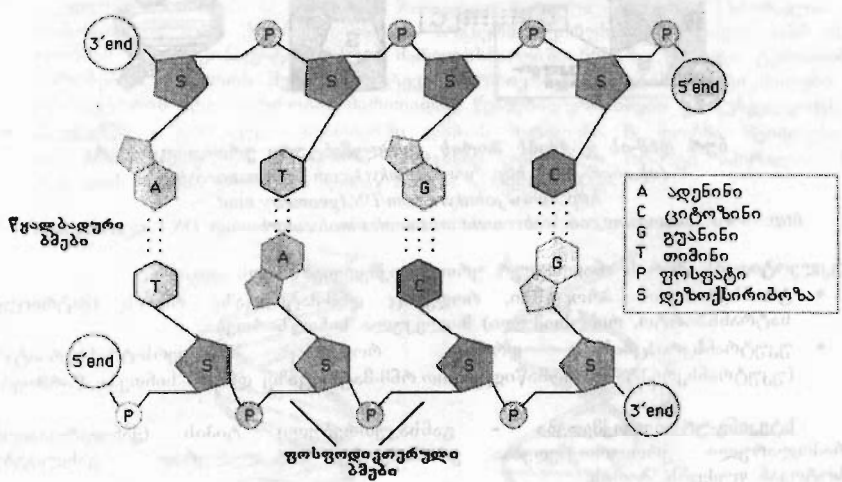
ამრიგად, დნმ-ის მეორეული სტრუქტურა სპირალურად დახვეული ორი ურთიერთკომპლემენტური და ანტიპარალელური ჯაჭვით არის წარმოდგენილი. მეორეული სტრუქტურის ჩამოყალიბების საფუძველს ფუძეთა კომპლემენტარობა (წყალბადური ბმები) და სტეკინგ-ურთიერთქმედებები წარმოადგენს.

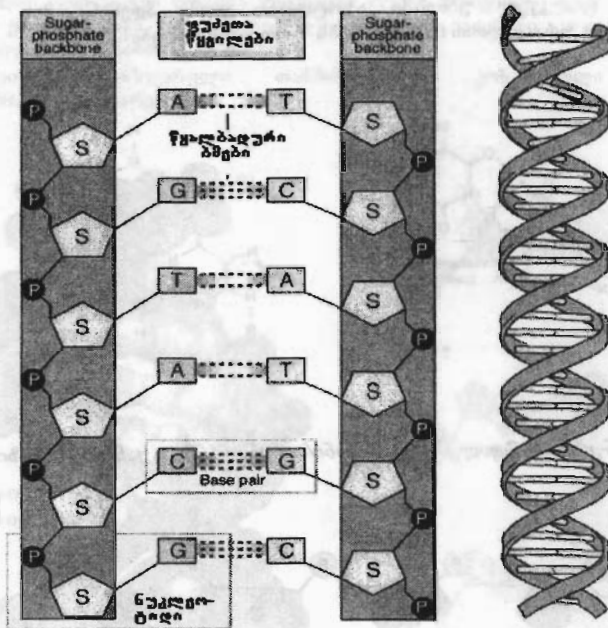
კომპლემენტარობა — ნუკლეოტიდების თანმიმდევრობა დნმ-ის ერთ ჯაჭვში, ავტომატურად განსაზღვრავს კომპლემენტური ჯაჭვის ნუკლეოტიდურ შედგენილობას. მაგ., დნმ-ის მოლეკულის ერთი ჯაჭვის აზოტოვანი ფუძე ადენინი (A) ურთიერთქმედებს მეორე ჯაჭვში მხოლოდ მის კომპლემენტურ აზოტოვან ფუძე-თიმინთან (T), გუანინი კი ციტოზინთან (როგორც დნმ-ში ისე რნმ-ში). ფუძეთა კომპლემენტურ ურთიერთქმედებას წყალბადური ბმების სისტემა უზრუნველყოფს. A-T ფუძეებს შორის ორი წყალბადური ბმაა, G-C ფუძეებს შორის კი სამი. ერთჯაჭვიანი სტრუქტურის მქონე რნმ-ის

მოლეკულის ცალკეულ უბნებში აზოტოვანი ფუძე ადენინი მის კომპლემენტურ აზოტოვან ფუძე ურაცილთან (U) ამყარებს ურთიერთქმედებას.



უოტსონ-კრიკის წყვილები – ადენინი/თიმინი (A/T); გუანინი/ციტოზინი (G/C).





სურ. დნმ-ის ჯაჭვებს შორის კომპლემენტური ურთიერთქმედება

(იხ. ანიმაცია <http://www.johnkyrk.com/DNAanatomy.html>)

<http://www.johnkyrk.com/DNAgeometry.html>

[http://www.sumanasinc.com/webcontent/amsamples/molecularbiology/DNA structure.html](http://www.sumanasinc.com/webcontent/amsamples/molecularbiology/DNA%20structure.html))

ნუკლეოტიდებს შორის ანალოგიურ ურთიერთქმედებებს აქვს ადგილი:

- ტრანსკრიპციის პროცესში, როდესაც დნმ-მატრიცაზე რნმ-ის (მატრიცული, სატრანსკრიპტო, რიბოსომული) მოლეკულა სინთეზირდება;
- უკუტრანსკრიპციის დროს, როდესაც რევერს-ტრანსკრიპტაზა (უკუტრანსკრიპტაზა) მონაწილეობით რნმ-მატრიცაზე დნმ-ის სინთეზი წარმოებს.

სტეინ-ურთიერთქმედება - განსაკუთრებული ტიპის (ვან-დერ-ვალსის) არაპოლარული ურთიერთქმედებაა ერთმანეთზე პარალელურად განლაგებულ აზოტოვან ფუძეებს შორის.

ჩარგაფის წესი - დნმ-ის ფუძეების სპეციფიკური დაწვეილებიდან გამომდინარეობს ერვინ ჩარგაფის მიერ 1950 წელს დადგენილი წესი, რომლის თანახმად დნმ-ის მოლეკულაში პურინის ფუძეების ჯამი პირიმიდინის ფუძეების ჯამის ტოლია. ყველა სახეობის დნმ-ში ადენინის ფარდობა თიმინთან, ხოლო გუანინისა - ციტოზინთან ერთი ტოლია:

1) $A=T$, $A/T=1$; 2) $G=C$, $G/C=1$; 3) $A+T=G+C$; 4) თუ $A+T>G+C$, მაშინ დნმ AT-ტიპისაა.

$(G+C)/(A+T)=K$ – სპეციფიურობის კოეფიციენტი, მუდმივი სიდიდეა თითოეული სახეობის დნმ-სთვის.

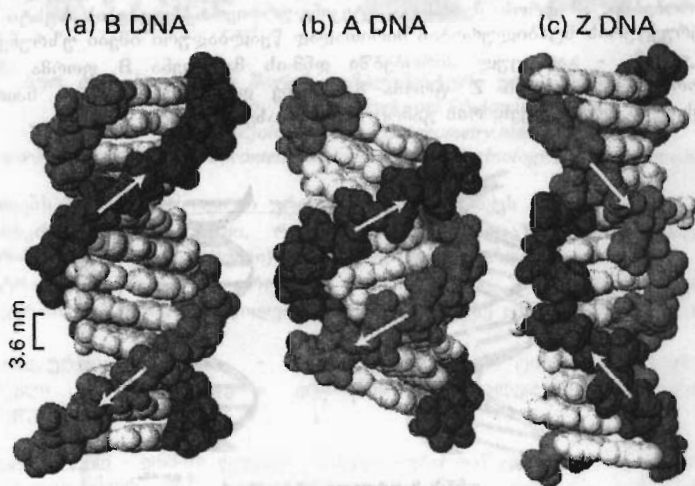
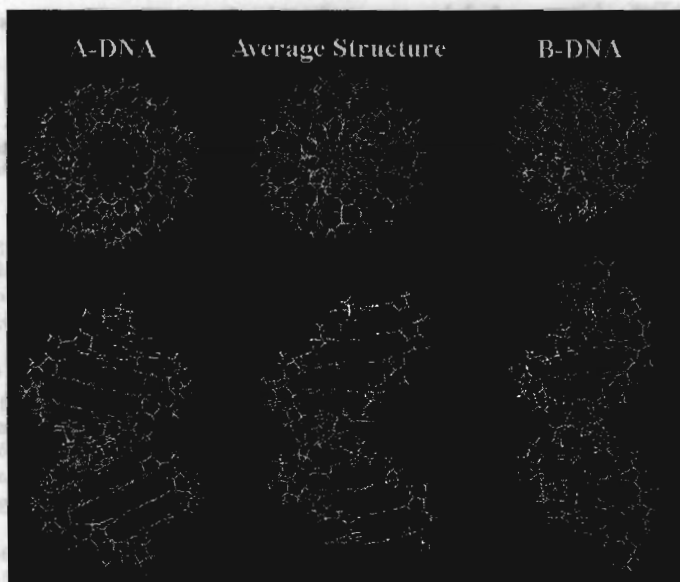
დნმ-ის პოლიმორფიზმი - დნმ-ისთვის დამახასიათებელია რამდენიმე სტრუქტურული ფორმის არსებობა. ტენიანობის %-ული მაჩვენებლისა და არის პირობებიდან გამომდინარე გვხვდება დნმ-ის A, B, C და Z-ფორმები. აღნიშნული ფორმები ჯაჭვების ახვევის მიმართულებით და ერთმანეთის მიმართ აზოტოვანი ფუძეების სიბრტყეთა დახრის კუთხით განსხვავდებიან.

- **B ფორმა** - წყალხსარებში დნმ ჩვეულებრივ B ფორმით არის წარმოდგენილი. დნმ-ის B-ფორმა მარჯვნივ დახვეული სპირალია, აზოტოვანი ფუძეები განლაგებულია პერიზონტალურად. ამ ფორმის სტაბილურობაში მნიშვნელოვანია სტეკინგ-ურთიერთქმედებები. ორგანული გამსხნელებისა და ცილების ზემოქმედებით შესაძლებელია B ფორმის გადასვლა A ფორმაში.
- **A ფორმა** - 75%-ზე დაბალი ტენიანობისა და არეში Na^+ , K^+ , Cs^+ იონების არსებობისას დნმ A ფორმით გვხვდება. ეს ფორმაც მარჯვნივ დახვეული სპირალია. B ფორმისაგან განსხვავებით მასში ფუძეები გარკვეული კუთხით არის დახრილი, ამიტომ სპირალის ბიჯი, ხეიაზე ნუკლეოტიდების რიცხვი, ჯაჭვის ჩონჩხის კონფიგურაცია იცვლება. A ფორმა დამახასიათებელია წყილჯაჭვიანი რნმ-ისა და დნმ/რნმ პიბრიდებისათვის. A ფორმისათვის შეუძლებელია B ფორმაში გადასვლა.
- **C ფორმა** - დნმ-ის C ფორმაც მარჯვნივ დახვეული ორმაგი სპირალია, ის დამახასიათებელია ქრომატინისა და ზოგიერთი ვირუსის დნმ-სთვის. დნმ ასეთ ფორმას იღებს კონცენტრირებულ მარილხსნარებში 66%-ზე დაბალი ტენიანობის პირობებში, ამ დროს შეიძლება სტეკინგ-ურთიერთქმედებების სუსტი ძალები და სტრუქტურის სტაბილურობას ძირითადად წყალბადური ბმები უზრუნველყოფს.
- **Z ფორმა** - გარკვეულ პირობებში დნმ-ის მარჯვენა B ფორმა შეიძლება Z ფორმაში გადავიდეს. Z ფორმა მარცხნივ დახვეული ორმაგი სპირალია, მას ტეხილის ფორმა აქვს, რის გამოც მიიღო სახელწოდება- "Z".



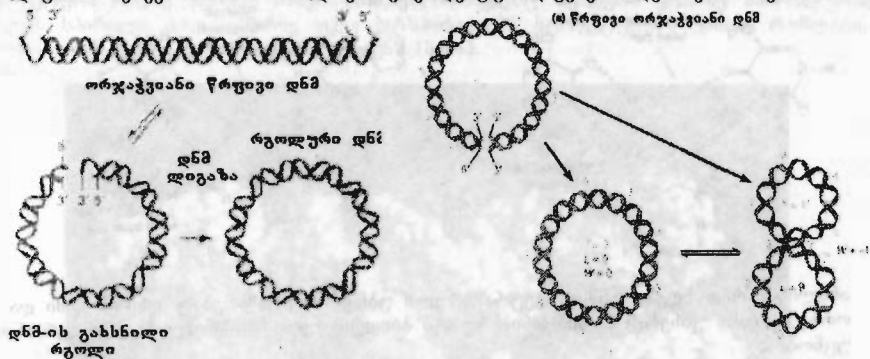
სურ. SBS (side-by-side)- დნმ-ის A და B ფორმების სტრუქტურული გამოსახულება

A ფორმაში ფუძეები გარკვეული კუთხით არის დახრილი, სპირალის ბიჯი, ჯაჭვის ჩონჩხის კონფიგურაცია B ფორმისაგან განსხვავებულია.



სურ. დანმ-ის A,B და Z ფორმები (სურათზე მონიშნულია სპირალის ბიჯი). A,B ფორმები მარჯვნივ დახეული სპირალებია, Z-ფორმა მარცხნივ დახეული სპირალი. დამატებითი შემოქმედების გარეშე (ცილები/სეკურსირალიზაცია) A- და Z-ფორმებს წყალხსნარებში არსებობა არ შეუძლიათ.

დნმ-ის მესამეული სტრუქტურა - დნმ-სათვის დამახასიათებელია წრფივი და წრიული (რგოლური) ფორმები, ის შეიძლება იყოს 2 ან 1 ჯაჭვიანი. "მწებვარე ბოლოების" მქონე ორჯაჭვიან დნმ-ს შეუძლია მიიღოს რგოლის ფორმა, შემდგომში დნმ-ლიგაზას მეშვეობით მისი ბოლოები კოვალენტურად უკავშირდება ერთმანეთს.



სურ. მწებვარე ბოლოების მქონე ორჯაჭვიანი წრფივი დნმ-ის მოლეკულისგან ჩაკეტილი რგოლის ფორმის მქონე დნმ-ის ჩამოყალიბების სქემა.

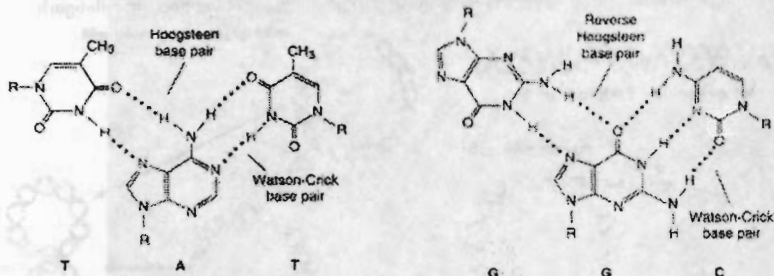
ამგვარი წრიული დნმ-ები როგორც წესი სუპერსპირალიზებულია, ანუ რგოლის ფორმა თავის მხრივ კიდევ სპირალურად ეხვევა საკუთარი ღერძის გარშემო. სუპერსპირალური ხეივების არმქონე რგოლურ დნმ-ს რელაქსირებულს უწოდებენ. სუპერსპირალიზაცია განსაზღვრულ როლს ასრულებს დნმ-ის შეფუთვაში - სუპერსპირალიზებული დნმ, რელაქსირებულ დნმ-თან შედარებით, გაცილებით კომპაქტურია.



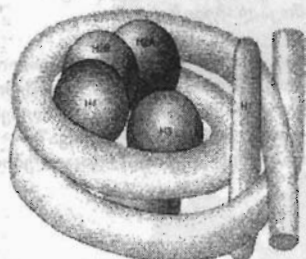
რელაქსირებული დნმ

ეუკარიოტებში, პროკარიოტებისაგან განსხვავებით, მესამეული სტრუქტურის ჩამოყალიბებისას დნმ-ის ზესპირალიზაციას თან სდევს ცილებთან კომპლექსების წარმოქმნა. ამ დროს დნმ-ის სიგრძე საგრანობლად იკლებს. მაგ. ადამიანის დნმ-ის ზომები მესამეული სტრუქტურის წარმოქმნისას საშუალოდ 100 ათასჯერ მცირდება.

ნუკლეინის მჟავების მესამეული სტრუქტურის ფორმირებისას შესაძლებელია სამი ოთხჯაჭვიანი უბნების წარმოქმნა (Hoogsteen base pairs). ამ დროს ერთმანეთთან ერთდროულად სამი ფუძე ურთიერთქმედებს: A-A-T; T-A-T; G-G-C; C-G-C.

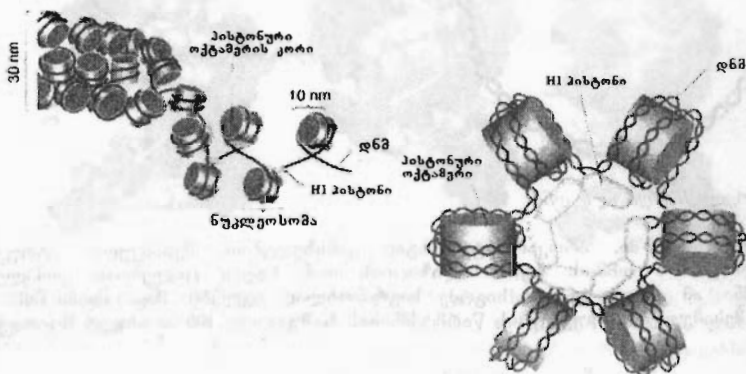


ანალოგიურად ხდება დნმ-ის ტეტრამერული უბნების ფორმირებაც. დნმ-ის სამი და ოთხჯაჭვიანი უბნების წარმოქმნის ზუსტი ბიოლოგიური მნიშვნელობა ჯერჯერობით უცნობია.

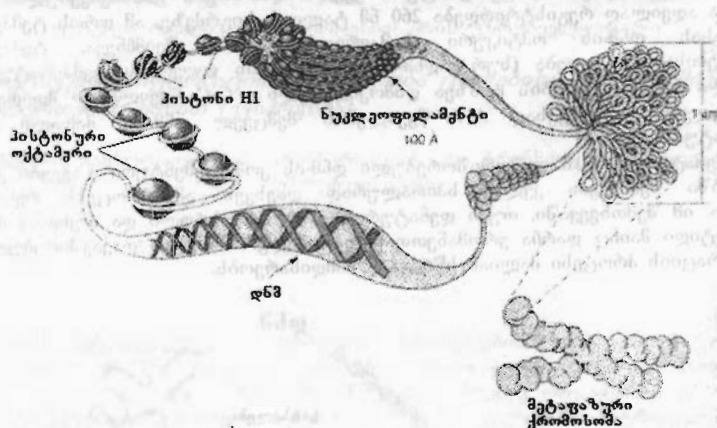
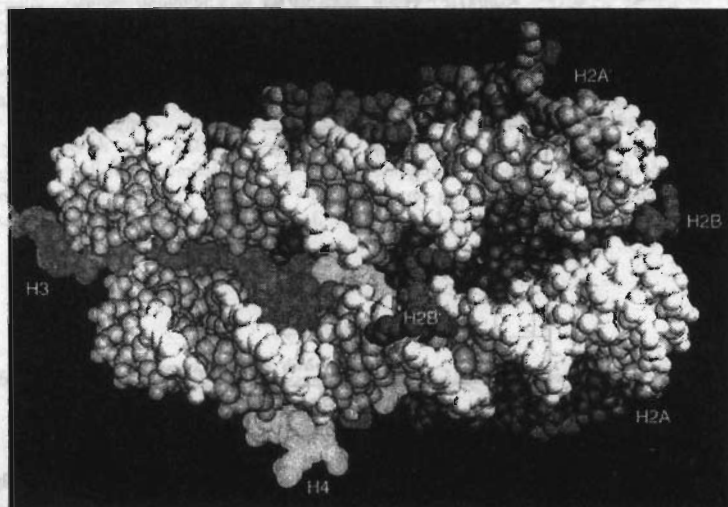


ნუკლეოსომა

დნმ-ის უზარმაზარი მოლეკულის (რამდენიმე სმ სიგრძის) ეუკარიოტულ ქრომოსომაში განლაგება მისი განსაკუთრებული “შეფუთვის” გარეშე შეუძლებელია. ქრომატინი საკუთრივ დნმ-ის გარდა პისტონებს, არაპისტონურ ცილებს და მცირე რაოდენობით რნმ-საც შეიცავს. ქრომატინის დაახლოებით 50%-ს პისტონური ცილები შეადგენენ. ქრომატინში პისტონები (H2a, H2b, H3, H4) პისტონურ ოქტამერს - $[2 \times (H2a + H2b + H3 + H4)]$ წარმოქმნიან. ორჯაჭვიანი სპირალური დნმ აკეთებს 1,5 ბრუნს პისტონური ოქტამერის გარშემო, რის შედეგადაც ნუკლეოსომას კორი ყალიბდება. კომპლექსში ცალკე ერთება დამატებითი ცილა - პისტონი H1. წარმოქმნილ სტრუქტურას ნუკლეოსომა ან ქრომატოსომა ეწოდება (სურ.).



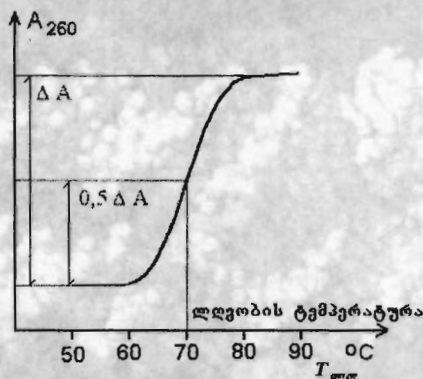
ორჯაჭვიან დნმ სპირალზე ქრომატოსომები (ნუკლეოსომები) ერთმანეთისაგან გარკვეული მანძილის დაშორებით წარმოიქმნება. მანძილი ქრომატოსომებს შორის 20-დან 90-მდე ფუძეთა წვედის ტოლია და მას ღინკერი ეწოდება. ჩამოყალიბებული სტრუქტურა ძაფზე აცმულ მიძეს წააგავს, რომელიც შემდგომ ეტაპზე სპირალურად ეხვევა. სპირალი თავის მხრივ უკვე ორსპირალიან სტრუქტურებს ქმნის, რომლებიც ქრომოსომის მცირე ნაწილს წარმოადგენს (სურ.).



სურ. - ქრომოსომაში დნმ-ის მოლეკულის შეფუთვის მრავალსაფეხურებრივი სქემა.
(<http://www.johnkyrk.com/chromosomestructure.html>)

დნმ-ის ფიზიკო-ქიმიური თვისებები

დნმ-ის დენატურაცია - დნმ-ის ორჯაჭვანი სტრუქტურის რღვევის პროცესი, რომლის დროსაც სტეკინგ-ურთიერთქმედებებისა და წყალბადური ბმების გახლეჩის შედეგად დნმ-ის სპირალის ორი ჯაჭვი ერთმანეთს შორდება და მოლეკულაში ერთჯაჭვიანი უბნები ჩნდება, დენატურაცია ეწოდება. პროცესი pH-ის ან ტემპერატურის გააღებით მიმდინარეობს. დენატურაციის ხარისხზე მსჯელობენ ულტრაიისფერ უბანში ($\lambda = 260 \text{ nm}$) შთანთქმის ინტენსიუობის ცვლილების მიხედვით.



დენატურაციას სხვაგვარად ლღვობას უწოდებენ. ტემპერატურას, რომელზედაც ირღვევა დნმ-ის სპირალური სტრუქტურის ნახევარი (50%), ლღვობის ტემპერატურა ეწოდება $T_{\text{ლღ}}$. ლღვობის ტემპერატურა ყველა დნმ-სთვის განსხვავებულია. დნმ-ის ლღვობა ადვილად რეგისტრირდება 260 ნმ ტალღის სიგრძეზე, ამ დროს ტემპერატურის გაზრდასას დნმ-ის ოპტიკური სიმკვრივის ზრდა შეიმჩნევა, ტემპერატურის შემცირებისას კი კლება (სურ.). დნმ-ის მოლეკულის ლღვობის ტემპერატურა მასში შემავალი ნუკლეოტიდების ტიპზე დამოკიდებული - G-C წყვილებით მდიდარ დნმ-ის მოლეკულებს, უპირატესად A-T წყვილების შემცველ დნმ-ზე, მაღალი ლღვობის ტემპერატურა აქვს.

დენატურაციისას დაშორიშორებული დნმ-ის კომპლემენტური ჯაჭვები გარკვეულ პირობებში შეიძლება კვლავ სპირალურად დაეხვეს. ამ პროცესს რენატურაცია ეწოდება. იმ შემთხვევაში, თუკი დენატურაცია არ იყო სრული და თუნდაც რამდენიმე ნუკლეოტიდი მაინც დარჩა ერთმანეთთან წყალბადური ბმებით დაკავშირებული, მაშინ რენატურაციის პროცესი ძალიან სწრაფად მიმდინარეობს.

დნმ



რენტურაცია მთლიანად განცალკევებული დნმ ჯაჭვების შემთხვევაშიც კი არის შესაძლებელი. მაგრამ პროცესი ნელია და დამოკიდებულია ხსნარში დნმ-ის ჯაჭვების კონცენტრაციაზე. კინაიდან ამ შემთხვევაში რენტურაციისათვის აუცილებელია დნმ-ის ორი ჯაჭვის ისეთი ზუსტი თანხედრა, რომელსაც შეიძლება რუასოციაცია მოჰყვეს. ნეულებრივ ღლეობის ტემპერატურაზე 10-15°C-ით უფრო დაბალი ტემპერატურა და ხსნარის საშუალო იონური ძალა, რენტურაციისთვის ოპტიმალური პირობებია. რუასოციაცია დნმ-ის ორი განცალკევებული ჯაჭვის ნუკლეოტიდების მოკლე, კომპლემენტური თანმიმდევრობების ურთიერთქმედებით იწყება. ამ დროს ჩამოყალიბებული ორჯაჭვიანი სტრუქტურის სტაბილურობა ასოცირებული უბნის მეზობელ უბნებზეა დამოკიდებული. თუკი დნმ-ის მეზობელი უბნების ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობები არაკომპლემენტური აღმოჩნდება, მაშინ ასოცირებული უბანი ძალიან სწრაფად დისოცირდება. პროცესი თავიდან იწყება და ისევ მეორდება მანამ, სანამ არ მოხდება დნმ-ის ორი განცალკევებული ჯაჭვის “საჭირო” უბნების ასოცირება, ანუ ორი ისეთი უბნის ერთმანეთთან დაკავშირება, რომელთა მეზობელი უბნებიც ურთიერთკომპლემენტური იქნება. ასეთი დაკავშირების შემთხვევაში დნმ-ის ორჯაჭვიანი სპირალის აღდგენა ძალიან სწრაფად ხდება.

დნმ-ის ფუქცია

❖ დნმ გენეტიკური ინფორმაციის მატარებელი მოლეკულაა

ფუქციას დნმ-ში გენეტიკური კოდის არსებობა უზრუნველყოფს

❖ გენეტიკური ინფორმაციის აღწარმოქმნა და მისი გადაცემა უჯრედებისა და ორგანიზმების მომავალი თაობებისათვის

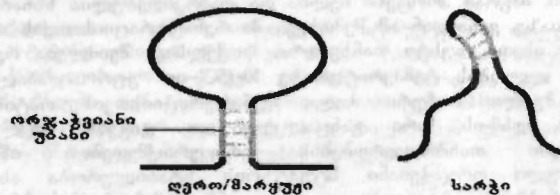
ფუქცია რეპლიკაციის პროცესით არის უზრუნველყოფილი

❖ გენეტიკური ინფორმაციის რეალიზება ცილებისა და ნებისმიერი სხვა შენაერთების სახით (ექსპრესია)

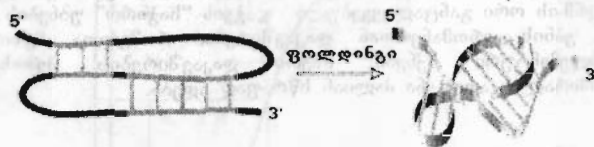
ფუქციის განხორციელებას ტრანსკრიპციისა და ტრანსლაციის პროცესები უზრუნველყოფს.

რნმ-ის სტრუქტურა - დნმ-სგან განსხვავებით რნმ ერთი, დახვეული პოლინუკლეოტიდური ჯაჭვისაგან შედგება. ერთჯაჭვიანი რნმ-ის მოლეკულის გარკვეულ უბნებში (პალინდრომები) შესაძლებელია მოკლე ორჯაჭვიანი უბნების, ე.წ. სარკის სტრუქტურების ჩამოყალიბება (G-C, A-U). უჯრედში მატრიცული (მ-რნმ) (ინფორმაციული-ი-რნმ), რიბოსომული (რ-რნმ) და სატრანსპორტო რნმ-ები (ტ-რნმ) გვხვდება.

(a) მგორვეული სტრუქტურა



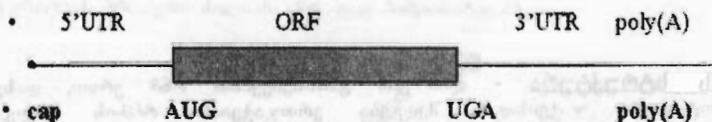
(b) მესამეული სტრუქტურა



მ-რნმ-ის გენეტიკური ინფორმაცია გადააქვს დნმ-დან ცილაზე. ნებისმიერი მატრიცული რნმ-ის ფუნქციაა დნმ-ის ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობების ამინომჟავების გარკვეულ თანმიმდევრობებში გადაყვანა, მაგრამ ეუკარიოტულ და პროკარიოტულ მ-რნმ-ებს შორის არსებითი სახის განსხვავებებიც არსებობს:

1 - ტრანსკრიპციის პროცესში ეუკარიოტული მ-რნმ დიდი წინამორბედის სახით (პირველადი ტრანსკრიპტი) სინთეზირდება ბირთვში, შემდგომში, ბირთვშივე ხდება მ-რნმ-პირველადი ტრანსკრიპტის მომწიფება (პროცესინგი), რომლის დროსაც იგი სხვადასხვა სახის პოსტტრანსკრიპციულ (ტრანსკრიპციის შემდგომ) მოდიფიკაციებს განიცდის. მომწიფებული ეუკარიოტული მ-რნმ გადადის ციტოპლაზმაში და მონაწილეობს ტრანსლაციის პროცესში. ამრიგად, ეუკარიოტულ უჯრედებში ტრანსკრიპციისა და ტრანსლაციის პროცესები გამიჯნულია ერთმანეთისგან დროით და სივრცით. ეუკარიოტული მ-რნმ მონოციტრონულია, ანუ შეიცავს ინფორმაციას მხოლოდ ერთი პოლიპეპტიდური ჯაჭვის შესახებ და ტრანსლაციის პროცესში მასზე მხოლოდ რომელიმე ერთი ცილა სინთეზირდება. ეუკარიოტული მ-რნმ საკმაოდ სტაბილურია.

• ეუკარიოტების მონოციტრონული მ-რნმ



- რიბოსომები უკავშირდებიან მ-რნმ-ის 5'-ბოლოს და იწყებენ მოძრაობას პოლინუკლეოტიდური ჯაჭვის გასწვრივ ტრანსლაციის ინიციაციის კოდონისკენ
- ტრანსკრიპცია და ტრანსლაცია გამიჯნულია დროში და სივრცეში

2 - პროკარიოტული მ-რნმ პირიქით, არასტაბილურია და ხანმოკლე სიცოცხლის პერიოდი აქვს. პროკარიოტებში ტრანსკრიპცია და ტრანსლაცია არ არის დროითა და სივრცით გაყოფილი, ორივე ეს პროცესი თითქმის ერთდროულად მიმდინარეობს, ანუ პროკარიოტული მატრიცული მ-რნმ-ის ტრანსლირება ტრანსკრიპციის დასრულებამდე იწყება. ეუკარიოტული მ-რნმ-სგან განსხვავებით პროკარიოტული მ-რნმ-ების უმრავლესობა პოლიციტრონულია, რაც გულისხმობს, რომ პროკარიოტულ მ-რნმ-ში კოდირებულია ინფორმაცია რამდენიმე ცილის შესახებ. პოლიციტრონული მ-რნმ-ის ტრანსლაცია ხდება თანმიმდევრობით - ჯერ ტრანსლირდება ერთი ცისტრონი, შემდეგ მეორე და ა.შ. ამ დროს აუცილებელი არ არის ტრანსლირებად ცისტრონთა რიგის დაცვა. პროცესი ნებისმიერი თანმიმდევრობით შეიძლება განხორციელდეს. (მაგ. n_1 ცისტრონის შეცვლით მ-რნმ-ის ცისტრონთა ტრანსლირების რიგი შეიძლება იყოს - n_3 n_6 n_2 n_1 n_4 n_5 ).

• პროკარიოტების პოლიციტრონული მ-რნმ

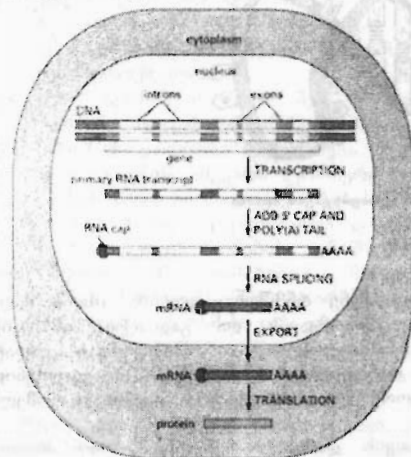
- SD ORF1 ORF2 ORF3



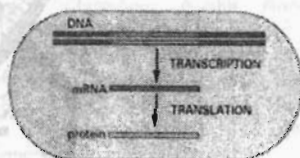
• GGAGGA(N)₈₋₁₂AUG

- ტრანსლაციის ინიციაციას შაინ-დალგარნოს თანმიმდევრობისა და AUG კოდონის ერთობლიობა უზრუნველყოფს
- ტრანსკრიპცია და ტრანსლაცია ერთდროულად მიმდინარეობს

A ეუკარიოტები



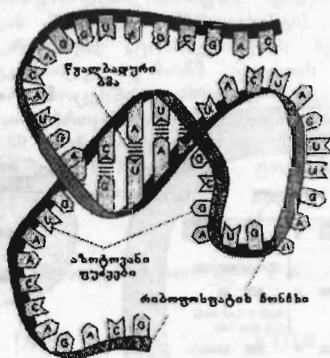
B პროკარიოტები



სურ. ტრანსკრიპცია და ტრანსლაცია ეუკარიოტებში (A) და პროკარიოტებში (B).

პროკარიოტებისაგან განსხვავებით, ეუკარიოტული მ-რნმ წარმოქმნის კომპლექსებს ცილებთან (რნპ, ან მესენჯერ-რიბონუკლეოპროტეიდები, ან ინფორმოსომები), რაც მის მეტაბოლურ სტაბილურობას უზრუნველყოფს. და როგორც შედეგი, ეუკარიოტული მ-რნმებისთვის მუდმივი ინტენსიური დეგრადაცია და ასევე მუდმივი ინტენსიური რესინთეზი დამახასიათებელი არ არის. ეუკარიოტული ორგანიზმებისათვის დამახასიათებელი ტრანსლაციის ინიციაციისა და რეგულაციის მთელი რიგი თავისებურებები პრო-და ეუკარიოტულ მ-რნმებს შორის არსებული განსხვავებებით არის განპირობებული.

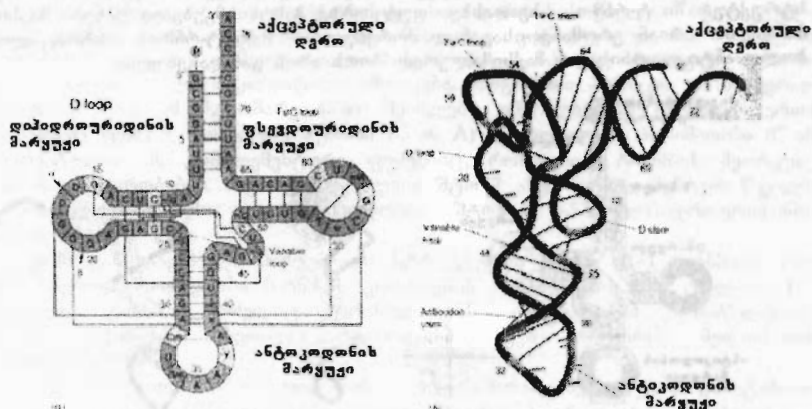
რ-რნმები - რიბოსომების სტრუქტურულ და ფუნქციურ ელემენტებს წარმოადგენენ, მათი უშუალო ფუნქციაა ტრანსლაციის პროცესში მ-რნმ-ისა და ტ-რნმ-ის დაკავშირება. რიბოსომული რნმ-ის მოლეკულები ერთიანი წინამორბედის სახით ტრანსკრიბირდება. ეუკარიოტული უჯრედების რნმ-წინამორბედი სტაბილურია და მისი გამოყოფა ადვილად არის შესაძლებელი. პროკარიოტული რნმ-წინამორბედი კი პირქით არასტაბილურია, ადვილად ექვემდებარება ნუკლეაზების (ფერმენტის, რომელიც კვეთს ფოსფოდიეთერულ ბმებს ნუკლეოტიდებს შორის) ზემოქმედებას, რის გამოც მისი სიცოცხლის ხანგრძლივობა უჯრედში მცირეა. პროკარიოტების რ-რნმ-ისთვის დამახასიათებელია თანმიმდევრობების კონსერვატულობა გარკვეული ხარისხით, რაც ეუკარიოტებში ნაკლებად არის გამოხატული. როგორც ეუკარიოტული, ისე პროკარიოტული რ-რნმები ადვილად მეთილირდება. ნუკლეოტიდებს შორის კომპლემენტური ურთიერთქმედების შედეგად რ-რნმ-ის მეორეულ სტრუქტურაში მოკლე ორჯაჭვიანი უბნები ყალიბდება, წარმოქმნილი ორმაგი სპირალი ხშირად არასრულია და გაუწყვილებელი ფუძეებისაგან წარმოქმნილ მარყუევებს შეიცავს. თავისუფალი რ-რნმ-ის სტრუქტურა განსხვავდება რიბოსომის სუბერთეულებთან დაკავშირებული რ-რნმ-ის სტრუქტურისაგან - რიბოსომასთან დაკავშირებულ რ-რნმ-ში ორმაგი სპირალების რიცხვი ნაკლებია რ-რნმ-ის თავისუფალ ფორმასთან შედარებით.



ტ-რნმები - ყველაზე მცირე ზომის მქონე რნმ-მოლეკულებია. ისინი მაღალი სპეციფიურობით იკავშირებენ შესაბამის ამინომჟავას და გადააქვთ ის ცილის სინთეზის ადგილზე. თითოეულ ტ-რნმ-ს მხოლოდ ერთი ამინომჟავას გადატანა შეუძლია, ამავე დროს ყოველ ამინომჟავას რამდენიმე ტ-რნმ შეესაბამება. დადგენილია, რომ ყველა ტ-რნმ-ს ერთი, საერთო მეორეული სტრუქტურა გააჩნია, რომელსაც სამყურას ფოთლის ფორმა აქვს (სურ.).

ტ-რნმ-ის მეორეული სტრუქტურისათვის დამახასიათებელია ოთხი ძირითადი შტოს არსებობა. ტ-რნმ-ის ოთხივე შტო ორჯაჭვიანი ლეროების სახით არის წარმოდგენილი, მათგან მხოლოდ ერთი (აქცეპტორული) შტო ბოლოვდება ერთჯაჭვიანი

უბნით (CCA-თანმიმდევრობა), დანარჩენი სამი შტოს (ფსევდოურიდინის, დიჰიდროურიდინისა და ანტიკოდონის შტოები) ბოლოებზე გაუწყვილებელი ნუკლეოტიდებისაგან წარმოქმნილი მარყუეები განლაგებული.



სურ. ტ-რნმ-ის მეორეული და მესამეული სტრუქტურები

მეორეული სტრუქტურის ყველა შტოს მკაცრად განსაზღვრული ფუნქციური დატვირთვა აქვს:

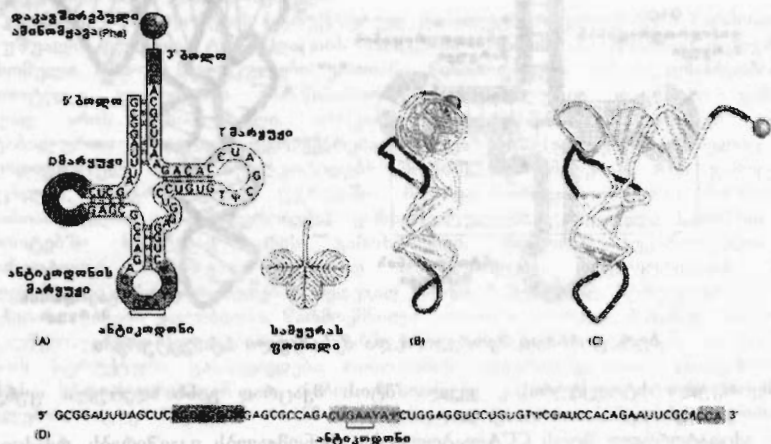
1. აქცეპტორული შტოს CCA-დაბოლოება ამინომჟავებს იკავშირებს, რეაქცია ატფ-ის (ATP) მონაწილეობით მიმდინარეობს;
2. დიჰიდროურიდინის მარყუე უზრუნველყოფს ტ-რნმ-ის დაკავშირებას სპეციფიურ ფერმენტთან;
3. ფსევდოურიდინის მარყუე ეოველთეის შეიცავს დამახასიათებელ ნუკლეოტიდურ თანმიმდევრობას 5'-T Ψ CG-3', სადაც Ψ ატიპური ფუძე - ფსევდოურიდინია. აღნიშნული მარყუეის მეშვეობით ტ-რნმ რიბოსომასთან ურთიერთქმედებს;
4. ანტიკოდონის მარყუე შეიცავს სამ ნუკლეოტიდს (ანტიკოდონი), რომელიც ტ-რნმ-ზე მოცემული ამინომჟავას კოდონის კომპლემენტარულია. მაგ. ტ-რნმ-ის 5'-GCC-3' კოდონს შეესაბამება ტ-რნმ-ის 3'-CGG-5' ანტიკოდონი. კოდონი-ანტიკოდონის ამგვარი ურთიერთქმედება მატრიცულ რნმ-თან სატრანსპორტო რნმ-ის სპეციფიურ დაკავშირებას უზრუნველყოფს.

ტ-რნმ-ის ზომები ცვალებადია და 74-დან 95-მდე ფუძის ფარგლებში მერყეობს. ტ-რნმ-ის მოლეკულის ზომების აღნიშნული ცვლილება ძირითადად განპირობებულია ცვლილებებით ე.წ. დამატებით მარყუეში, რომელიც ფსევდოურიდინისა და ანტიკოდონის მარყუეებს შორის არის განლაგებული. დამატებითი მარყუეის ზომასე დამოკიდებულებით ტ-რნმ-ში ორ კლასად იყოფა:

- I კლასის ტ-რნმ-ის დამატებითი მარყუე 3-5 ფუძისაგან შედგება;
- II კლასის ტ-რნმ-ებს დიდი ზომის - 13-21 ფუძის შემცველი - დამატებითი მარყუე აქვთ.

მეორეული სტრუქტურის მსგავსად, ყველა ტ-რნმ-ის მესამეულ სტრუქტურასაც ერთი საერთო საფუძველი გააჩნია: მეორეული სტრუქტურის ორჯაჭვიანი უბნები მესამეულ სტრუქტურაში შენარჩუნებულია, თუმცა იცვლება სივრცეში მათი ურთიერთგანლაგება. მესამეული სტრუქტურის ფორმირებისას ტ-რნმ-ის მოლეკულა

ასო L-ის ფორმას იღებს, ამ დროს აქცეპტორული და T_ψC ღეროები ერთ ორმაგ სპირალს წარმოქმნიან, ანტიკოდონისა და დიმიდროურიდინის ღეროები - მეორე ორმაგ სპირალს. "L-ასოს" ერთ ბოლოზე ტრანზის აქცეპტორული უბანია განლაგებული, მეორეზე კი ანტიკოდონის მარყუე. ასეთი განლაგების წყალობით მესამეულ სტრუქტურაში ტრანზის სხვადასხვა ფუქციებზე პასუხისმგებელი უბნები მაქსიმალური მანძილით არიან ერთმანეთისაგან დაშორებული - მაგ. ტრანზის ამინოაცილირებული ბოლო ანტიკოდონისაგან მაქსიმალურად შორს არის განლაგებული.



სურ. სურათზე მოცემულია ამინომჟავა ფენილალანინის (Phe) მიმართ სპეციფიური ტრანზის - პირველადი (D), მეორეული (A) და მესამეული სტრუქტურები (B, C).

სამეურას ფოთლის სტრუქტურაში (A) კომპლემენტარული ფუქციების დაწყვილების შედეგად ტრანზის მოლეკულაში ორჯ აკვირ ვებები წარმოიქმნება (წყალბადური ბმები კომპლემენტარ ფუქციებს შორის სურათზე წითელი ხაზებით არის აღნიშნული) სამს სკელეოცილისაგან შედგენილი ანტიკოდონის თანხმსეფერობა ტრანზის კოდონს უწყვილდება. კოდონ-ანტიკოდონის წყვილის შესაბამისი ამინომჟავა ტრანზის 3'-ბოლოს უკავშირდება. ტრანზ სპეციურ "რანსეკლეტრიფი", რანსებისთვის არადასახისთივებელ ფუქცი შეიცავს რამდენიმე არსებული სკელეოცილების ქიმიური მოდიფიკაციების გზით მოდლება მაგ. ფუქციები Ψ -ფუქცილიურდინი და D-დიმიდროურიდინი ერაკოდის მოდიფიკირების შედეგად მოდლება. ტრანზის მესამეულ სტრუქტურის L-ასოს მსგავსი ფორმა აქვს (B და C). სურათზე ფენილალანინის შესაბამისი ტრანზის სტრუქტურა ჩანს. მაგრამ ყველა სხვა დასარტერ ტრანზსაც ძალიან მსგავსი სტრუქტურა აქვს ტრანზის პირველადი (D), მეორეული (A) და მესამეული (B, C) სტრუქტურების მსახველ დოკუმენტზე ერთი და იგივე ებნება ერთნაირი ფერით არის შეფერილი.

მეორეულის მსგავსად, ტრანზის მესამეული სტრუქტურის ჩამოყალიბებაშიც წყალბადური ბმები მონაწილეობს. წყალბადურ ბმებს, რომლებიც სამეურას ფოთლის (მეორეულ) სტრუქტურას უზრუნველყოფენ მეორეული წყალბადური ბმები ეწოდება. ხოლო დამატებით ბმებს, რომლებიც მესამეული სტრუქტურის წარმოქმნას განაპირობებენ - მესამეული წყალბადური ბმები.

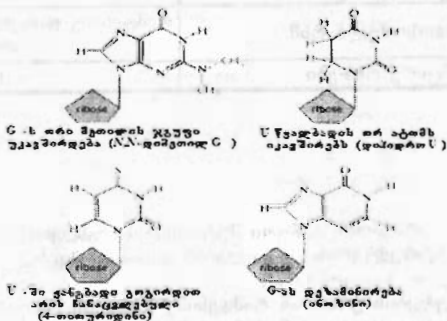
ამინომჟავების რაოდენობის შესაბამისად (20), უჯრედში მესამეული სტრუქტურის მიხედვით განსხვავებული ტ-რნმ-ების 20 ჯგუფია. ტ-რნმ-ებს, რომლებსაც განსხვავებული პირველადი, მაგრამ ერთნაირი მესამეული სტრუქტურა აქვთ, აქცეპტირებენ ერთსა და იმავე ამინომჟავას, იზოაქცეპტორული ტ-რნმ-ები ეწოდება.

ტ-რნმ-ის პირველადი სტრუქტურისათვის დამახასიათებელია გარკვეული ხარისხით ფუძეთა კონსერვატულობა და ნახევრად კონსერვატულობა. ზოგიერთ პოზიციაში მყოფი ფუძეები კონსერვატულია (ინვარიანტულია), ანუ ამ მდგომარეობაში ყოველთვის განსაზღვრული ნუკლეოტიდი იმყოფება. ზოგიერთი პოზიცია კი ნახევრად კონსერვატულია, ანუ ამ მდგომარეობაში შეიძლება იმყოფებოდეს მხოლოდ ერთი ტიპის რომელიმე ფუძე - რომელიმე პურინი (G ან A) ან რომელიმე პირიმიდინი (C ან U). კონსერვატულია ის კომპლემენტური ფუძეებიც, რომლებიც ტ-რნმ-ის მეორეულ სტრუქტურას განაპირობებენ, მაგ. აქცეპტორული შტო 7 ასეთ კომპლემენტურ წყვილს შეიცავს, ფსუდოურიდინისა და ანტიკოდონის შტოები 5-5-ს, დიპიდროურიდინის მარეუბი 3 ან 4-ს.

უჯრედში განსხვავებული პირველადი სტრუქტურის მქონე 61+1 ტ-რნმ-ია, ანუ ტ-რნმ-ების საერთო რაოდენობა მ-რნმ-ის კოდონების რაოდენობის (61) ტოლია +1 - მაინიცირებელი ტ-რნმ, რომელიც ტრანსლაციის ინიციატიაში მონაწილეობს. მაინიცირებელ ტ-რნმ-ს ისეთივე ანტიკოდონი აქვს როგორც მეთიონინის დამაქაქმიებელ ტ-რნმ-ს.

ტ-რნმ-ში A-U და G-C წყვილების გარდა ხშირად შეუღლების დამატებითი ტიპებიც გვხვდება (G-U, G-ψ, A-ψ), ასეთი ურთიერთქმედება ნაკლებად სტაბილურია, მაგრამ ტ-რნმ-ის მეორეული სტრუქტურის ჩამოყალიბებას მაინც ხელს უწყობს.

პირველადი სტრუქტურის შემადგენლობაში G,C,A,U - ფუძეების გარდა განსხვავებული, ე.წ. "არანეველებრივი" ფუძეების შემცველობა (პურინის ან პირიმიდინის ბირთვის შემცველი ნებისმიერი ფუძე) ტ-რნმ-ების კიდევ ერთი თავისებურებაა, რომელიც მათ სხვა რნმ-ებისაგან გამოარჩევს. ყველა განსხვავებული ფუძის წარმოქმნა ოთხი ძირითადი (G,C,A,U) ფუძიდან ერთერთის მოდიფიკაციის შედეგია. G,C,A ან U-ის მოდიფიცირება (და "არანეველებრივი" ფუძეების წარმოქმნა) ტ-რნმ-ის ჯ.ა.ჯ-ში მათი წართვის შემდეგ ხდება. მოდიფიცირებული ფუძეების მრავალფეროვნება ტ-რნმ-ის სტრუქტურულ მრავალფეროვნებას განაპირობებს.



სურს ტ-რნმ-ის მოლეკულაში ზოგიერთი "არანეველებრივი" ნუკლეოტიდი წართულია. ეს ნუკლეოტიდები ნუკლეობრივი ნუკლეოტიდების კოვალენტური მოდიფიკაციის გზით მიიღება. ნუკლეოტიდების მოდიფიკაცია რნმ-ის ჯ.ა.ჯ-ში მათი წართვის შემდეგ ხდება. ტ-რნმ-ების უმრავლესობაში მოდიფიცირებული ნუკლეოტიდების 10%.

ტ-რნმ-ის სტრუქტურის თავისებურებები, რომელიც “არანეულებრივი” ნუკლეოტიდების - თიმინის (T), ფსევდოურიდინის (Ψ), დიჰიდროურიდინის - შემცველობას გულისხმობს, აუცილებელი პირობაა ფერმენტების მიერ ტ-რნმ-ის ზუსტი, სპეციფიური შეცნობისა და რიბონუკლეაზების ზემოქმედებისაგან დასაცავად, რის გამოც, მ-რნმ-თან შედარებით, ტ-რნმ უფრო სტაბილური და სიცოცხლისუნარიანია.

განსხვავებები დნმ-სა და რნმ-ს შორის

	დნმ	რნმ
მონოსაქარიდი	დეზოქსირიბოზა	რიბოზა
აზოტოვანი ფუძეები	A, T, G, C	A, U, G, C
ჯაჭვების რაოდენობა მოლეკულაში	99.99% ორმაგი სპირალი 0.01% ერთჯაჭვიანი	99.99% ერთჯაჭვიანი 0.01% ორჯაჭვიანი
მოლეკულის ფორმა	ყველა ერთჯაჭვიანი მოლეკულა რგოლურია. ორჯაჭვიანი მოლეკულების უმრავლესობა წრფივია, ნაწილი რგოლური.	წრფივი მოლეკულები

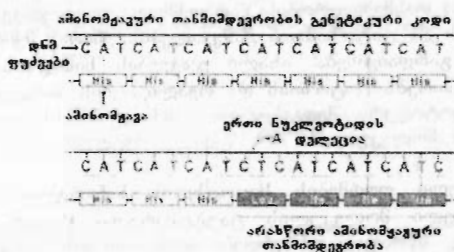
რნმ-ის ტიპები

რნმ-ის ტიპი	ზომა - ნუკლეოტიდების რაოდენობა
გ-რნმ - გენომური რნმ	10000-100000
m-რნმ - ინფორმაციული ან მატრიცული რნმ	100-100000
t-რნმ - სატრანსპორტო რნმ	70-90
r-რნმ - რიბოსომული რნმ	რამდენიმე დისკრეტული კლასი 100-დან 500000-მდე
s-რნმ - მცირე რნმ-ები	100-300

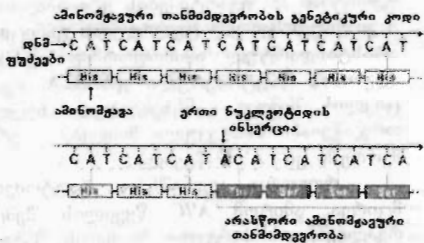
გენური მუტაციები - არსებობს გენური მუტაციების რამდენიმე ტიპი, რომლებიც გენეტიკური კოდის სტრუქტურის ცვლილებას განაპირობებს:

1. ფუძეების ერთი ან რამდენიმე წყვილის ამოვარდნა (დელეცია).
2. ფუძეების ერთი ან რამდენიმე წყვილის ჩართვა (ინსერცია).
3. ფუძეების ერთი ან რამდენიმე წყვილის შეცვლა სხვა წყვილით.

დელეცია



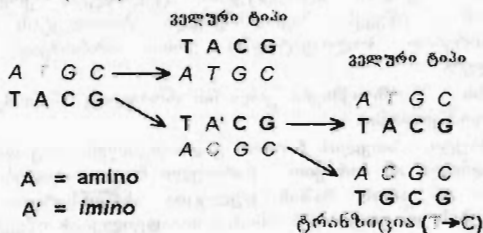
ინსერცია



სურ. სქემაზე ხაზგდგენილია ერთი ნუკლეოტიდის (ამ შემთხვევაში ალანინის) დელეცია ინსერციის შედეგად გენეტიკური კოდის და შესაბამისად, ხინოუხინოვანად პოლიპეპტიდის ამინომჟავური შედგენილობის ცვლილება.

ფუძეების ერთი ან რამდენიმე წყვილის სხვა წყვილით შეცვლა მუტაციების ყველაზე გავრცელებული ტიპია. თავის მხრივ, ამ ტიპის მუტაციების ორი სახე არსებობს - ტრანზიცია და ტრანსვერსია. ტრანზიციის შემთხვევაში პურინის ფუძე ისევ პურინით იცვლება, პირიმიდინი კი პირიმიდინით. მაგ. $A \leftrightarrow G$ და $T \leftrightarrow C$ ცვლილებები ტრანზიციაა. ტრანსვერსიაა პურინის ფუძის პირიმიდინით, ან პირიმიდინის პურინით შეცვლა. მაგ. $A \leftrightarrow T$, $A \leftrightarrow C$, $G \leftrightarrow C$, $G \leftrightarrow T$ ცვლილებები ტრანსვერსიაა.

ტრანზიციის სპონტანური წარმოშობის კიპოთეზა - უოტსონისა და კრიკის მიერ მოწოდებული ტრანზიციის სპონტანური წარმოშობის კიპოთეზა ფუძეთა ტაუტომერული ფორმების წარმოქმნის შესაძლებლობას ეყრდნობა. ამ კიპოთეზის თანახმად, თითოეული აზოტოვანი ფუძის სოკოცხროთი წყალბადის ატომმა შეიძლება შეიცვალოს მდგომარეობა (დაკავშირების კუთხის ცვლილება), რაც ფუძეთა იშვიათი - ტაუტომერული ფორმების ფორმირების საფუძველი ხდება. საყურდღებოა, რომ ასეთი ტაუტომერული ფორმების სიცოცხლის ხანგრძლივობა მცირეა, მათი წარმოქმნის ალბათობა კი ძალიან დაბალია. ტაუტომერულ ფორმებს უოტსონ/კრიკის (A/T; G/C) წყვილებისგან განსხვავებული წყვილების წარმოქმნის უნარი აქვთ. მაგ. ალანინის ტაუტომერული იმინოფორმა (A'-imino) რეპლიკაციის პროცესში შეიძლება დაუწყვილდეს ციტოზინს (A'/C).



სურ. ტრანზიციის ინდექსია სპონტანური ტაუტომერული ცვლილების შედეგად.

წვეულებრივ ორჯაჭვიანი დნმ-მოლეკულის რეპლიკაციის პროცესში ალანინის სტანდარტული ამინოფორმა (A-amino) თიმინს T უწყვილდება, მაგ. დიაგრამაზე წარმოდგენილი დნმ-ის საწყისი მოლეკულის ზედა ჯაჭვის T იკავშირებს A-ს ველური

ტიპის (სახეობის ბუნებრივი პოპულაციის ინდივიდთა უმრავლესობის დამახასიათებელი ფენოტიპი ან ფენოტიპების ერთობლიობა) თანმიმდევრობის წარმოქმნით, ქვედა ჯაჭვის A კი ტაუტომერულ ცვლილებას განიცდის და ციტოზინთან გაწყვილების უნარის მქონე არასტანდარტულ იმინოფორმად (A') გარდაიქმნება. ახალი ჯაჭვების სინთეზისას ადენინის ტაუტომერული ფორმა-A' იკავშირებს ციტოზინს და რეპლიკაციის პირველი ციკლის შემდეგ განსხვავებული ნუკლეოტიდური შედგენილობის მქონე დნმ-ის ორი ორჯაჭვიანი მოლეკულა მიიღება - ერთ მოლეკულაში A/T წყვილია (ველური ტიპი), მეორეში კი A'/C წყვილი.

როგორც აღვნიშნეთ, ტაუტომერული ფორმების სიცოცხლის ხანგრძლივობა მცირეა, ამიტომ A'/C წყვილის შემცველი მოლეკულის ტაუტომერული A'-ფორმა, რეპლიკაციის პირველი რაუნდის შემდეგ, სწრაფად უბრუნდება ადენინისთვის ჩვეულ მდგომარეობას და კვლავ თიმიონთან გაწყვილების უნარის მქონე ამინოფორმად (A) გარდაიქმნება. რეპლიკაციის მომდევნო ციკლში სპირალის ჯაჭვების დაშორისშორებისა და თითოეულ მათგანზე ახალი ჯაჭვის სინთეზისას A-ს შემცველი ჯაჭვის ადენინი უწყვილდება T-ს (A/T წყვილი) და ველური ტიპის დნმ-ს აძლევს დასაბამს. მეორე, C-ს შემცველ ჯაჭვში კი ციტოზინის მისი კომპლემენტური გუანინი უწყვილდება (G/C წყვილი).

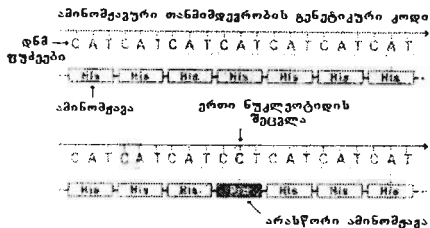
მაშასადამე, რეპლიკაციის ორი ციკლის დასრულების შემდეგ დნმ-ის ორი შეიღეული მოლეკულიდან ერთ-ერთში A/T წყვილი ჩანაცვლებული იქნება G/C წყვილით.

საწყისი დნმ-მოლეკულისა და ორი სარეპლიკაციო ციკლის შემდეგ მიღებული შეიღეული დნმ-ების შედარება გვიჩვენებს, რომ ადენინის ტაუტომერული ცვლილების შედეგად ერთ-ერთ შეიღეულ მოლეკულაში თიმინი შეცვლილია ციტოზინით (T→C მუტაცია), რაც თავის მხრივ კომპლემენტურ ჯაჭვში ადენინის გუანინით შეცვლას (A→G) იწვევს. ე.ი. დნმ-ის ერთ ჯაჭვში განხორციელებული ტაუტომერული ცვლილება იწვევს ტრანსიციას კომპლემენტურ ჯაჭვში (T→C; A→G ტრანსიციები).

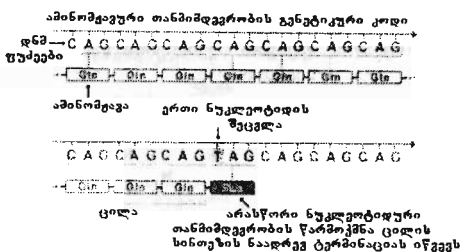
კოდონის ინფორმაციის ცვლილების ფორმები - კოდის სტრუქტურის ცვლილება კოდონში კოდირებული ინფორმაციის შეცვლას განაპირობებს. განასხვავებენ კოდონის ინფორმაციის ცვლილების რამდენიმე ფორმას:

- სეიმსენი - კოდის სტრუქტურის ცვლილება კოდონის ინფორმაციის შეცვლას არ იწვევს, ეინაიდან მუტაციის შედეგად მიღებული კოდონი იგივე ამინომჟავას აკოდირებს.
- მისენი - კოდის სტრუქტურის ცვლილება კოდონის ინფორმაციის შეცვლას იწვევს. მაკოდირებელი ტრიპლეტის შეცვლის შედეგად სინთეზირებად პოლიპეტიდში ერთი ამინომჟავა სხვა ამინომჟავით შეიცვლება.
- ნონსენი - წარმოიქმნება კოდონი, რომელიც ამინომჟავას არ აკოდირებს. (მაგ. სტოპ-კოდონი).
- ფრემშიფტი - ათვლის ჩარჩოს გადაადგილება. თუ დნმ-ის სტრუქტურიდან ამოვარდნილი ან პირიქით, ჩართული ნუკლეოტიდების რაოდენობა სამის ჯერადი არ არის, მაშინ დელეცია ან ინსერცია კოდონების აზრის ცვლილებას და ათვლის ჩარჩოს გადაადგილებას იწვევს.

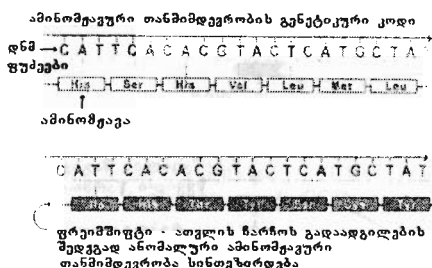
მისენს მუტაცია



ნონსენს მუტაცია



ფრეიმშიფტი



მუტაციების წარმოქმნას შეიძლება განსხვავებული მიზეზები ჰქონდეს. მუტაციები შეიძლება გამოიწვიოს:

- ა. დეფექტურმა დნმ-პოლიმერაზამ;
 - ბ. დნმ-ში პურინის ან პირიმიდინის ფუძეების ანალოგების ჩართვა;
 - გ. დნმ-ის ფუძეების ქიმიურმა მოდიფიკაციამ;
 - დ. დნმ-ში აკრიდინების ინტერკალირებამ.
- ბ) დნმ-ში ფუძეთა ანალოგების ჩართვა - ნორმალური ასოტოვანი ფუძეების მსგავსი სტრუქტურის მქონე ქიმიურ აგენტებს დნმ-ში ინკორპორირებისა და მუტაციების გამოწვევის უნარი აქვთ. ამის საიდეალურად შეიძლება განვიხილოთ დნმ-ში 5-ბრომურაცილის (თიმილის ანალოგი) ჩართვა.



თიმინი



5-ბრომურაცილი
[კეტო-ფორმა]

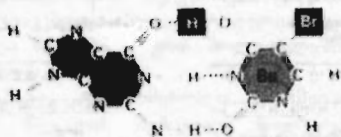


ადენინი (A)



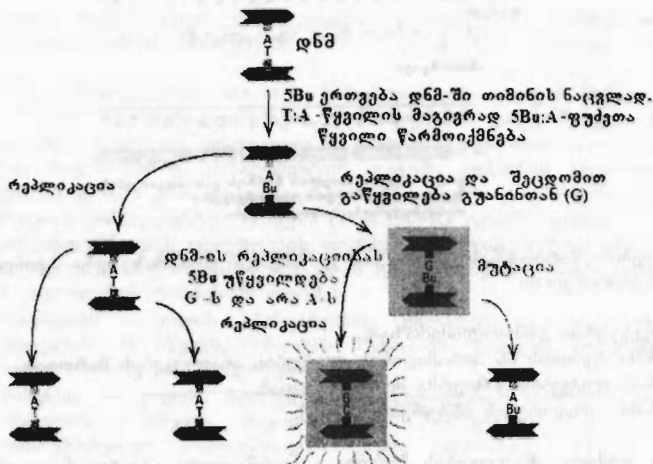
5-ბრომურაცილი (5BU)
[კეტო-ფორმა]

წარმოდგენილ სურათზე ჩანს, რომ 5-ბრომურაცილს (5Bu) თიმინის მსგავსი სტრუქტურა აქვს, რის გამოც მას შეუძლია დაუკავშირდეს ადენინის (A) თიმინის ნაცვლად. A:5Bu ფუძეთა წყვილის წარმოქმნა ძალზედ ხშირად ხდება. გაცილებით იშვიათია ფუძეთა წყვილების წარმოქმნა გუანინისა და 5-ბრომურაცილს შორის:



გუანინი : 5-ბრომურაცილი
[ენოლური ფორმა]

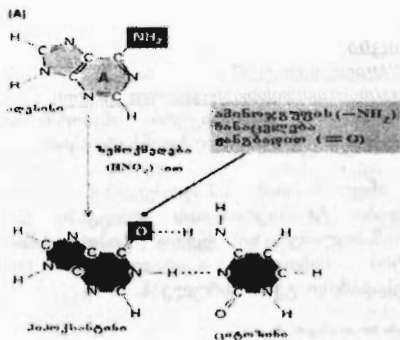
G:5Bu წყვილის ფორმირება მუტაციის მიზეზი ხდება. შემდეგ სქემაზე ნაჩვენებია თუ როგორ იწვევს მუტაციას დნმ-ში ფუძის ანალოგის ჩართვა:



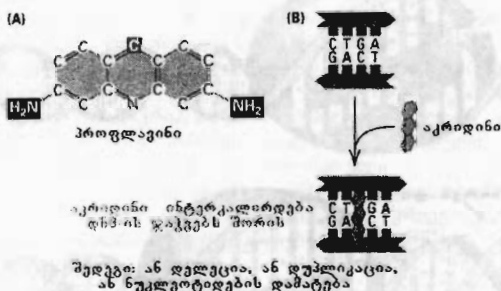
ე) აზოტოვანი ფუძეების ქიმიური მოდიფიცირება ორი გზით არის შესაძლებელი:

1. აზოტოვანი ფუძეების ამოკვეთა
2. აზოტოვანი ფუძეების ქიმიური ცვლილება კოვალენტური ურთიერთქმედების საშუალებით.

ქიმიური ნივთიერებებით აზოტოვანი ფუძეების მოდიფიცირების მაგალითია HNO_2 -ის ზემოქმედებით ადენინის გარდაქმნა ჰიპოქსანტინად. ადენინის მოდიფიცირების შედეგად წარმოქმნილ ჰიპოქსანტინს ციტოზინთან კომპლემენტური ურთიერთქმედების უნარი აქვს, ფუძის მოდიფიკაციის შედეგია მემკვიდრული მუტაცია.



წარმოდგენილ სქემაზე ქიმიური მუტაგენების მოქმედების შედეგად აღინიშნება პიპოქსანტინით, რომელიც თიმილის ნაცვლად ციტოზინს იკავშირებს. რეპლიკაციის მომდევნო ციკლში ციტოზინის მისი კომპლემენტური გუანინი უწყვილდება. შედეგად დნმ-ში AT წყვილი იცვლება GC წყვილით.



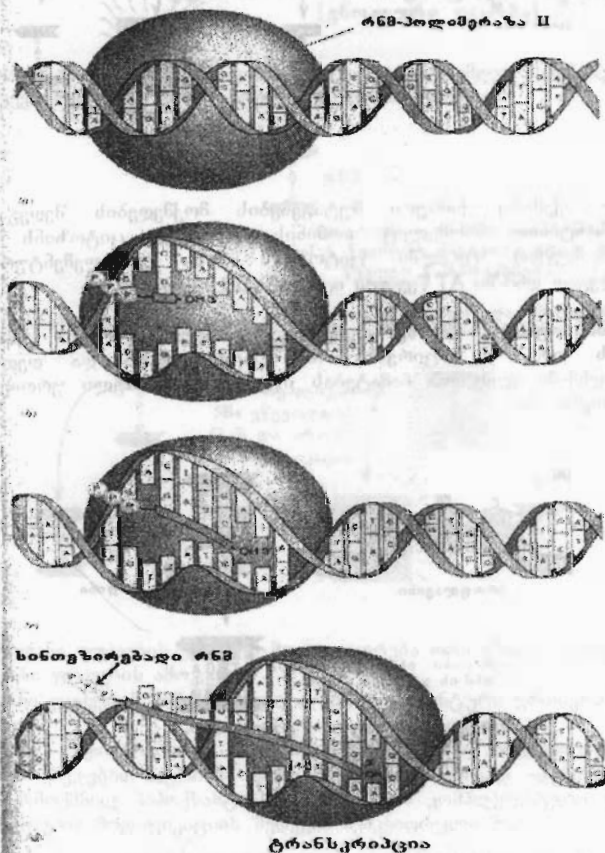
ტრანსკრიპცია

(<http://www.johnkyrk.com/DNAtranscription.html>)

(http://www.sumgenosinc.com/webcontent/anisamples/molecularbiology/lifecyclemrna_flo.html)

გენის ექსპრესია, ანუ დნმ-ში კოდირებული გენეტიკური ინფორმაციის რეალიზაცია ცილის მოლეკულების სახით, რთული პროცესია და ტრანსკრიპციისა და ტრანსლაციის ეტაპებს მოიცავს.

დნმ-ში კოდირებული გენეტიკური ინფორმაციის საფუძველზე რნმ-ის მოლეკულების სინთეზს ტრანსკრიპცია ეწოდება. ტრანსკრიპციის პროცესში დნმ-მატრიცაზე ფერმენტი დნმ-დამოკიდებული რნმ-პოლიმერაზა ყველა ტიპის რნმ-ის (მატრიცული, რიბოსომული, სატრანსპორტო) სინთეზს აკატალიზებს. რნმ-პოლიმერაზასათვის მატრიცის როლს დნმ-ის შესაბამისი გენი ასრულებს.

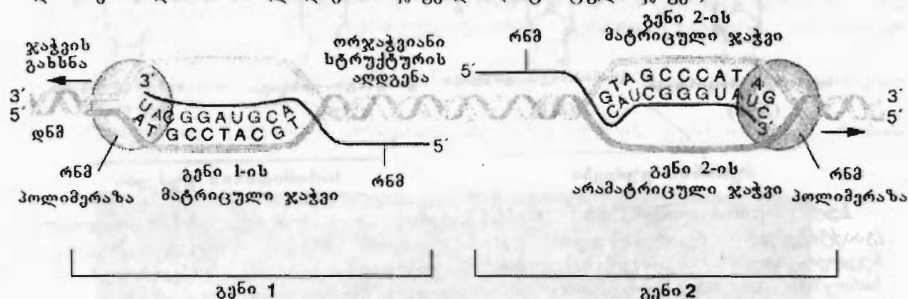


ტრანსკრიპციის პროცესში ერთჯაჭვიანი რნმ-ის მოლეკულის აგებისას დაცულია ფუძეთა კომპლემენტარობისა და ჯაჭვების ანტიპარალელურობის პრინციპები. რნმ-ის ჯაჭვის სინთეზი 5'-ბოლოდან იწყება და 3'-ბოლოსკენ მიემართება, ანუ მთლიანად ტრანსკრიპციის მიმართულებაა 5'→3'.

ტრანსკრიპცია სამ სტადიად მიმდინარეობს:

- ინიციაცია;
- ელონგაცია;
- ტერმინაცია.

ტრანსკრიპცია იწყება ფერმენტ რნმ-პოლიმერაზას სპეციფიური და მტკიცე დაკავშირებით დნმ-ის სასიგნალო ნუკლეოტიდურ თანმიმდევრობასთან, რომელსაც პრომოტორი ეწოდება. ამის შემდეგ ფერმენტი იწყებს მოძრაობას დნმ-ის ჯაჭვის გასწვრივ და მატრიცის კომპლემენტური რიბონუკლეოტიდების ერთმანეთთან დაკავშირების გზით რნმ-ის პოლინუკლეოტიდურ ჯაჭვს ასინთეზირებს. ტრანსკრიპცია მიმდინარეობს დნმ-ის მხოლოდ ერთი ჯაჭვიდან (მატრიცული ჯაჭვი).



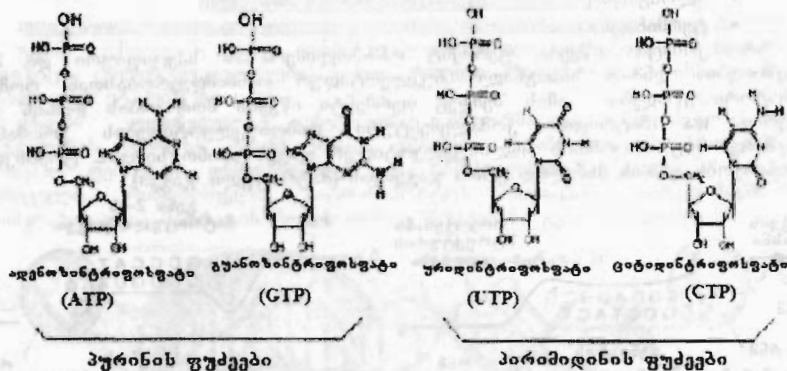
ტრანსკრიპციის პროცესში რნმ-პოლიმერაზა გადაადგილდება მატრიცული ჯაჭვის გასწვრივ პრომოტორიდან ტერმინატორამდე. ტერმინატორი დნმ-ის რეგულატორული თანმიმდევრობაა, რომელიც იძლევა სიგნალს ტრანსკრიპციის დასრულების თაობაზე. თანმიმდევრობას, რომელიც ძვეს პრომოტორსა და ტერმინატორს შორის, ტრანსკრიპციის ერთეული ეწოდება. ტრანსკრიპციის ერთეულზე ერთი მოლეკულა რნმ ასინთეზირდება. ტრანსკრიპციის ერთეული ეუკარიოტებში (ცალკეული გენით არის წარმოადგენილი, პროკარიოტებში კი ოპერონით (გენთა ჯგუფი). ეუკარიოტების ტრანსკრიპციის ერთეულის შემადგენლობაში, პროკარიოტებისაგან განსხვავებით, არ შედის ოპერატორის უბანი. ადგილს დნმ-ზე, საიდანაც იწყება პირველი რიბონუკლეოტიდის ჩართვა რნმ-ის მზარდ ჯაჭვში - სასტარტო წერტილს უწოდებენ. რნმ-ის პირველი ნუკლეოტიდი ყოველთვის პურინია ტრიფოსფატის სახით.

რნმ-პოლიმერაზა - ტრანსკრიპციაში მონაწილე ფერმენტი დნმ-დამოკიდებული რნმ-პოლიმერაზა დნმ-მატრიცაზე რნმ-ის პოლინუკლეოტიდური ჯაჭვის სინთეზს აკატალიზებს (პოლიმერისაციის რეაქცია). პოლიმერული ჯაჭვის აგებისას ფერმენტი რიბონუკლეოტიდებს შორის ფოსფოდიფერულ ბმებს (კოვალენტური ბმა) წარმოქმნის. რნმ-პოლიმერაზას ფუნქციონირებისათვის აუცილებელია შემდეგი კომპონენტები:

- მატრიცა-ორჯაჭვიანი დნმ (შესაძლებელია მატრიცად ერთჯაჭვიანი დნმ-ც იქნეს გამოყენებული).
- გააქტიურებული წინამორბედები - აუცილებელია არეში ოთხივე რიბონუკლეოსიდტრიფოსფატის (ATP, GTP, UTP, CTP) არსებობა.
- ორვალენტური მეტალის იონები - ფერმენტი აქტიურია Mg^{2+} -ის ან Mn^{2+} -ის თანაობისას.

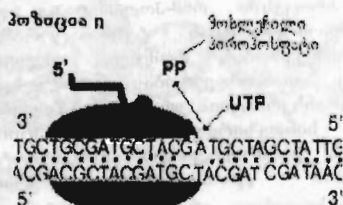
დნმ-პოლიმერაზასგან განსხვავებით, რნმ-პოლიმერაზას სინთეზის დაწყებისათვის არ ესაჭიროება დედო - ანუ პრაიმერი და მას არ გააჩნია ნუკლეოზური აქტივობა.

გააქტივებული ნუკლეოტიდები

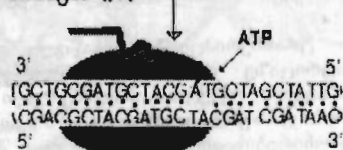


სურ. რნმ-პოლიმერაზას სუბსტრატები - რიბონუკლეოზიდტრიფოსფატები (გააქტივებული ნუკლეოტიდები). ტრანსკრიპციის მოქმედი პროცესი გააქტივებული ნუკლეოტიდების მკროერული ბმების ენერგიის ხარჯზე ხორციელდება - ანუ სინთეზის მამოძრავებელი ძალაა პიროფოსფატის პიდროლიზი.

პოზიცია n



პოზიცია n+1

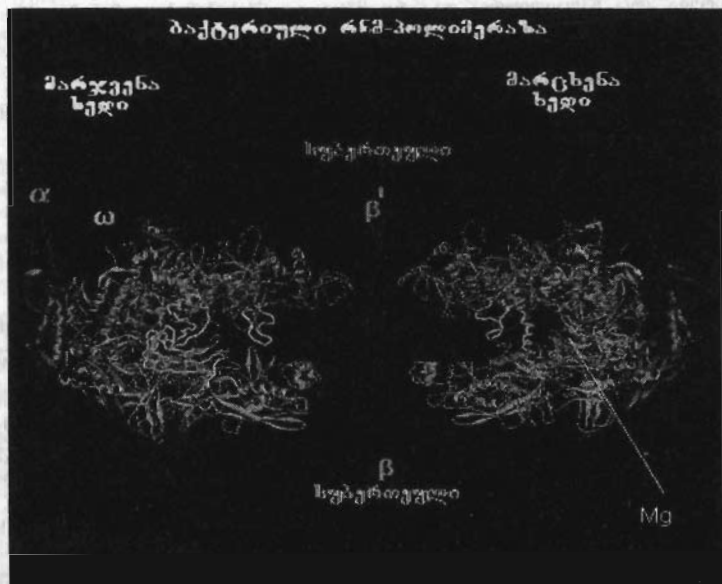


სურ. - ნუკლეოტიდების ჩართვა რნმ-ის შზარდ ჯაჭვში. ტრანსკრიპციის პროცესში პოლინუკლეოტიდურ ჯაჭვში ყოველი ნუკლეოტიდის ჩართვას ხმარდება ენერგია, რომელიც რიბონუკლეოზიდტრიფოსფატიდან (rNTP) პიროფოსფატის მოხლეჩის დროს გაშთათვისწფილდება.

E.coli-ის რნმ-პოლიმერაზა მეოთხეული სტრუქტურის მქონე ცილაა. უჯრედში ერთდროულად ფერმენტის 7000-მდე მოლეკულაა. რნმ-პოლიმერაზა სუბერთეულებისგან შედგება. სრული ფერმენტი ანუ პოლოფერმენტი (holo-ფერმენტი) ორ α, ერთ β, ერთ β'

და ერთ σ სუბერთეულებს შეიცავს. პოლოფერმენტი (აქმ^ფ) ორ კომპონენტად დისოცირდება – მინიმალური ფერმენტი (აქმ^გ) (ან core-ფერმენტი) და სიგმა ფაქტორი (σ). ფერმენტის სუბერთეულები კონკრეტული ფუნქციების მატარებლები არიან:

- ორი α სუბერთეული რნმ-პოლიმერაზას კარკასს ქმნის, რომელზედაც დანარჩენი სუბერთეულები ემაგრება;
- β სუბერთეული დნმ-თან მტკიცე დაკავშირებაზეა პასუხისმგებელი;
- β სუბერთეულზე ორი კატალიზური ცენტრია განლაგებული. ერთი ცენტრი ტრანსკრიპციის ინიციატიაში მონაწილეობს, მეორე კი ელონგაციაში. ანუ პოლოფერმენტში β სუბერთეულის ერთი ცენტრია აქტიური, მინიმალურ ფერმენტში კი მეორე;
- σ -ფაქტორი უზრუნველყოფს რნმ-პოლიმერაზას სპეციფიურ დაკავშირებას მხოლოდ პრომოტორთან;
- უკანასკნელ წლებში აღმოჩენილი ω სუბერთეულის ფუნქცია ჯერჯერობით უცნობია.



ტრანსკრიპციის ინიციაციას წინ უძღვის რნმ-პოლიმერაზას მიერ პრომოტორის შეცნობა და მტკიცე დაკავშირება. პრომოტორთან რნმ-პოლიმერაზას სპეციფიური და მტკიცე დაკავშირება ტრანსკრიპციის ინიციაციის აუცილებელი წინაპირობაა. შეცნობის, დაკავშირების და ტრანსკრიპციის ინიციაციის ეტაპებს პოლოფერმენტი განასორცელებს. ელონგაციასა და ტრანსკრიპციის ტერმინაციას კი კომპლექსიდან გამოთავისუფლებული მინიმალური ფერმენტი.

დნმ-ის სპეციფიური თანმიმდევრობის - პრომოტორის მიმართ მაღალი სწრაფვა მხოლოდ პოლოფერმენტს გააჩნია. 10000-ჯერ უფრო მცირეა პოლოფერმენტის სწრაფვა

დნმ-ის დანარჩენი, შემთხვევითი თანმიმდევრობების მიმართ. საკუთრივ თ-ფაქტორს, რნმ-პოლიმერაზას დანარჩენ სუბერთეულებთან შედარებით, დნმ-ის მიმართ ნაკლები სწრაფვა ახასიათებს, მაგრამ იგი ისეთ კონფორმაციას სძენს პოლოფერმენტს, რომელიც ზრდის რნმ-პოლიმერაზას სწრაფვას დაკავშირების საეციფიური უბნის - პრომოტორის - მიმართ. აქედან გამომდინარე, თ-ფაქტორი უზრუნველყოფს მხოლოდ პრომოტორთან და არა დნმ-ის ნებისმიერ სხვა თანმიმდევრობასთან, რნმ-პოლიმერაზას საეციფიურ და მტკიცე დაკავშირებას. შესაბამისად ტრანსკრიპციის ინიცირებაც მხოლოდ რნმ-პოლიმერაზას პოლოფერმენტით არის შესაძლებელი. თ-ფაქტორი ე.წ. სპეციფიურობის "ცელოდი" ფაქტორია - რნმ-პოლიმერაზას მიერ სხვადასხვა პრომოტორების შეცნობას სხვადასხვა თ-ფაქტორი უზრუნველყოფს, ეი სხვადასხვა პრომოტორების შეცნობის უნარის მქონე რნმ-პოლიმერაზები სხვადასხვა სახის თ-ფაქტორებს შეიცავენ.

პოლოფერმენტისგან განსხვავებით, მინიმალური ფერმენტის სწრაფვა დნმ-ის ნებისმიერი უბნის მიმართ ერთნაირია. ამის გამო მინიმალური ფერმენტი ერთნაირი წარმატებით უკავშირდება დნმ-ის ნებისმიერ თანმიმდევრობას (დაკავშირების სუსტი უბანი) სუსტი ელექტროსტატიკური ურთიერთქმედებით (ურთიერთქმედება დადებითად დამუხტულ ცილასა და უარყოფითად დამუხტულ ნუკლეინის მჟავას შორის). ასეთი დაკავშირება არც სპეციფიურია და არც მტკიცე - შესაბამისად, მინიმალურ ფერმენტს ტრანსკრიპციის ინიცირება არ შეუძლია.

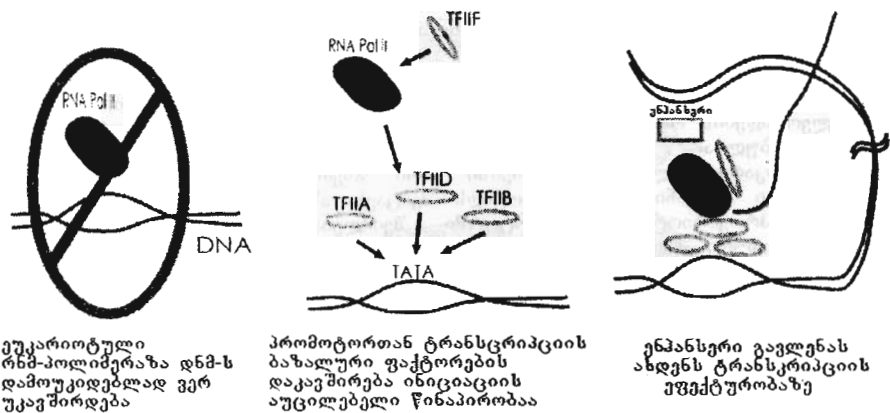
პროკარიოტებში ყველა ტიპის რნმ-ის სინთეზს ერთი და იგივე ფერმენტი წარმართავს, ეუკარიოტებში კი 3 ბირთვული რნმ-პოლიმერაზა (I, II და III რნმ-პოლიმერაზები), მიტოქონდრიებისა და ქლოროპლასტების რნმ-პოლიმერაზებია. ეუკარიოტულ უჯრედებში რნმ-პოლიმერაზა I რიბოსომული რნმ-ების (5S რ-რნმ-ის გარდა) სინთეზს უზრუნველყოფს, რნმ-პოლიმერაზა II -თი სინთეზირდება მატრიცული და ვირუსული რნმ-ები, რნმ-პოლიმერაზა III კი ტრანს-ებისა და 5S რ-რნმ-ის სინთეზზე პასუხისმგებელია.

ქლოროპლასტებისა და მიტოქონდრიების რნმ-პოლიმერაზები კლირეტული ბირთვში და არა შესაბამის ორგანოებში ისინი შედარებით მცირე სიმსიანი არიან და განსხვავებულია ბირთვის ფერმენტებისაგან. ორგანოებში საკუთარი ტრანს-რნმ და რიბოსომული ცილები სინთეზირდება.

პროკარიოტულ და ეუკარიოტულ რნმ-პოლიმერაზებს შორის მნიშვნელოვანი განსხვავებაა: პროკარიოტების რნმ-პოლიმერაზა პოლოფერმენტის სახით უშუალოდ უკავშირდება პრომოტორს, ეუკარიოტული რნმ-პოლიმერაზები კი პრომოტორს მხოლოდ დამატებითი ცილოვანი ფაქტორების თანაობისას შეიცნობენ და უკავშირდებიან. ცილებს, რომლებიც უზრუნველყოფენ ეუკარიოტული რნმ-პოლიმერაზების დაკავშირებას პრომოტორთან, ტრანსკრიპციის ბაზალური ფაქტორები ან უბრალოდ ტრანსკრიპციის ფაქტორები (TF) ეწოდებათ. I, II და III რნმ-პოლიმერაზები განსხვავებულ ტრანსკრიპციის ფაქტორებს საჭიროებენ, მათ შესაბამისად TF I, TF II და TF III ფაქტორებს უწოდებენ. პროკარიოტების თ-ფაქტორისგან განსხვავებით, ეუკარიოტების ტრანსკრიპციის ფაქტორები დნმ-ს რნმ-პოლიმერაზასაგან დამოუკიდებლად უკავშირდებიან. სავარაუდოა, დნმ-თან ერთიერთქმედებისას, ეუკარიოტების ტრანსკრიპციის ფაქტორები წარმოქმნიან საკმაოდ სტაბილურ ტრანსკრიპციულ კომპლექსებს, რომლებიც შერჩევით მიიზიდავენ რნმ-პოლიმერაზებს პრომოტორებისკენ.

ეუკარიოტების ტრანსკრიპციის თავისებურებანი

პრე-მ-რნმ-ტრანსკრიპტი



პროკარიოტული რნმ-პოლიმერაზასაგან განსხვავებით, ეუკარიოტების რნმ-პოლიმერაზებს განსაკუთრებული მოთხოვნა გააჩნიათ ორგანულიზაციის მიმართ. ეუკარიოტული რნმ-პოლიმერაზები მათ შემადგენლობაში შემავალი სუბერთეულების რაოდენობით, ამინომჟავური შემადგენლობით, ინიზიტორების მიმართ მგრძნობელობით ერთმანეთისგანაც განსხვავდებიან. მაგ. ეუკარიოტული რნმ-პოლიმერაზების სამივე ტიპის იდენტიფიცირება არის შესაძლებელი შხამა სოკოდან გამოყოფილი ტოქსიკური ოქტაპეპტიდის - დამანიტინის მიმართ მგრძნობელობის მიხედვით. დამანიტინი II რნმ-პოლიმერაზას ძლიერ ინიზიტორად გვევლინება - 10^{-8} M კონცენტრაციით ტოქსინი მთლიანად თრგუნავს ფერმენტის აქტივობას. III რნმ-პოლიმერაზა დამანიტინის მიმართ ზომიერ მგრძნობელობას აქვს - ფერმენტი ინიზირდება ტოქსინის 10^{-6} M კონცენტრაციით. რნმ-პოლიმერაზა I კი დამანიტინის მიმართ ფაქტიურად არამგრძნობიარეა.

პრომოტორები - დნმ-ის რეგულატორული თანმიმდევრობებია, მათი ფუნქციონირებისათვის აუცილებელი ინფორმაცია თვითონ დნმ-ის თანმიმდევრობებშია ჩადებული. დნმ-ის ამა თუ იმ ჯაჭვის ტრანსკრიპციას (ტრანსკრიპცია მიმდინარეობს დნმ-ის მხოლოდ ერთი ჯაჭვიდან) პრომოტორის ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობების ორიენტაცია განსაზღვრავს. ანუ პრომოტორის ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობების ორიენტაცია განაპირობებს რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირებას დნმ-ის ერთ-ერთ ჯაჭვთან. პრომოტორები ტრანსკრიპციის ერთეულის წინ არიან განლაგებული და დნმ-თან რნმ-პოლიმერაზას სპეციფიურ და მტკიცე დაკავშირებას უზრუნველყოფენ. აქედან გამომდინარე რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირებისთვის პრომოტორები ორი სახის თანმიმდევრობას უნდა შეიცავდნენ:

- ფერმენტის შეცნობის უნარის მქონე თანმიმდევრობას და
- თანმიმდევრობას, რომელიც ფერმენტის მტკიცე დაკავშირებას უზრუნველყოფს.

რნმ-პოლიმერაზას ურთიერთქმედება შეცნობის უნარის მქონე თანმიმდევრობასთან აუცილებელი პირობაა მეორე სახის თანმიმდევრობასთან დაკავშირებისათვის.

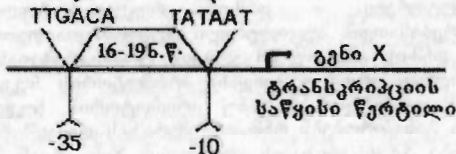
რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირებისთვის აუცილებელი ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობების გარკვეული ნაწილი ყველა პრომოტორისათვის საერთოა (კონსერვირებული თანმიმდევრობები). პრომოტორების ასეთ კონსერვირებულ თანმიმდევრობებს კონსენსუს თანმიმდევრობებს უწოდებენ. კონსენსუს თანმიმდევრობების ლოკალიზაცია და მათ შემადგენლობაში შემავალი ნუკლეოტიდების რაოდენობა პროკარიოტული და ეუკარიოტული პრომოტორებისთვის განსხვავებულია.

პროკარიოტულ პრომოტორებში ორი ასეთი კონსენსუს თანმიმდევრობაა. თითოეული მათგანი 6-8 ნუკლეოტიდს შეიცავს. ასეთი თანმიმდევრობები თითქმის ყველა პროკარიოტულ პრომოტორში შეიძლება იქნეს აღმოჩენილი. მათი ნუკლეოტიდური შედგენილობა მკაცრად მუდმივი არ არის, მაგრამ ყოველთვის დიდი მსგავსება გააჩნია TATAAT და TTGACA თანმიმდევრობებთან. TATAAT-თანმიმდევრობას პრიბნოვის ბლოკს უწოდებენ. პრიბნოვის ბლოკის ცენტრი განლაგებულია სასტარტო წერტილიდან 10 ნუკლეოტიდური წყვილის ტოლ მანძილზე ტრანსკრიპციის საწინააღმდეგო მიმართულებით, ამიტომ მას ხშირად -10 მდგომარეობასაც უწოდებენ. პრიბნოვის ბლოკი რნმ-პოლიმერაზას მტკიცე დაკავშირებაზე პასუხისმგებელი.

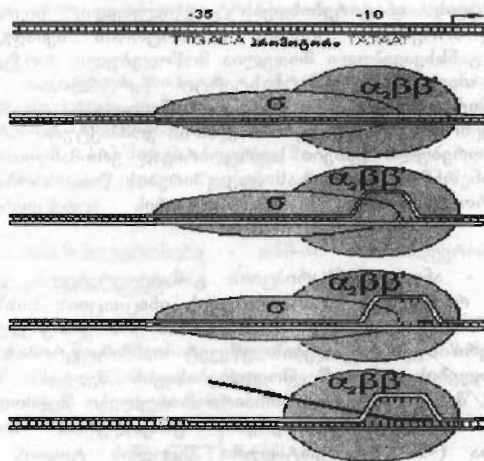
პროკარიოტულ ფუძეების მდგომარეობის აღნიშვნას ტრანსკრიპციის სასტარტო წერტილიდან ორივე მიმართულებით აქარმოებენ. სასტარტო წერტილი აღინიშნება +1-ით, ტრანსკრიპციის მიმართულებით (+)ნიშნით აღნიშნული ფუძეების რიგითი ნომერი იზრდება. მაგ. +1, +2, +3, +4, და ა.შ. ტრანსკრიპციის საწინააღმდეგო მიმართულებით განლაგებულ ფუძეებს აღნიშნავენ (-)ნიშნით და სასტარტო წერტილიდან დაშორებისას მათი მნიშვნელობები იზრდება. მაგ. -1, -2, -3, -4, -5, და ა.შ.

TTGACA კონსენსუს თანმიმდევრობა -35 მდგომარეობაშია განლაგებული, ეს რნმ-პოლიმერაზას შეცნობის უნარის მქონე თანმიმდევრობაა, რის გამოც -35 მდგომარეობას შეცნობის უბანი ეწოდება.

AT მდიდარი კონსენსუს თანმიმდევრობები, რომლებიც რნმ-პოლიმერაზათი შეიცნობა



სურ. პროკარიოტული პრომოტორის კონსენსუს თანმიმდევრობები: (-10)-პრიბნოვის ბლოკი და -35 მდგომარეობა.



სურ. პროკარიოტული პრომოტორი და ტრანსკრიპციის ინიციაციის სქემა

ეუკარიოტული პრომოტორების კონსენსუს თანმიმდევრობები შეიღწერიანია. ფერმენტის მტკიცე დაკავშირების უბანი -25 მდგომარეობაშია განლაგებული და მას პოგნესის ბლოკი ეწოდება. პოგნესის ბლოკის საშუალო სტატისტიკურ თანმიმდევრობას TATATAT ნუკლეოტიდური შედგენილობა აქვს, რის გამოც მას ხშირად TATA-თანმიმდევრობას ან TATA-ბოქსს უწოდებენ. TATA ბლოკი რნმ-პოლიმერაზას ისეთ ფიქსაციას უზრუნველყოფს, როდესაც ფერმენტი ტრანსკრიპციის მხოლოდ შესაბამის საიტში აინიცირებს, ანუ TATA ბლოკი რნმ-პოლიმერაზას მიერ ტრანსკრიპციის სასტარტო წერტილის ზუსტ არჩევაზე არის პასუხისმგებელი. ტრანსკრიპციის სიხშირეზე TATA ბლოკი გავლენას არ ახდენს. პოგნესის ბლოკი (TATA ბლოკი) პროკარიოტების პრიბნოვის ბლოკის თითქმის იდენტურია, განსხვავება მათ ლოკალიზაციაშია. ტრანსკრიპციის საწინააღმდეგო მიმართულებით პოგნესის ბლოკის მომდევნო კონსენსუს თანმიმდევრობას -70, -80 მდგომარეობა უკავია. მისი საშუალო სტატისტიკური თანმიმდევრობა GCAATCT, მას ზოგჯერ CAAT-ბლოკს უწოდებენ. CAAT-ბლოკი რნმ-პოლიმერაზას შეცნობის უბანია, იგი ძლიერ გავლენას ახდენს ტრანსკრიპციის ინიციაციის სიხშირეზე. CAAT-ბლოკის დელუცია ტრანსკრიპციის ინიციაციის სიხშირეს 10-15-ჯერ ამცირებს. ფერმენტის მიერ სასტარტო წერტილის ამორჩევაზე CAAT-ბლოკი გავლენას არ ახდენს.

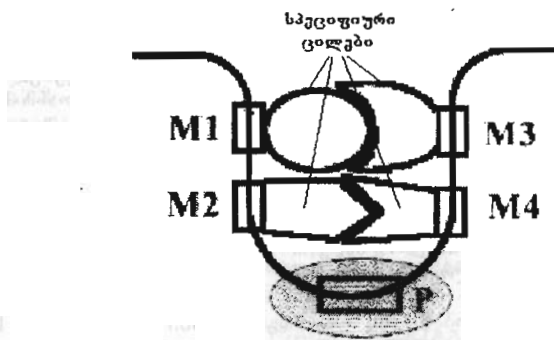


სურ. ეუკარიოტული პრომოტორის სქემა.

ტრანსკრიპციის ინიცირებისთვის აუცილებელი, სივრცეში დიდ მანძილზე ერთმანეთისგან დაშორებული უბნების პრომოტორის შემადგენლობაში შეთავსების ასახსნელად ორი განსხვავებული მოდელია მოწოდებული: პირველი მოდელის თანახმად რნმ-პოლიმერაზა თავდაპირველად სასტარტო წერტილიდან ყველაზე დაშორებულ საიტთან ურთიერთქმედებს და შემდეგ გადაინაცვლებს ტრანსკრიპციის ინიციაციის საიტისაკენ. მეორე მოდელის მიხედვით - დნმ-ის კომპაქტური ორგანიზაციის მეშვეობით პრომოტორის დაშორებული უბნები სივრცობრივად ერთმანეთთან ახლოს განლაგდება, რაც პრომოტორთან რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირების წინაპირობას ქმნის. ამრიგად, დნმ-ის უბნების ურთიერთგანლაგება პრომოტორის ფუნქციონირებისათვის ძალზედ მნიშვნელოვანია.

ენჰანსერი - ანუ ტრანსკრიპციის გამაძლიერებელი. დნმ-ის ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობაა, რომელსაც ტრანსკრიპციის ინიციაციის სიხშირის გაზრდის უნარი აქვს. ამ უნარს ენჰანსერი სპეციფიურ ცილებთან ურთიერთქმედების შედეგად იძენს.

ენჰანსერი ნუკლეოტიდების უწყვეტ თანმიმდევრობას არ წარმოადგენს. იგი ცალკეული ნაწილებისაგან, ე.წ. მოდულებისაგან შედგება. სხვადასხვა ენჰანსერის შემადგენლობაში შესაძლებელია ერთნაირი მოდულები შედიოდეს, მაგრამ თითოეული ენჰანსერისთვის მოდულების ნაკრები უნიკალურია. მოდულები - მოკლე თანმიმდევრობებია (~20 ნუკლეოტიდური წყვილის ტოლი), რომლებიც შეიძლება განლაგებული იყვნენ კოდირებადი უბნის წინ, კოდირებადი უბნის შემდეგ და კოდირებადი უბნის შიგნითაც კი.



სურათზე მოცემული $M1+M2+M3+M4$ - ერთი ენჰანსერია, რომელიც 4 მოდულისაგან შედგება ($M1, M2, M3, M4$). ოთხივე მოდული თავისი შესაბამისი ცილებით შეიცნობა. ეს ცილები უკავშირდებიან რა შესაბამისი მოდულებს. მეორეს მხრივ ერთმანეთთანაც ამყარებენ ურთიერთქმედებას. თუკი უჯრედში არის ყველა შესაბამისი (სატარო) ცილა, მაშინ დნმ-ის უბანი - ენჰანსერი - გარკვეულ კონფორმაციას იღებს და ამით ხელს უწყობს მ-რნმ-ის სინთეზის დაწყებას (ტრანსკრიპციის ინიციაცია).

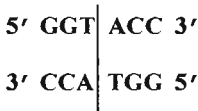
მრავალუჯრედიანი ეუკარიოტული ორგანიზმების ყველა სომატური უჯრედი ერთნაირი გენების კრებულს შეიცავს, ამისდა მიუხედავად მრავალუჯრედიანი ორგანიზმების უჯრედები დიფერენცირებული და სპეციალიზირებულია. ერთნაირი ინფორმაციის შემცველი უჯრედების ფუნქციური განსხვავების საფუძველი ის არის, რომ ყველა გენი ფონურ დონეზე ფუნქციონირებს და ფენოტიპურად არ გამოვლინდება. ექსპრესირდება მხოლოდ ის გენები, რომელთა ენჰანსერის ყველა მოდულს შესაბამისი

ცილები შეიცნობს და ამით ენანსერს ტრანსკრიპციის გაძლიერებისათვის საჭირო კონფორმაციას მიაღწევს.

საილენსერები - ტრანსკრიპციის ინტენსიუობაზე ენანსერების გარდა საილენსერებიც (ტრანსკრიპციის დამთრგუნველი) ახდენენ გავლენას. საილენსერები ღნმ-ის თანმიმდევრობებია, რომლებიც შესაბამის ცილებთან ურთიერთქმედებისას ამცირებენ ტრანსკრიპციის სიხშირეს. უჯრედში შესაბამის ცილათა კრებული არსებობის შემთხვევაში ცალკეული გენების ექსპრესია შეიძლება მთლიანად დაითრგუნოს.

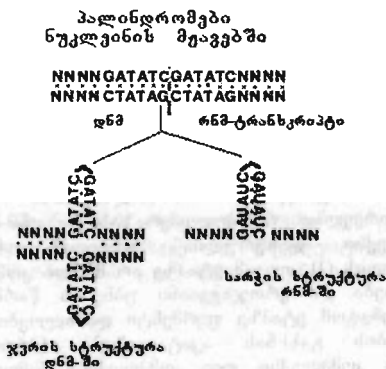
პალინდრომული თანმიმდევრობები - ღნმ-ის თანმიმდევრობებია, რომელთაც შემდეგი ნიშან-თვისებები ახასიათებთ:

1. 5'→3' მიმართულებით წაკითხვისას, პალინდრომული თანმიმდევრობები ღნმ-ის ორივე ჯაჭვში ერთნაირად იკითხება. მაგ. ქვემოთ მოყვანილი თანმიმდევრობა პალინდრომია, ის ერთნაირად იკითხება ღნმ-ის ორივე ჯაჭვში.



2. პალინდრომებში სიმეტრიის ღერძის ორივე მხარეს ურთიერთსაწინააღმდეგო ორიენტაციის ერთი და იგივე თანმიმდევრობებია განლაგებული. მაგ. სურათზე მოყვანილ პალინდრომში ასეთებია GGT - TGG და CCA - ACC, ასეთ თანმიმდევრობებს ინვერტირებულ გაეორობებს უწოდებენ.

3. პალინდრომულ თანმიმდევრობაში ურთიერთკომპლემენტური ნუკლეოტიდები ერთსა და იმავე ჯაჭვშია განლაგებული, რის საფუძველზეც რნმ-ში სარჯის, ღნმ-ში კი ჯერის სტრუქტურის ჩამოყალიბება ხდება.

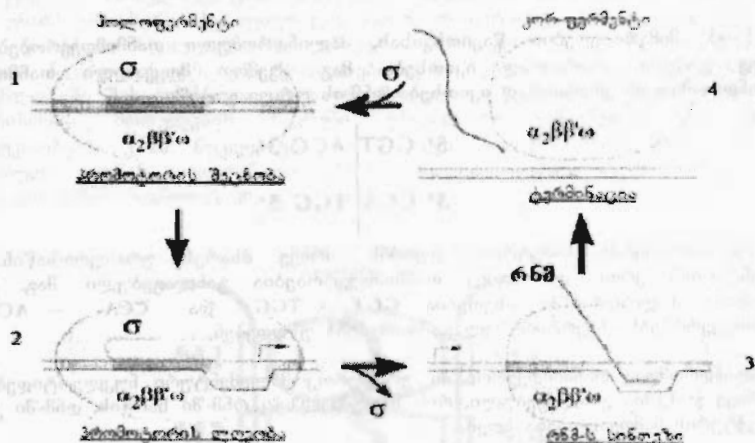


სურ. პალინდრომული თანმიმდევრობებით წარმოქმნილი ჯერისა (ღნმ) და სარჯის (რნმ) სტრუქტურები.

მნიშვნელოვანია პალინდრომების როლი ნუკლეინის მჟავების მეორეული სტრუქტურის ჩამოყალიბებაში. პალინდრომული თანმიმდევრობების არსებობა განაპირობებს მეორეული სტრუქტურის ფორმირებას რ-რნმ-ში, სამყურას ფოთლის სტრუქტურის ჩამოყალიბებას ტ-რნმ-ში. პალინდრომული თანმიმდევრობები უშუალო მონაწილეობას იღებენ ტრანსკრიპციის ტერმინაციის პროცესში - სინთეზირებად რნმ-ში სარგის სტრუქტურის წარმოქმნა ტერმინაციის აუცილებელი წინაპირობაა.

ტრანსკრიპციის ზოგადი სქემა და ეტაპები

ტრანსკრიპციის ზოგადი სქემა



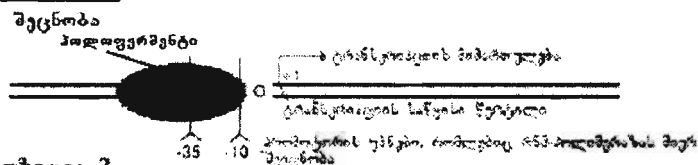
სურ. ტრანსკრიპციის ზოგადი სქემა ეტაპების მიხედვით: 1. რნმ-პოლიმერაზას პოლიმერაზის მიერ პრომოტორის შეცნობა და მტკიცე დაკავშირება, კომპლექსი დახურულია; 2. პრომოტორის ღღეობა, ღია კომპლექსის წარმოქმნა და ტრანსკრიპციის ინიცირება; 3. ფაქტორი ტოვებს კომპლექსს; 4. ტრანსკრიპციის ელონგაცია; 5. ტრანსკრიპციის ტერმინაცია - გამოთავისუფლება ახლადსინთეზირებული რნმ.

ტრანსკრიპციის ინიცირებაში რნმ-პოლიმერაზა პოლიმერაზის სახით მონაწილეობს. თავდაპირველად, რნმ-პოლიმერაზას და დნმ-მატრიცის დაკავშირებისას წარმოქმნილი კომპლექსი "დახურულია", ეინიდან დნმ-ი მასში ორჯაჭვიანი სტრუქტურის სახით შედის (1). თუ ამ ეტაპზე არ მოხდა კომპლექსში შემავალი დნმ-ის ჯაჭვების დაშორიშორება და ერთჯაჭვიანი უბნების წარმოქმნა ტრანსკრიპცია არ დაიწყება. ამიტომ, შემდგომ ეტაპზე ფერმენტი დაახლოებით ერთი ბიჯის მანძილზე დნმ-სპირალის ჯაჭვების გახსნას აკატალებს (პრომოტორის ღღეობა) და წარმოქმნება ე.წ. ღია კომპლექსი. ღია კომპლექსის ჩამოყალიბებისთანავე (2) რნმ-პოლიმერაზა იწყებს დნმ-ის ერთ-ერთი ჯაჭვის გასწვრივ მოძრაობას და დნმ-მატრიცის კომპლემენტური რიბონუკლეოტიდების ჩართვას რნმ-ის სინთეზირებად ჯაჭვში (ინიცირაცია). ტრანსკრიპციის ინიცირების შემდეგ, σ ფაქტორის შემცველი რნმ-

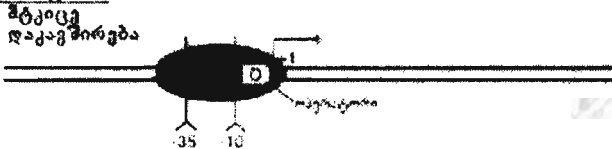
პოლიმერაზა თითქოს "მიწებუღია" პრომოტორის უბანთან და ტრანსკრიპციის ელონგაციას ვერ ახორციელებს, რაც აალიან ხშირად ღია კომპლექსის კვლავ დახურვის მიზეზი ხდება. პოლიმერაზული აქტივობის გამოვლენისა და ტრანსკრიპციის ელონგაციის ეტაპზე გადასვლისათვის აუცილებელია, რომ პოლიფერმენტს ჩამოშორდეს ინიციაციის თ-ფაქტორი. ამიტომ, სინთეზირებადი რნმ-ის ჯაჭვში პირველი რამდენიმე ნუკლეოტიდის ჩართვის შემდეგ (~8 ნუკლეოტიდი) თ-ფაქტორი კომპლექსიდან დისოცირდება და მის მაგიერ ფერმენტის მოლეკულას რამდენიმე ელონგაციის ფაქტორი უერთდება. მას შემდეგ, რაც თ-ფაქტორი დატოვებს კომპლექსს, რნმ-პოლიმერაზა, უკვე მინიმალური ფერმენტის სახით, განაგრძობს რნმ-ის სინთეზს (3) (ელონგაცია). ფერმენტი მოძრაობს მატრიცის გასწვრივ პრომოტორიდან ტერმინატორამდე და ერთ მოლეკულა რნმ-ს ასინთეზირებს. ტერმინატორის უბანში რნმ-პოლიმერაზა წვევტს რიბონუკლეოტიდების ჩართვას რნმ-ის მზარდ ჯაჭვში, ინიციაციისას წარმოქმნილი კომპლექსი იშლება და ცალ-ცალკე გამონთავისუფლდება ახლადსინთეზირებული რნმ, დნმ და ფერმენტი (4) (ტერმინაცია).

1. შეცნობა და მტკიცე დაკავშირება - ტრანსკრიპციის ინიციაციას წინ უძღვის რნმ-პოლიმერაზას მიერ დნმ-ის რეგულატორული უბნის შეცნობა და მტკიცე დაკავშირება. ამ ეტაპზე პოლიფერმენტი სპეციფიურად უკავშირდება დნმ-ის პრომოტორის თანმიმდევრობას (სურ. პოზიცია 1 - შეცნობა). შეცნობის შემდეგ რნმ-პოლიმერაზა გადაადგილდება მტკიცე დაკავშირების უბანში (პოზიცია 2). ამ დროს ფერმენტის ქს-სუბერთეულზე განლაგებულ ტრანსკრიპციის ინიციაციის ცენტრში მატრიცის +1 ნუკლეოტიდი (ტრანსკრიპციის სასტარტო წერტილი) აღმოჩნდება.

პოზიცია 1



პოზიცია 2



2. ინიციაცია - ტრანსკრიპციის ინიციაცია პურინ-ტრიფოსფატსა (ATP ან GTP, პირველი ნუკლეოტიდი) და მომდევნო ნუკლეოტიდის შორის პირველი ფოსფორდიეთერული ბმის წარმოქმნას გულისხმობს. ინიციაციის შემდეგ თ-ფაქტორი ტოვებს ფერმენტს.

ტრანსკრიპციის ინიციაციის სქემა

ქოლერეგმენტის ურთიერთქმედება
კლასიკურ პრომოტორთან



"ლია კომპლექსის"
ჩამოყალიბება
(დნმ-ს დელორება)

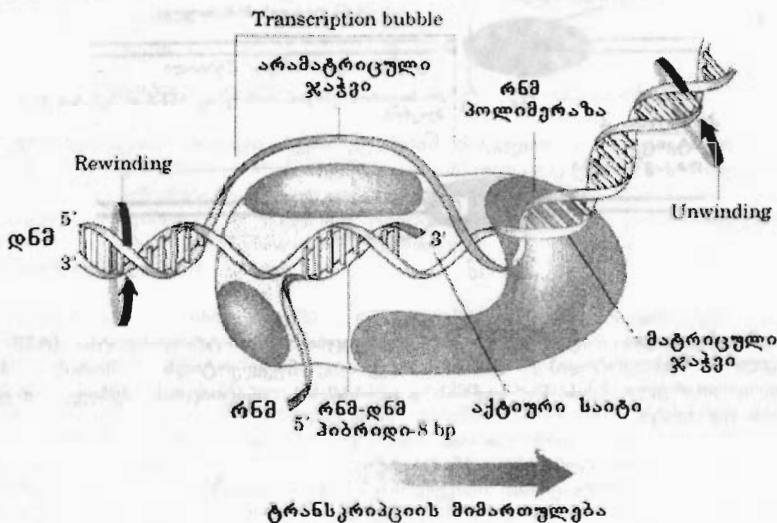


სინთეზირებადი რნმ
უაქტიურობის ა. სუბერსტრუქტურა



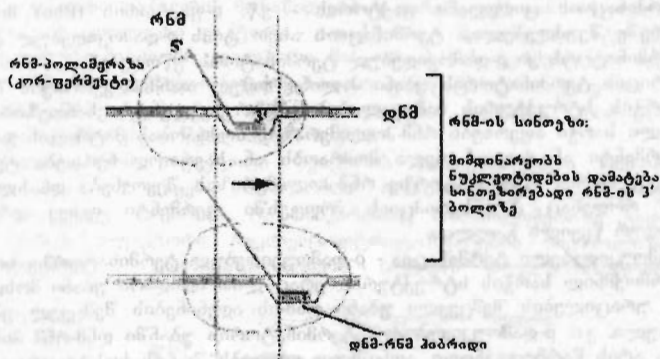
სივსა სუბერსტრუქტურის
მეწამულო სტრუქტურა

3. ელონგაცია - ტრანსკრიპციის ელონგაციის ეტაპზე, სინთეზირებადი რნმ-ის 3'-ბოლოზე თითო-თითო რიბონუკლეოტიდის დამატების გზით მინიმალური ფერმენტი რნმ-ის ჯაჭვის თანმიმდევრულ ზრდას უზრუნველყოფს. ელონგაციის სიქარეა 40-50 ნუკლეოტიდი/წმ.



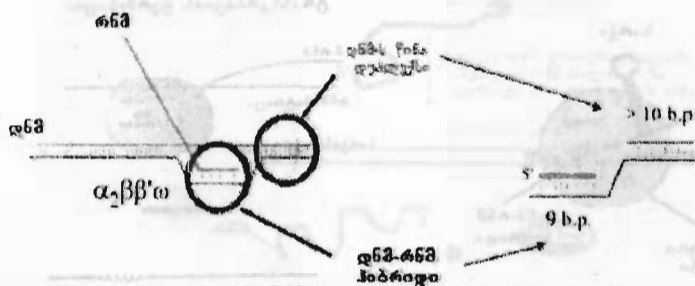
ტრანსკრიპციის ელონგაციას რნმ-პოლიმერაზას მინიმალური ფერმენტი წარმოადგენს. მატრიცის გასწვრივ ფერმენტის გადაადგილებისას მასთან ერთად გადაადგილდება დნმ-ის ლოკალურად გახსნილი უბანიც.

ტრანსკრიპციის ელონგაცია



ფერმენტთან ასოცირებული მატრიცის უბანი ~60 ნუკლეოტიდისაგან შედგება, ჯაჭვების ლოკალური გახსნის უბანი გაცილებით მოკლეა - 12 ნუკლეოტიდური წყვილი წარმოადგენს. დნმ-სინთეზის და 17 ნუკლეოტიდური წყვილი ორმაგი სპირალის მქონე დნმ-ის რგოლური მოლეკულის შემთხვევაში.

ელონგაციის კომპლექსი



ტრანსკრიპციის ელონგაციის პროცესში, წარმოქმნილი კომპლექსის შემადგენლობაში დროის ნებისმიერ მომენტში, შედის დნმ-ის როგორც ერთჯაჭვიანი, ასევე ორჯაჭვიანი უბნები (დუბლექსი). რნმ-ის უშუალო სინთეზის ადგილას კი 9 ნუკლეოტიდური წყვილის შემცველი დნმ-რნმ პიბრიდის ორჯაჭვიანი უბანი.

4. ტერმინაცია - ტერმინატორის უბანში რნმ-პოლიმერაზა წყვეტს რიბონუკლეოტიდების ჩართვას რნმ-ის მზარდ ჯაჭვში, გამოათავისუფლებს წარმოქმნილ პროდუქტს (რნმ) და შორდება დნმ-მატრიცას (ტერმინაცია). განასხვავებენ ორი სახის ტერმინაციას:

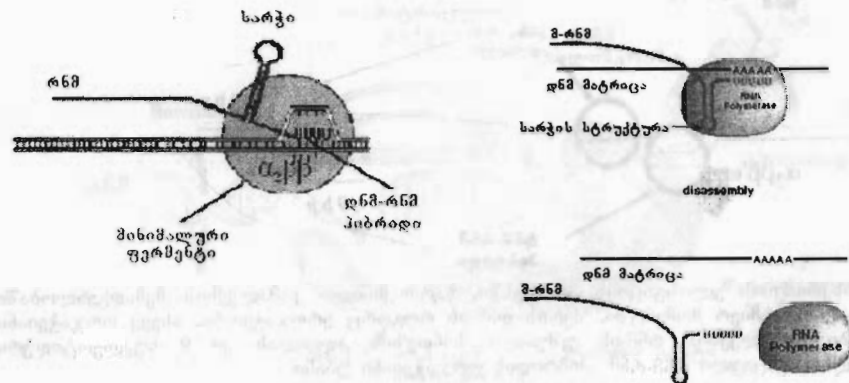
1. ერთ შემთხვევაში რნმ-პოლიმერაზა დამატებითი ცილოვანი ფაქტორების მონაწილეობის გარეშე ასრულებს ტრანსკრიპციის პროცესს ტერმინატორის უბანში. ამ ტიპის ტერმინაციას ρ -დამოუკიდებელი ტერმინაცია, ტერმინატორს კი ρ -დამოუკიდებელი ტერმინატორი ეწოდება.

2. ზოგიერთი ტიპის ტერმინატორზე, ტრანსკრიპციის პროცესის დასრულება ტერმინაციის ცილოვანი ფაქტორის - ე.წ. ρ -ფაქტორის (Rho) მონაწილეობის გარეშე შეუძლებელია. ტერმინაციის ასეთ ტიპს ρ -დამოკიდებულ ტერმინაციას, ტერმინატორს კი ρ -დამოკიდებულ ტერმინატორს უწოდებენ.

მატრიცის ტერმინატორის უბანი პალინდრომულ თანმიმდევრობებს შეიცავს. რაც რნმ-ში სარჯის სტრუქტურის ჩამოყალიბებას უზრუნველყოფს. სინთეზირებად რნმ-ში წარმოქმნილი სარჯი აფერხებს რნმ-პოლიმერაზას მოძრაობას მატრიცის გასწვრივ, რის გამოც ფერმენტი ან ძალიან ნელა მოძრაობს ან საერთოდ ჩერდება ტერმინატორის უბანში. ჩვეულებრივ ტერმინატორზე რნმ-პოლიმერაზას შეფერხება დაახლოებით 60 წმ-ია, მაშინ როდესაც ტრანსკრიპციის პროცესში ფერმენტი იგივე დროში 2000 ნუკლეოტიდურ წყვილს გაივლის.

ρ -დამოუკიდებელი ტერმინაცია - ρ -დამოუკიდებულ ტერმინატორზე სინთეზირებად რნმ-ში წარმოქმნილ სარჯის სტრუქტურას ურაცილით მდიდარი უბანი მოსდევს. სარჯის მიმდებარე ურაცილების შემცველი უბანი დნმ-ის ადენინების შემცველ უბანთან არის გაწყვილებული. ე.ი. ρ -დამოუკიდებელი ტერმინატორის უბანში დნმ-რნმ პიბრიდი dA-rU წყვილებით არის წარმოდგენილი, აღნიშნულ ფუძეებს შორის სუსტი ურთიერთქმედებაა (ადენინისა და ურაცილს შორის ორი წყალბადური ბმა) და დუპლექსი საკმაოდ არასტაბილურია. რნმ-პოლიმერაზას შეჩერება ტერმინატორზე ხელსაწყო პირობებს ქმნის ამ სუსტი ბმების გახლეჩისა და დნმ-რნმ პიბრიდის დისოციაციისთვის. წარმოქმნილი სარჯის სტრუქტურა რნმ-პოლიმერაზას კონფორმაციულ ცვლილებასაც იწვევს, რის შედეგადაც ფერმენტი კარგავს სწრაფვას დნმ-ის მიმართ და კომპლექსიდან გამოთავისუფლდება. ტერმინაციისას კომპლექსიდან ჯერ ახლადსინთეზირებული რნმ-პროდუქტი გამოთავისუფლდება, შემდეგ კი რნმ-პოლიმერაზას მინიმალური ფერმენტი.

ტრანსკრიპციის ტერმინაცია



სურ. ტრანსკრიპციის ტერმინაცია ρ -დამოუკიდებელ ტერმინატორზე.

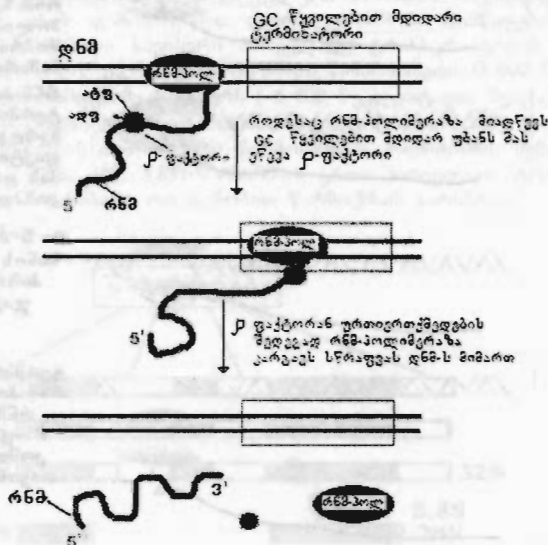
სარჯის მოხდენით ურაცილების შემცველი უბანი გაწყვილებულია დნმ-ის ადენინებთან - ρ -დამოუკიდებელ ტერმინატორზე დნმ-რნმ პიბრიდი dA rU წყვილებით არის წარმოდგენილი.

რ-დამოკიდებული ტერმინაცია - რ-დამოკიდებული ტერმინატორები GC წყვილებით არის მდიდარი, ამ წყვილებს შორის მტკიცე ურთიერთქმედებაა (3-3 წყალბადური ბმა), შესაბამისად დნმ-რნმ პიბრიდის დისოციაცია და კომპლექსიდან რნმ-პროდუქტის გამოთავისუფლება დიდი რაოდენობით ენერგიის ხარჯვასთან არის დაკავშირებული და დამატებითი ცილოვანი ფაქტორის მონაწილეობის გარეშე ვერ განხორციელდება.

ტერმინაციის ცილოვანი ფაქტორი - *ρ*-ფაქტორი - მეოთხეული სტრუქტურის მქონე ცილაა მოლეკულური მასით 46 კდალტონი. მას ორი სახის ფერმენტული აქტივობა აქვს:

- რნმ-დამოკიდებული ნუკლეოზიდტრიფოსფატაზური აქტივობა;
- რნმ-დამკვლიაზური აქტივობა (ხლენს დნმ-რნმ პიბრიდის ჯაჭვების დამაკავშირებელ წყალბადურ ბმებს).

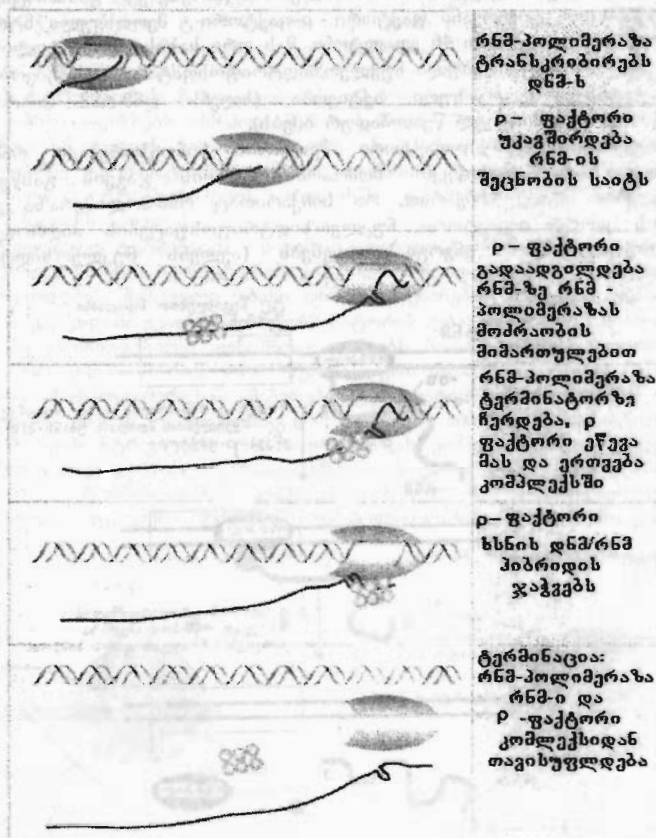
დადგენილია, რომ *ρ*-ფაქტორი შეიცნობს სინთეზირებადი რნმ-ის 5'-ბოლოს, უკავშირდება მას და იწყებს მოძრაობას რნმ-ის ჯაჭვის გასწვრივ 3'-ბოლოს მიმართულებით იგივე სიჩქარით, რა სიჩქარითაც რნმ-პოლიმერაზა გადაადგილდება. მოძრაობის დროს *ρ*-ფაქტორი ნუკლეოზიდტრიფოსფატების პიდროლიზის შედეგად გამოთავისუფლებულ ენერგიას იყენებს (აეღვანს ნუკლეოზიდტრიფოსფატაზურ აქტივობას).



სურ. ტრანსკრიპციის ტერმინაცია *ρ*-დამოკიდებულ ტერმინატორზე

ρ-დამოკიდებულ ტერმინატორზე რნმ-პოლიმერაზას შეჩერება საშუალებას აძლევს *ρ*-ფაქტორს დაეწიოს ფერმენტს და ჩაერთოს ტერმინაციის რეაქციაში როგორც ტერმინაციის ფაქტორი. ტერმინატორში *ρ* ფაქტორის შესვლა ცვლის რნმ-პოლიმერაზას კონფორმაციას, რის შედეგადაც ფერმენტი წყვეტს ტრანსკრიპციის პროცესს და ტოვებს კომპლექსს. ამას გარდა, ტერმინატორის უბანში *ρ*-ფაქტორი პელიკაზურ აქტივობასაც

აელენს - კვეთს დნმ-რნმ პიბრიდის ჯაჭვების დამაკავშირებელ წყალბადურ ბმებს და კომპლექსიდან რნმ-პროდუქტს გამოათავისუფლებს.



ანტიტერმინაცია - ზოგჯერ რნმ-თან ურთიერთქმედების უნარის მქონე ცილების მეშვეობით შესაძლებელია ტერმინაციის პროცესის თავიდან აცილება (ანტიტერმინაცია). ანტიტერმინაცია განსაკუთრებული რეგულატორული მექანიზმია, რომლის დროსაც ანტიტერმინაციის ცილოვანი ფაქტორები საშუალებას აძლევენ რნმ-პოლიმერაზას გასცდეს დნმ-ის ტერმინირებად თანმიმდევრობებს და ტრანსკრიპცია ტერმინატორის უბნის გარეთაც აწარმოოს.

პროცესინგი

მომწიფებულ მატრიცულ, რიბოსომულ, სატრანსპორტო რნმ-ად ჩამოყალიბებამდე ახლადსინთეზირებული რნმ (პირველადი ტრანსკრიპტი, რნმ-წინამორბედი, პრე-რნმ) ტრანსკრიპციის შემდგომ (პოსტტრანსკრიპციულ) მოდიფიკაციებს განიცდის. რნმ-ის პოსტტრანსკრიპციული მომწიფების პროცესს პროცესინგი ეწოდება.

რიბოსომული და სატრანსპორტო რნმ-ების პროცესინგში პროკარიოტებსა და ეუკარიოტებს შორის პრინციპული ხასიათის განსხვავებები არ არის. პირველი ცნობები ტ-რნმ-ისა და რ-რნმ-ის პროცესინგის თაობაზე 60-იან წლებში გამოჩნდა. დღეისათვის როგორც რიბოსომული, ისე სატრანსპორტო რნმ-ების მომწიფებული მოლეკულების წარმოქმნისათვის პროცესინგის აუცილებლობა დადგენილია.

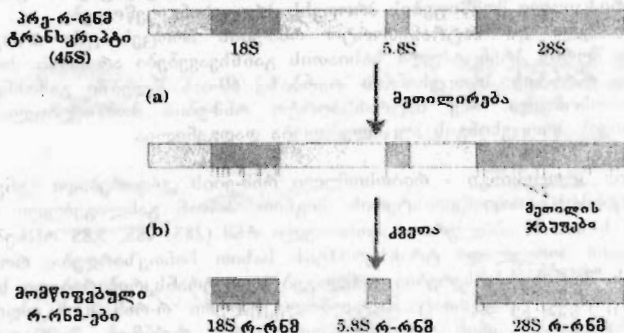
რ-რნმ-ის პროცესინგი - რიბოსომული რნმ-ების კოდირებადი გენები ერთმანეთის სიახლოვეს, დნმ-ის ერთი კლასტერის შიგნით, არიან განლაგებული. ტრანსკრიპციის დროს ყველა სახის სტაბილური რიბოსომული რნმ (28S, 18S, 5.8S რნმ-ები), 5S რ-რნმ-ის გარდა, ერთიანი პირველადი ტრანსკრიპტის სახით სინთეზირდება, რომელშიც რ-რნმ-ების უბნებს შორის სპეისერებია განლაგებული. ტრანსკრიბირებადი სპეისერი დნმ-ის კლასტერის უბანია, რომლითაც მაღალმოლეკულური რ-რნმ-ის მკოდირებული ორი გენი ერთმანეთისაგან არის გამოყოფილი (სურ.). რ-რნმ-ის მომწიფების პროცესში (პროცესინგი) ტრანსკრიბირებადი სპეისერი პირველადი ტრანსკრიპტიდან ამოიკვეთება. მაგ. ცნობილია, რომ ადამიანის უჯრედებში რ-რნმ-ის წინამორბედი 13 000 ნუკლეოტიდის შემცველი 45S რნმ-ია. იგი რამდენიმე სპეისერს (~6 000 ნუკლეოტიდი) შეიცავს. 45S რნმ-ის პროცესინგის შედეგად 28S რ-რნმ-ის (5000 ნუკლეოტიდი), 18S რ-რნმ-ის (2000 ნუკლეოტიდი) და 5.8S რ-რნმ-ის თითო ასლი წარმოიქმნება. რიბოსომის შემადგენლობაში შემავალი სამივე ტიპის (28S, 18S, 5.8S) რ-რნმ-ის ერთი პირველადი ტრანსკრიპტიდან საერთო წარმოშობა მათი თანაბარი რაოდენობით წარმოქმნის გარანტირებულია.



სურ. რიბოსომული რნმ-ის პროცესინგი. 45 S პირველადი ტრანსკრიპტიდან სპეისერების ამოკვეთის შედეგად 28S, 18S და 5.8S რ-რნმ-ების თითო-თითო მოლეკულა მიიღება.

მეთილირება რ-რნმების პროცესინგის ნაწილია. მეთილირებულია როგორც პროკარიოტული, ისე ეუკარიოტული რ-რნმები.

პრე-რ-რნმ ტრანსკრიპტის მეთილირება და გაკვეთა

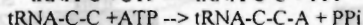
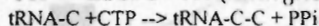
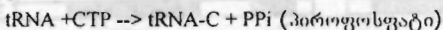


ტ-რნმ-ის პროცესინგი - ტ-რნმ რნმ-პოლიმერაზა III-თი ტრანსკრიბირდება. პროცესინგი პირველადი ტრანსკრიპტის 20-30 ნუკლეოტიდით დამოკლებას გულისხმობს. ტ-რნმ-ის პროცესინგის დამახასიათებელი ეტაპებია:

1. ტრანსკრიპციის პროდუქტი - პრე-ტ-რნმ - ორივე ბოლოზე (5' და 3' ბოლოები) დამატებით რნმ თანმიმდევრობებს შეიცავს. აღნიშნული თანმიმდევრობები პროცესინგის დროს ტ-რნმ-დან მოიკვეთება. პრე-ტ-რნმ-დან 5' ბოლოს დამატებითი თანმიმდევრობის მოკვეთას განსაკუთრებული - რნმ შემცველი ფერმენტი - რიბონუკლეაზა-P (რნმ-აზა P) განახორციელებს.

2. ზოგი ტ-რნმ წინამორბედის ანტიკოდონის მარჯვენი ინტრონს შეიცავს. ტ-რნმ-ის პროცესინგის პროცესში აღნიშნული ინტრონი სპლაისინგის რეაქციების მეშვეობით ამოიკვეთება.

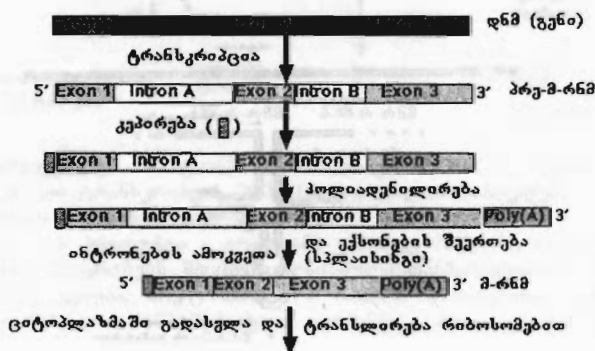
3. ყველა მომწიფებული ტ-რნმ 3'ბოლოზე CCA ტრინუკლეოტიდს შეიცავს. ეს სამი ფუძე (CCA) არ არის ტ-რნმ-ის გენით კოდირებული და პრე-ტ-რნმ ტრანსკრიპტს პროცესინგის დროს უკავშირდება. ტ-რნმ-ის 3'ბოლოზე CCA თანმიმდევრობის დამატებას ფერმენტი ტ-რნმ-ნუკლეოტიდილ-ტრანსფერაზა უზრუნველყოფს. რეაქცია შემდეგი სქემის მიხედვით მიმდინარეობს:



4. მომწიფებულ ტ-რნმ-ებში ჩვეულებრივი ფუძეებისგან (A, G, C, U) განსხვავებული ფუძეების შემცველობა 10%-ს აღემატება. ტ-რნმ-ში მოდიფიცირებული ფუძეების ჩართვა პროცესინგის ფინალურ ეტაპზე ხორციელდება. უმრავლესობა მოდიფიცირებული ფუძეების ბიოლოგიური მნიშვნელობა ჯერჯერობით ზუსტად ცნობილი არ არის, ამასთან მუტანტებში, რომელთაც არ გააჩნიათ ფუძეების მოდიფიცირებაზე პასუხისმგებელი ფერმენტები, ტრანსლაციის პროცესი ნორმალურად მიმდინარეობს.

მ-რნმ-ის პროცესინგი - პროკარიოტებისა და ეუკარიოტების მატრიცული რნმ-ის პროცესინგი ერთმანეთისგან ძლიერ განსხვავებულია: პროკარიოტული მ-რნმების უმრავლესობა პირველადი ტრანსკრიპტის სახით ფუნქციონირებს და პროცესინგი ტრანსლაციის მხოლოდ გამონაკლის შემთხვევებში უსწრებს წინ. ეუკარიოტებში კი პირიქით, ეუკარიოტული მატრიცული რნმ-ის პროცესინგი, რნმ-ების პროცესინგის ყველა სახეს შორის, ყველაზე რთული პროცესია და რამდენიმე ეტაპს მოიცავს, ესენია:

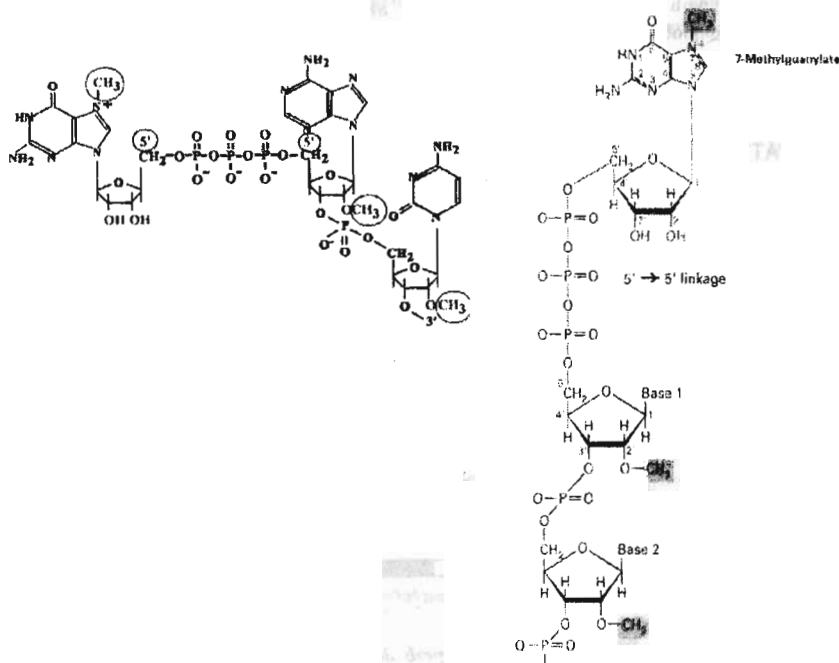
1. კეპირება - კეპირებულია ეუკარიოტული მ-რნმ-ების 100%
2. პოლიადენილირება- მ-რნმ-ების ~95%
3. სპლაისინგი - მ-რნმ-ების ~95%. სპლაისინგს ექვემდებარება მხოლოდ პოლიადენილირებული მ-რნმ.
4. რედაქტირება - აღწერილია მხოლოდ რამდენიმე მ-რნმ-ისთვის.



სურ. ეუკარიოტული მ-რნმ-ის პოსტტრანსკრიპციული მოდიფიკაციის ხემა. ხეურათზე ნაჩვენებია მ-რნმ-ის პროცესინგის ეტაპები - კეპირება, პოლიადენილირება, სპლაისინგი. პროცესინგის შედეგად მომწიფებული მ-რნმ მიიღება, რომელიც მხოლოდ ექსონებს შეიცავს. მისი ბიოლოგიი ექვემდებარება და პოლიადენილირებულია.

ეუკარიოტული მ-რნმ-ის პროცესინგის ყველა ეტაპი რიბონუკლეოპროტეიდულ კომპლექსებში (რნპ) მიმდინარეობს. ეუკარიოტული პრე-მ-რნმ სინთეზის პროცესშივე წარმოქმნის კოპლექსს ბირთვის ცილებთან, რნპ-ს შემადგენლობაში უოველთვის შედის მცირე ზომის რნმ-ებიც (sRNA). ამრიგად ეუკარიოტული მ-რნმ არასოდეს იმყოფება თავისუფალ მდგომარეობაში, ის უოველთვის ცილებთან არის ასოცირებული. ცილები მ-რნმ-ს აუცილებელ, საჭირო, კონფორმაციას სძენენ და ტრანსლაციის პროცესის დასრულებამდე იცავენ მას ნუკლეოზების ზემოქმედებისაგან.

ქეპირება - 5'-ბოლოზე ქეპ-სტრუქტურის დაკავშირება მხოლოდ რნმ-პოლიმერაზა II-ის ტრანსკრიპტივისთვის (მ-რნმ-ები) არის დამახასიათებელი.



სურ. მეთილირებული გუანინის შემცველი "Cap"-ის სტრუქტურა.

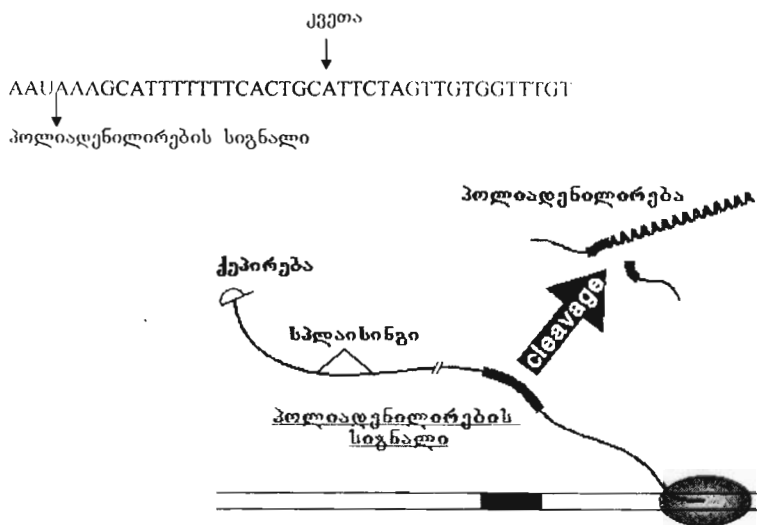
ტრანსკრიპციის პროცესში პრე-მ-რნმ-ის 5'-ბოლოს ფორმირებისთანავე (პირველი 30-მდე ნუკლეოტიდის წართვა) სინთეზირებადი რნმ-ის პურინტრიფოსფატის შემცველ 5'-ბოლოს უკავშირდება გუანინი, რომელიც შემდგომში მეთილირდება. წარმოქმნილ სტრუქტურას ქეპ-სტრუქტურას (ქედებს, ხუფებს), ან უბრალოდ "Cap"-ს (ქეპი) უწოდებენ. ქეპი მეთილირებული გუანინის შემცველი სტრუქტურაა, ის ეველა სინთეზირებად მ-რნმ-ს უერთდება. ქეპ-სტრუქტურა:

- მატრიცული რნმ-ის 5'-ბოლოს ნუკლეოზების ზემოქმედებისაგან იცავს;
- რიბოსომასთან მატრიცული რნმ-ის დაკავშირებას და ტრანსლაციის სწორი ინიციაციას უზრუნველყოფს.

რიბოსომა შეიცნობს, უკავშირდება და ტრანსლირებს მხოლოდ ქეპირებულ მ-რნმ-ს. არაქეპირებული მ-რნმ-ები არ ტრანსლირდება.

პოლიადენილირება - პროცესინგის დროს პრე-მ-რნმ-ის 3'-ბოლოს მოდიფიცირება ან უშუალოდ ტრანსკრიპციის ტერმინაციის შემდეგ, ანდა ტრანსკრიპციის დასრულებამდე - სინთეზირებადი ჯაჭვის სპეციფიური გაკვეთის შემდეგ ხდება. მატრიცაზე (დნმ), ტრანსკრიპციის ტერმინატორის უბანამდე ე.წ. "პოლიადენილირების სიგნალი" არის განლაგებული, რომელიც სინთეზირებადი მ-რნმ-ის 3'-ბოლოს

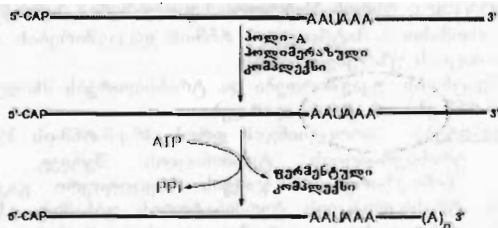
მოდიფიკირების სიგნალს იძლევა. სინთეზირებად მ-რნმ-ში დნმ-მატრიცის პოლიადენილირების სიგნალის შესაბამისი 5'-AAUAA-3' თანმიმდევრობის აწყობისთანავე, თანმიმდევრობის 3'-ბოლოდან დაახლოებით 20 ნუკლეოტიდის დაშორებით, სპეციფიური ენდონუკლეაზა კვეთს სინთეზირებად რნმ-ს და ახლადწარმოქმნილ 3'-ბოლოზე მ-რნმ-ს 100-დან 200-მდე ადენინის ფუძე (AMP) ემატება.



სურ. რნმ-ის 3'-ბოლოს პოლიადენილირება

მატრიცული რნმ-ის 3'-ბოლოს ამგვარ მოდიფიკირებას პოლიადენილირება, თეთსონ თანმიმდევრობას კი poly-A კუდი, ან poly-A თანმიმდევრობა ეწოდება. სინთეზირებადი რნმ-ის 3'-ბოლოზე poly-A თანმიმდევრობის მიერთებას ფერმენტი poly-A-პოლიმერაზა უზრუნველყოფს (არამატრიცული სინთეზი - ანუ poly-A თანმიმდევრობის ახაწობად ფერმენტს არ ესაჭიროება მატრიცა).

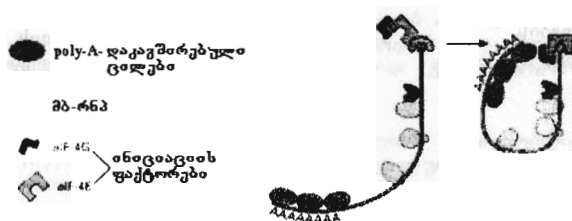
მ-რნმ-ების პოლიადენილირება



რაც შეეხება რნმ-პოლიმერაზას, ის მ-რნმ-ის პოლიადენილირების შემდეგაც აგრძელებს მატრიცის გასწვრივ მოძრაობას და პოლირიბონუკლეოტიდური ჯაჭვის სინთესს, ტრანსკრიპციას ფერმენტი მხოლოდ ტერმინატორის უბანში ასრულებს. პოლიადენილირების შემდეგ სინთეზირებული რნმ-ის მოკლე ფრაგმენტის 5'-ბოლოს ქეპირება აღარ ხდება, ამიტომ იგი ნუკლეაზების ზემოქმედებისგან დაცული არ არის და ძალიან სწრაფად დეგრადირდება.

ეუკარიოტების მსგავსად მ-რნმ-ის პოლიადენილირება ბაქტერიული უჯრედებისთვისაც არის დამახასიათებელი. ეუკარიოტებთან შედარებით, ბაქტერიული მ-რნმ-ის poly-A თანმიმდევრობა გაცილებით მოკლეა, მისი სიგრძე საშუალოდ 14-16 ნუკლეოტიდის ტოლია (ეუკარიოტებში 100-200 ნუკლეოტიდი). პროკარიოტებში პოლიადენილირებულია მ-რნმ-ების 1-დან 40%-მდე, მაშინ როცა ეუკარიოტებში პოლიადენილირებულია მ-რნმ-ების 100%.

poly-A თანმიმდევრობა poly-A-დაკავშირებული ცილებით არის დაფარული და მატრიცული რნმ-ის 3'-ბოლოს პიდროლიზისაგან იცავს. მ-რნმ-ის ყველა სახეობას განსაზღვრული სიგრძის პოლიადენინური კუდი აქვს. გარკვეულწილად poly-A თანმიმდევრობის სიგრძე მ-რნმ-ის სიცოცხლის ხანგრძლივობას განსაზღვრავს. poly-A-ს გარეშე ციტოპლაზმაში მ-რნმ-ის სიცოცხლის ხანგრძლივობა რამდენიმე წუთია, მაშინ როდესაც პოლიადენილირებული მ-რნმ რამდენიმე საათისა და დღეების განმავლობაშიც კი სტაბილურია. პისტონების მ-რნმ ერთადერთია, რომელიც არ პოლიადენილირდება და ციტოპლაზმაში poly-A კუდის გარეშე გადადის, ამიტომაც ციტოპლაზმაში პისტონების მ-რნმ-ის სიცოცხლის ხანგრძლივობა მხოლოდ 30 წთ-ია. ამას გარდა, ეარაუდობენ, რომ poly-A თანმიმდევრობა მონაწილეობს მომწიფებული მ-რნმ-ის ტრანსპორტში ბირთვიდან ციტოპლაზმაში და შესაძლოა მ-რნმ-თან რიბოსომების დაკავშირების პროცესშიც აქვს გარკვეული რეგულატორული ფუნქცია.



სურ. ეუკარიოტული მ-რნმ — პოლიადენილირებული და poly-A-დაკავშირებული ცილებით დაფარული 3'-ბოლოს მონაწილეობა მ-რნმ-თან რიბოსომების დაკავშირებაში

მატრიცული რნმ-ისათვის 3'-ბოლოს პოლიადენილირების მნიშვნელობა და მისი ფუნქციები შეიძლება მოკლედ ასე ჩამოვაყალიბოთ - poly-A თანმიმდევრობა:

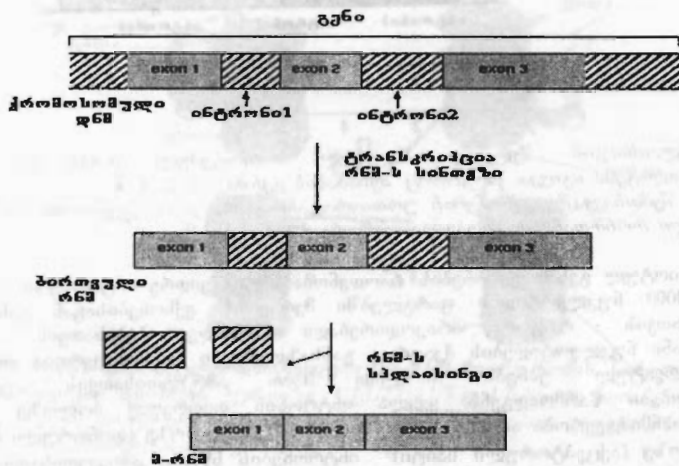
- ხელს უწყობს მომწიფებულ მ-რნმ-ის ტრანსპორტს ბირთვიდან ციტოპლაზმაში;
- გავლენას ახდენს ციტოპლაზმაში მ-რნმ-ის სტაბილურობაზე;
- შესაძლოა ფუნქციონირებს, როგორც რიბოსომის შეცნობის სიგნალი.

მხოლოდ რნმ-პოლიმერაზა II-ით სინთეზირებული ტრანსკრიპტებია (მ-რნმ-ები) ქეპირებულიც და პოლიადენილირებულიც. ამის მიზეზი შესაძლოა ის არის, რომ ქეპირებაში, რნმ-ის გაკვეთასა და შემდგომში 3'-ბოლოს პოლიადენილირებაში მონაწილე ფერმენტები სპეციფიურად არიან დაკავშირებული რნმ-პოლიმერაზა II-თან.

მ-რნმ-ის პოლიადენილირება პრო- და ეუკარიოტებში

ფუნქციები	ბუბუმწოვრები	E. coli
poly-A თანმიმდევრობის სიგრძე	80-200	14-60
ცალკეული მ-რნმ- ების პოლიადენილირების ხარისხი %-ში	~100	2-50
პოლიადენილირების საიტების ლოკალიზაცია	AAUAAA - კონსენსუს თანმიმდევრობის ქვევით	მ-რნმ-ის ნებისმიერი ხელმისაწვდომი 3'-OH-ბოლო
მ-რნმ-ის სტაბილურობა	ასტაბილიზირებს მ-რნმ-ის 3'- OH ბოლოს "შტო-მარყუევი"-ს ტიპის ორჯაჭვიანი სტრუქტურების მონაწილეობის გარეშე	1. 3'-OH ბოლოზე "შტო-მარყუევი"-ს ტიპის ორჯაჭვიანი სტრუქტურების მქონე მ-რნმ-ების დესტაბილიზაცია 2. ამგვარი სტრუქტურების არმქონე მ-რნმ-ების შესაძლო სტაბილიზაცია
ტრანსლაცია	სპეციფიური კონტაქტი 40S რიბოსომული სუბერთეულის მ-რნმ-თან ურთიერთქმედებისთვის აუცილებელ PABP-ცილასთან	51-რიბოსომული ცილის დაკავშირება. აღნიშნული კავშირი შესაძლოა 30S რიბოსომულ სუბერთეულთან მ-რნმ-ის ურთიერთქმედებისთვის არის აუცილებელი.
პლაზმიდების რეპლიკაცია	არ მონაწილეობს	ColE1-ტიპის პლაზმიდების რეპლიკაციის მაინიმიზირებელი, საწინააღმდეგო ანტისენის მქონე (antisens), რნმ-ის დუგრადაცია

სპლაისინგი - ეუკარიოტული გენების უმრავლესობას ინტრონ - ექსონური აგებულება აქვს. შესაბამისად ეუკარიოტული პრე-მ-რნმ-იც მორიგეობით განლაგებული ინტრონებისა და ექსონებისაგან შედგება. პროცესინგის დროს ეუკარიოტული მ-რნმ-ის პირველადი ტრანსკრიპტიდან ინტრონების ამოკვეთისა და ექსონების შეერთების პროცესს, რომლის შედეგად მომწოდებული მ-რნმ მიიღება, სპლაისინგი ეწოდება (ინგლისური სიტყვიდან - to splice) (სურ).

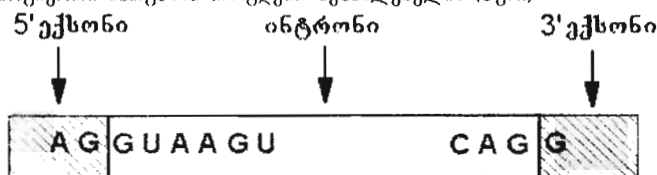


რნმ-ს სინთეზი და პროცესინგი

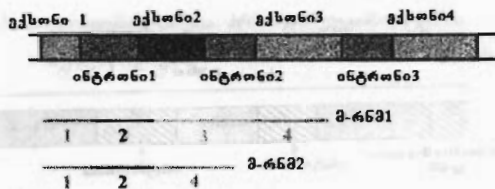
სურ. მ-რნმ-ის სპლაისინგის სქემა - პირველადი ტრანსკრიპტი (ან პირთუვლი რნმ ან პრე-მ-რნმ) ინტრონებსა და ექსონებს შეიცავს. სპლაისინგის პროცესში პირთუვლი რნმ-დან ინტრონები ამოიკეცება და ექსონები ერთმანეთს უკავშირდება. შედეგად ფორმირდება მომწიფებული მ-რნმ, რომელიც მხოლოდ გენის კოდირებად უბნებს (ექსონებს) შეიცავს.

სპლაისინგი რიგი თანმიმდევრული რეაქციების ერთობლიობაა. რნმ-წინამორბედებიდან ინტრონების ამოკვეთის მოლეკულური მექანიზმები ყველა ეუკარიოტულ ორგანიზმში პრაქტიკულად ერთნაირია, რაც ევოლუციის პროცესში სპლაისინგის ადრეულ წარმოშობაზე მიუთითებს. უმაღლესი ორგანიზმების მ-რნმ-სთვის ე.წ. სპლაისინგის აუცილებელი "წესები" არსებობს:

- ინტრონის 5'-და 3'-ბოლოები მაღალკონსერვებულია: 5'(GU-ინტრონი-AG) 3';
- ექსონების შეერთებისას დაცულია გენში მათი განლაგების მიმდევრობა, თუმცა ზოგიერთი მათგანის ამოგდება შესაძლებელია (სურ.)



სურ.1. სპლაისინგის კონსერვაციის თანმიმდევრობები 5' GU და 3' AG



სურ.2. სპლაისინგის შედეგად მიღებულ მომწიფებულ მ-რნმ-ს ექსონების ურთიერთგანლაგება იკვეთა, როგორც შესაბამის გენში - 1, 2, 3, 4.

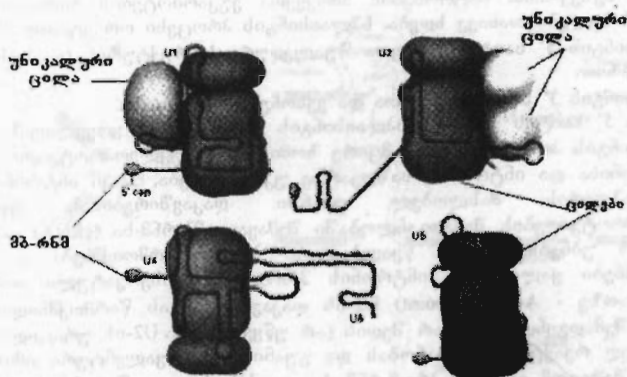
მ-რნმ-2-ის შემთხვევაში ექსონების ურთიერთგანლაგება დარღვეული არ არის. მაგრამ მომწიფებული მ-რნმ-დან ამოვადებულია ექსონი 3.

უეკარიოტულ გენში ექსონების რაოდენობა მეტია ვიდრე ინტრონებისა. ინტრონის სიგრძე 80-1000 ნუკლეოტიდის ფარგლებში მერყეობს. ექსონებისაგან განსხვავებით, ინტრონებისათვის - როგორც არაკოდირებადი თანმიმდევრობებისათვის - არ არის მნიშვნელოვანი ნუკლეოტიდების მკაცრად განსაზღვრული თანმიმდევრობა. ინტრონებში მაღალკონსერვაციულ უბნებს მხოლოდ მათი ამოკვეთისათვის აუცილებელი თანმიმდევრობები წარმოადგენს. ყველა ინტრონის თითოეულ ბოლოზე ერთნაირი კონსენსუს თანმიმდევრობა არის განლაგებული - GU 5'-ბოლოზე (დონორული საიტი) და AG 3'-ბოლოზე (აქცეპტორული საიტი). ინტრონების სწორი ამოკვეთისათვის ძალიან მნიშვნელოვანია სპლაისინგის 3' საიტის წინ განლაგებული პირიმიდინის ფუძეებით მდიდარი უბანი (Py). ინტრონის კონსენსუს თანმიმდევრობების ცვლილება გავლენას ახდენს სპლაისინგის პროცესზე. რნმ-ის გაკვეთისა და შეერთების რეაქციები ძალიან ზუსტად უნდა წარიმართოს. შეცდომა, ერთ ნუკლეოტიდშიც კი, გადაანაცვლებს ათვლის ჩარჩოს და მომწიფებულ მ-რნმ-ში კოდირებულ ინფორმაციას უახროს გახდის.

სპლაისინგის რეაქციები რიბონუკლეოპროტეიდის ნაწილაკების (რნპ), ანუ მცირე ზომის ბირთვული რიბონუკლეოპროტეიდების (მბ-რნპ) მონაწილეობით მიმდინარეობს. მბ-რნპ-ის შემადგენლობაში მრავალრიცხოვანი ცილა და მცირე ბირთვული რნმ-ები (მბ-რნმ - snRNA) შედის (სურ.).

მცირე ბირთვული რნმ (მბ-რნმ) შედარებით მცირე ზომის მქონე, 100-300 ნუკლეოტიდის შემცველი, ურიდინით მდიდარი რნმ-ებია. დიდი რაოდენობით ურაცილის შემცველობის გამო მათ U1, U2,..... U10 აღნიშნავენ.

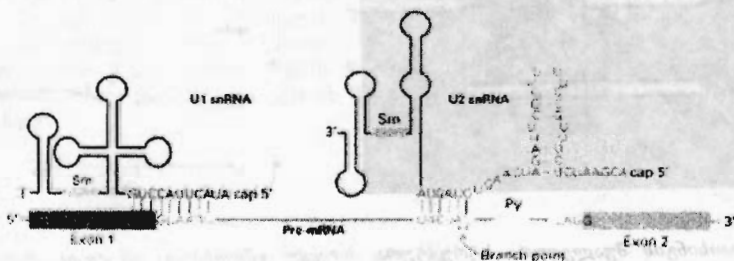
რიბონუკლეოპროტეიდის ნაწილაკები ინტრონებისა და ექსონების საზღვარზე ფუნქციურ კომპლექსს, ე.წ. სპლაისოსომას წარმოქმნიან. სპლაისოსომას წარმოქმნაში U1, U2, U3, U4/U6, U5 მბ-რნპ-ები მონაწილეობენ. ბირთვული რნმ-ების სპლაისინგი ყოველთვის სპლაისოსომებში ხდება და ცილა-ფერმენტებთან ერთად, დამატებით აუცილებლად მოითხოვს სპლაისინგის სპეციფიური ფაქტორების მონაწილეობას, რომლებიც რნმ-ში შესაბამის კონფორმაციულ და სტრუქტურულ ცვლილებებს იწვევენ. სპლაისინგის რეაქციებში ატფ-ის ენერგია გამოიყენება.



სურ. მცირე ზომის რიბონუკლეოპროტეიდები (მბ-რნმ) მცირე ზომის ბირთვულ რნმ-ებს (მბ-რნმ) და ცილებს შეიცავენ. სურათზე U1, U2, U4, U5 და U6 მცირე ბირთვული რნმ-ები (snRNA) ცილებთან კომპლექსში იმყოფებიან. U1 და U2 დაბატებით უნიკალურ ცილებსაც აკავშირებენ. U4-თან კომპლექსში იმყოფება.

სპლაისინგის კომპლექსი - სპლაისოსომა - სპლაისინგის ცილოვანი ფაქტორებისა (SF) და მბ-რნმ-ების შემცველი მრავალკომპონენტური კომპლექსია, რომელიც ეუკარიოტების პრე-მ-რნმ-ის სპლაისინგის რეაქციებს აკატალიზებს. სპლაისოსომას წარმოქმნისა რიბონუკლეოპროტეიდების შემადგენლობაში შემავალი მბ-რნმ-ები (U1, U2, U3, U4/U6, U5,) პრე-მ-რნმ-თან თანმიმდევრობით ამყარებენ კომპლემენტურ ურთიერთქმედებას და ორჯაჭვიან რნმ-სპირალებს წარმოქმნიან (სურ.).

სპლაისინგის რეაქციის სქემა



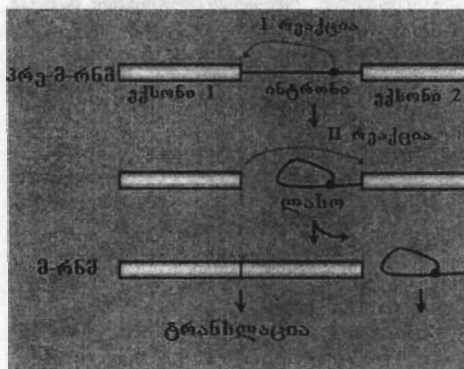
სურ. პირველადი ტრანსკრიპტიდან ინტრონის ამოკვეთის ზოგადი სქემა. სურათზე მოცემულია ერთი ინტრონის შემცველი პრე-მ-რნმ.

სპლაისინგის მეშვეობით ინტრონების ამოკვეთა ეუკარიოტების ბირთვში პრე-მ-რნმ-ის სინთეზის დასრულებისთანავე ხდება. სპლაისინგის პროცესი ორ ეტაპად მიმდინარეობს:

- სპლაისინგის 5' საიტის გაკვეთა შუალედური სტრუქტურის (ლასოს სტრუქტურა) წარმოქმნით.
- სპლაისინგის 3' საიტის გაკვეთა და ექსონების შეერთება.

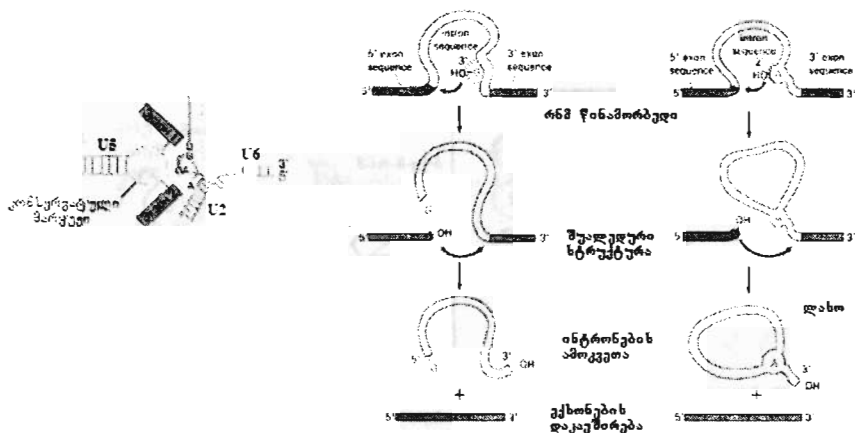
სპლაისინგის 5' საიტის გაკვეთა სპლაისინგის მეორე ეტაპს ყოველთვის წინ უსწრებს.

სპლაისინგის პირველ ეტაპზე მცირე ზომის რიბონუკლეოპროტეინი U1 პრე-მ-რნმ-ს პირველი ექსონისა და ინტრონის საზღვარზე უკავშირდება, U2-კი ინტრონისა და მეორე ექსონის საზღვრის მახლობელ უბანში. დაკავშირებისას მცირე ზომის რიბონუკლეოპროტეინების შემადგენლობაში შემავალ მბ-რნმ-ს (sRNA) და პრე-მ-რნმ-ის კომპლემენტურ უბნებს შორის წყალბადური ბმები წარმოიქმნება და ორჯაჭვიანი სპირალის უბნები წარმოიქმნება. ინტრონის 3'ბოლოს კონსერვატული თანმიმდევრობის ადენინი (სურათზე - A-Branch point) U2-ის დაკავშირებისას წარმოქმნილი ორჯაჭვიანი სტრუქტურის შემადგენლობაში არ შედის (არ უწყვილდება U2-ის ურაცილს), რის გამოც განსაკუთრებულ რეაქციისუნარიანობას და გუანინთან კოვალენტური ბმის წარმოქმნის უნარს იძენს. შემდგომ ეტაპზე, პრე-მ-რნმ-ისა და U1-ის დაკავშირების უბანში, პირველი ექსონისა და ინტრონის ნუკლეოტიდების დამაკავშირებელი ფოსფოდიეთერული ბმა იკვეთება და გამოთავისუფლდება ინტრონის 5'-ბოლო, რომელიც GU კონსერვატულ თანმიმდევრობას შეიცავს. ამის შემდეგ ინტრონის 3'ბოლოს კონსერვატული თანმიმდევრობის ადენინი (branch point) კოვალენტურად უკავშირდება სპლაისინგის პირველ ეტაპზე გამოთავისუფლებულ ინტრონის 5'-ბოლოს გუანინს (ადენინის განსაკუთრებული რეაქციისუნარიანობის გამო, მას გუანინთან ურთიერთქმედება შეუძლია) შუალედური სტრუქტურის - ე.წ. ლასოს სტრუქტურის - წარმოქმნით.



სურ. სპლაისინგის შუალედური სტრუქტურა. პირველ ექსონისა და ინტრონის შორის ბმის გაკვეთის შემდეგ ადენინი (A-Branch point) კოვალენტურ ურთიერთქმედებას ატარებს ინტრონის პირველ გუანინთან(ბ). წარმოქმნილი სტრუქტურა წააგავს ლასოს(ტ). რის გამოც სპლაისინგის შუალედურ სტრუქტურას "ლასოს სტრუქტურა" ეწოდება. მეორე ექსონისა და ინტრონის შორის ბმის გაკვეთის შედეგად "ლასოს სტრუქტურა" ამოიკვეთება და ექსონები ერთმანეთს უკავშირდება(დ).

(<http://www.sunanascinc.com/webcontent/anisamples/molecularbiology/mRNA/Asplicing.html>)

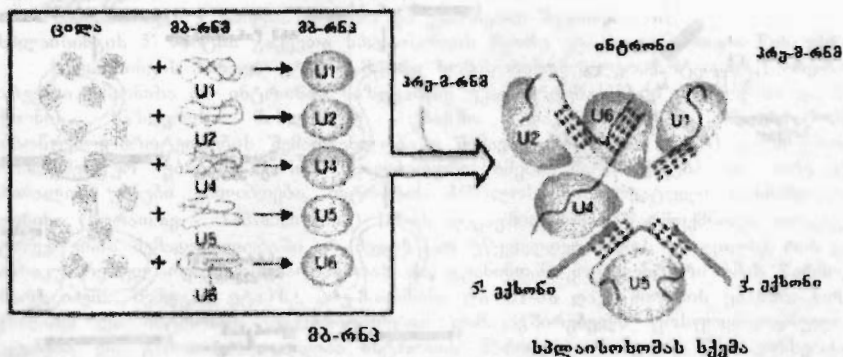


ლასოს სტრუქტურის ნამოყალიბებამდე მბ-რნმ-ს მბ-რნმ-ს მიერ წარმოქმნილ კომპლექსში ერთიანდება და პრე-მ-რნმ-თან კომპლემენტურ ურთიერთქმედებას ამყარებს (წარმოქმნის კომპლემენტურ ფუძეთა წყვილებს). ლასოს სტრუქტურის ფორმირების შემდეგ ინტრონის 3'-ბოლოს და II ექსონის დამაკავშირებელი ფოსფოდიეთერული ბმაც იკვეთება. ამოკვეთილი ინტრონი ჰიდროლიზს განიცდის და ნუკლეოტიდებად იშლება. ინტრონის ამოკვეთის შემდეგ ექსონები ერთმანეთს უკავშირდება.

მბ-რნმ-ს ძირითადად U4/U6 კომპლექსში იმყოფება და რნმ-წინამორბედს მხოლოდ სპლაისინგის გარკვეულ ეტაპზე უკავშირდება. U4-მბ-რნმ-ს U6-ის აქტივობის დამორგუწველია, ამიტომ U4/U6 - კომპლექსის შემადგენლობაში U6 არააქტიურია. U4 მხოლოდ U6-ის თავისუფალი მდგომარეობის რეგულატორის ფუნქციას ასრულებს და სპლაისინგში უშუალო მონაწილეობას არ იღებს (როდესაც U6 ინტრონის 3'-ბოლოსთან არ არის დაკავშირებული, ის U4-თან კომპლექსში იმყოფება - U4/U6).

U5-მბ-რნმ-ს გაუწყვილებელი ნუკლეოტიდებით წარმოქმნილ მარყუჟს, ე.წ. კონსერვატულ მარყუჟს შეიცავს. ინტრონის ამოკვეთის შემდეგ კონსერვატული მარყუჟის მეშვეობით U5 ურთიერთქმედებს კრთი ექსონის ბოლო და მეორე ექსონის პირველ ნუკლეოტიდებთან წყალბადური ბმების წარმოქმნით. ამ გზით მბ-რნმ-U5 ექსონებს ერთმანეთთან აახლოებს და ორ ექსონს შორის ფოსფოდიეთერული ბმის წარმოქმნას უწყობს ხელს.

სპლაისინგი

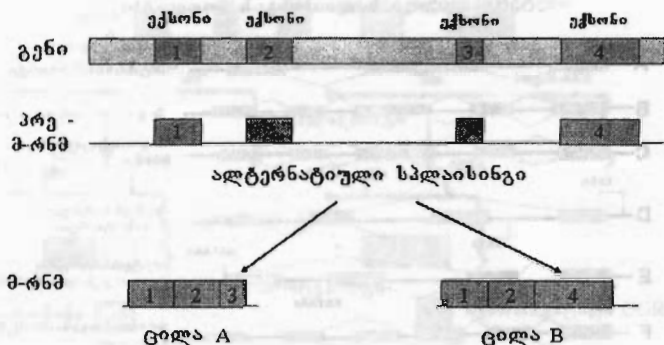


სურ. მცირე ზომის რიბონუკლეოპროტეიდები (snRNP) და სპლაისინგში მათი მონაწილეობის სქემა. სპლაისოსომას შემადგენლობაში U1 კომპლემენტარულად არის დაკავშირებული ინტრონის 5'-ბოლოსთან. U6-წარმოქმნის კომპლექსის ინტრონის 3'-ბოლოსთან დაკავშირებულ U2-თან. U5-წყაღბადურ ბმებს წარმოქმნის ორივე ექსონთან და მათ ერთმანეთისკენ მიიზიდავს.

სპლაისინგს ზოგ შემთხვევაში რიბოსომული და სატრანსპორტო რნმ-ებიც განიცდიან. ეუკარიოტული ტრანზ-წინამორბედიდან ინტრონების ამოკვეთის პროცესი გაცილებით მარტივია და უბრალოდ ფერმენტების კრებულის მონაწილეობით მიმდინარეობს. ზოგჯერ, ინტრონების ამოსაკეთად, პროცესში არაერთი დამატებითი კომპონენტის მონაწილეობა არ არის საჭირო და რნმ-წინამორბედი სპლაისინგს თავად ახორციელებს. ამ დროს ინტრონების ამოკვეთასა და ექსონების შეერთებას პირველადი ტრანსკრიპტის ინტრონის უბანში წარმოქმნილი რთული სამგანზომილებიანი სტრუქტურა განაპირობებს. აღწერილ პროცესს, რომელიც ცილების მონაწილეობის გარეშე მიმდინარეობს - აუტოსპლაისინგი ეწოდება (self-splicing). აუტოსპლაისინგის შემთხვევაში ინტრონების ამოკვეთის პროცესს თავად პრე-რნმ აკატალიზებს. კატალიზურ აქტივობას რნმ-ს მესამეული სტრუქტურის არსებობა ანიჭებს. რნმ-ის კატალიზური აქტივობა 1981-82 წლებში თ. ჩეკის მიერ არის აღმოჩენილი. ფერმენტული აქტივობის მქონე რნმ-მოლეკულებს რიბოზიმი (RIBOnucleic enZYME) ეწოდება. ცილა ფერმენტებისაგან განსხვავებით რნმ მხოლოდ საკუთარ გარდაქმნებს აკატალიზებს, თუქცა რამდენადმე შეცვლილი ფორმით სხვა რნმ-ების რეაქციების კატალიზის უნარიც გააჩნია.

ალტერნატიული სპლაისინგი - სპლაისინგის ფორმა, რომელიც განსხვავებული საბოლოო პროდუქტების ერთი გენით კოდირებას უზრუნველყოფს. ალტერნატიული სპლაისინგის შემთხვევაში ექსონების შეერთება სხვადასხვა კომბინაციებით ხდება.

ალტერნატიული სპლაისინგის არსი იმაში მდგომარეობს, რომ მ-რნმ-წინამორბედის პოსტტრანსკრიპციული პროცესინგის შედეგად განსხვავებული პირველადი სტრუქტურის მქონე მომწიფებული მ-რნმ-ები მიიღება. შედეგად, სხვადასხვა ცსოვილის უჯრედებში, ერთი და იმავე წინამორბედიდან წარმოქმნილი მომწიფებული მ-რნმ-ის მოლეკულები ტრანსკრიბირებული გენის ექსონების განსხვავებულ კომბინაციებს შეიცავენ.

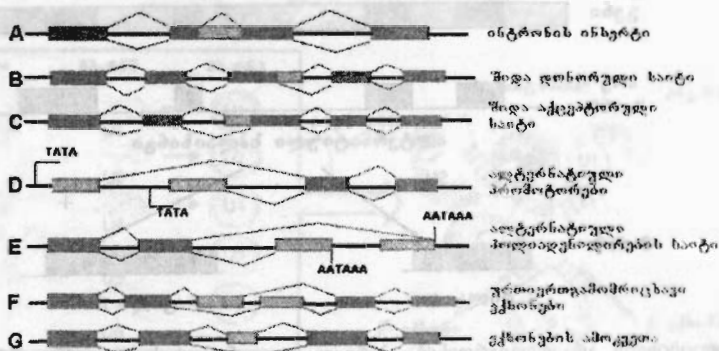


სპლაისინგის არაერთგვაროვნება პირველად აღენოვირუსებში იქნა აღმოჩენილი. აღენოვირუსების გენოში რამდენიმე ძალიან გრძელი ტრანსკრიპტის სინთეზის აწარმოებს, თითოეული მათგანი მთელი რიგი განსხვავებული ცილების კოდირებად თანმიმდევრობებს შეიცავს. სპლაისინგის ალტერნატიული გზების არსებობის გამო სრულიად ერთნაირი პირველადი ტრანსკრიპტებიდან ერთი და იგივე 5'-Cap-ის მქონე, სხვადასხვა ტიპის მ-რნშ-ის მოლეკულები წარმოიქმნება, რომლებიც რამდენიმე განსხვავებული ცილის სინთეზს ინიცირებენ. დონორული და აქცეპტორული საიტების თანმიმდევრული დაკავშირების წესი ამ შემთხვევაში დაცული არ არის და საერთოდ უცნობია როგორ ხორციელდება ალტერნატიული სპლაისინგის რნმ-ტრანსკრიპტების კონტროლი. რნმ-ის ალტერნატიული სპლაისინგის უპირატესობა მის ეკონომიურობაში მდგომარეობს, ვინაიდან ამ შემთხვევაში გენომის ინფორმაციული მოცულობის გაზრდას გენომის ზომის ცვლილება (გენომის ზომები არ იზრდება) არ მოსდევს. ასეთი მექანიზმის გამოყენების შედეგად გენის ერთი და იგივე ნუკლეოტიდურ თანმიმდევრობას რამდენიმე განსხვავებული ცილის კოდირება და სინთეზი შეუძლია.

ალტერნატიული სპლაისინგის პროცესში პრე-მ-რნშ-ის ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობების კომბინირება საკმაოდ რთული პროცესია და ამ თანმიმდევრობებში ლოკალიზებული სპლაისინგის განსხვავებული საიტების გამოყენებით მიმდინარეობს. პრე-მ-რნშ-ის პოსტტრანსკრიპციული პროცესინგის კონკრეტულ აქტში მონაწილე სპლაისინგის საიტების შემცველი დნმ-ის უბნების შეცნობა სპეციფიური ცილების მონაწილეობით ხდება.

ცნობილია ალტერნატიული სპლაისინგის რამდენიმე განსხვავებული მოდელი, (მექანიზმი): სპლაისინგის ალტერნატიული საიტების გამოყენება, ურთიერთგამომრეცხავი ექსონების, ალტერნატიული პრომოტორებისა და პოლიადენილირების საიტების არსებობა და ა.შ.

ალტერნატიული სპლაისინგის მოდელები



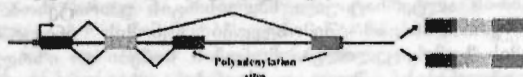
(ა) ალტერნატიული პრომოტორი

(მაგ. მიოზინის პირველადი ტრანსკრიპტი)



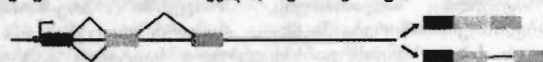
(ბ) გაკვეთა/პოლიადენილაციების ალტერნატიული ხაიტები

(მაგ. ტროპომიოზინის ტრანსკრიპტი)



(ც) ინტრონის შენარჩუნების მოდელი

(მაგ. ტრანსპოზაზის პირველადი ტრანსკრიპტი)

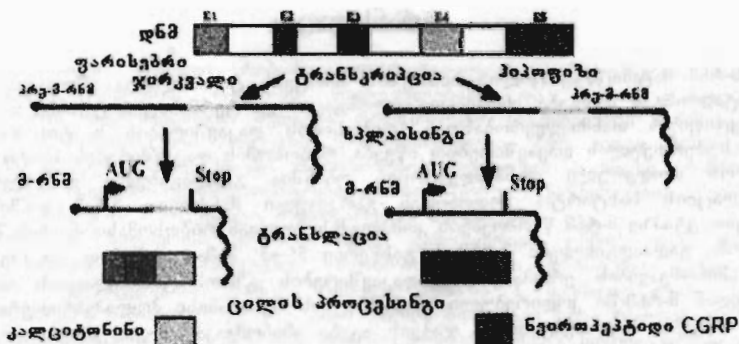


(დ) კაპტური ექსონის/შევიდული ლოკუსის მოდელი

(მაგ. ტროპონინის პირველადი ტრანსკრიპტი)



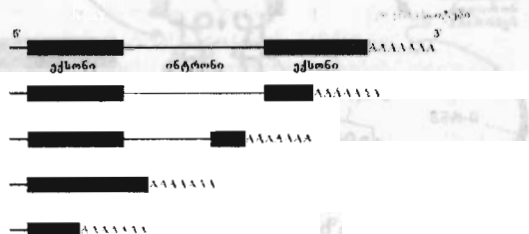
ტუპუმწოვრების კალციტონინის გენის შესაბამისი მ-რნმ-ის სპლაისინგი ალტერნატიული სპლაისინგის შესანიშნავი მაგალითია (სურ). კალციტონინის გენი ტუპუმწოვრების ყველა უჯრედში არის, მაგრამ ფარისებრი ჯირკვლის უჯრედებში ის პორმონ - კალციტონინის სახით ექსპრესირდება, ჰიპოფიზის უჯრედებში კი ნეიროპეპტიდ - CGRP -სახით. ანუ ერთი და იგივე გენი (კალციტონინის გენი) ორი განსხვავებული ცილის (კალციტონინი და CGRP) სინთეზს უზრუნველყოფს, რაც მ-რნმ-ის ალტერნატიული სპლაისინგისა და პოლიპეპტიდის პროცესინგის შედეგია. სხვა ქსოვილის უჯრედებში კალციტონინის გენი საერთოდ არ ექსპრესირდება.



სურ. კალციტონინ/ CGRP-ის პრე-პრემ პოლიადენილირების რამდენიმე საიტს შეიცავს, რაც ტრანსკრიპტის ალტერნატიული სპლაისინგის საფუძველს ქმნის. ფარისებრი ჯირკვლის უჯრედებში პირველადი ტრანსკრიპტის პირველი 4 ექსონის სპლაისინგის და მეოთხე ექსონის 3' - ბოლოს პოლიადენილირების შედეგად კალციტონინის მ-რნმ ხინთეზირდება. პიპოფიზის უჯრედებში კი მეექვსე ექსონის 3' -ბოლოს პოლიადენილირება ხდება, სპლაისინგის შედეგად ექსონი-3 ექსონ-5-ს უკავშირდება (ამოგდებულია ექსონი-4) და მიღებული მ-რნმ ნეოთაქტინი CGRP -ს ახინთეზირებს.

ალტერნატიული პოლიადენილირება - პოლიადენილირებადი ტრანსკრიპციული ერთეულების საკმაოდ დიდი ნაწილისთვის ალტერნატიული პოლიადენილირების საიტების არსებობა არის დამახასიათებელი, რაც თავის მხრივ ასეთი ერთეულების ალტერნატიული პოლიადენილირების შესაძლებლობას ქმნის. დადგენილია, რომ ტრანსკრიპციული ერთეულების სულ ცოტა 49% ადამიანში, 31% თაგვებში და 28% ვირთაგვებში ალტერნატიულ პოლიადენილირებას იყენებს.

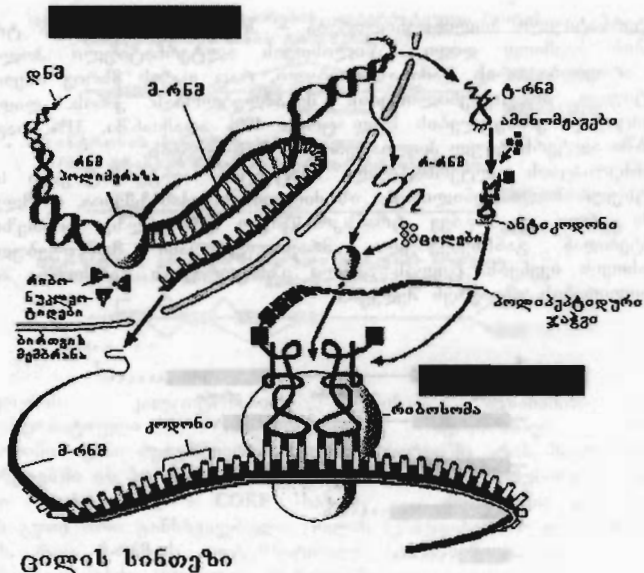
ტრანსკრიპციის ალტერნატიული ინიციატია, ალტერნატიული სპლაისინგი და ალტერნატიული პოლიადენილირება ის ძირითადი მექანიზმებია, რომლებსაც მრავალი ორგანიზმი ერთი და იგივე ტრანსკრიპციულ ერთეულზე სინთეზირებული რნმ-ტრანსკრიპტებიდან განსხვავებული, მრავალფეროვანი მომწოდებელი მ-რნმ-ების გენერაციისთვის იყენებს. ცილის ახალი იზოფორმების წარმოქმნა ალტერნატიული პოლიადენილირების უმთავრეს შედეგია.



სურ. რნმ-სპლაისინგში პოლიადენილირების ალტერნატიული საიტების არსებობა ერთი ტრანსკრიპციული ერთეულიდან განსხვავებული მ-რნმ-ების მიღების შესაძლებლობას იძლევა.

ტრანსლაცია

მ-რნმ მატრიცაზე ცილის სინთეზის პროცესს ტრანსლაცია ეწოდება. პროცესი სამი სტადიისგან შედგება: ინიციაცია, ელონგაცია და ტერმინაცია. ტრანსლაცია მ-რნმ-ის სპეციფიურ თანმიმდევრობასთან (რიბოსომის დაკავშირების საიტი) რიბოსომის მცირე სუბერთეულის დაკავშირებით იწყება. რიბოსომის დაკავშირების საიტი მ-რნმ-ის 5'-ბოლოს ლიდერული თანმიმდევრობის უბანშია განლაგებული და ჩვეულებრივ ტრანსლაციის სასტარტო კოდონიდან გარკვეული მანძილით არის დაშორებული. მომდევნო ეტაპზე მ-რნმ წარმოქმნის კომპლექსს მთლიან რიბოსომასთან, რის შემდეგაც რიბოსომა გადაადგილდება მ-რნმ-ის გასწვრივ 5'→3' მიმართულებით და (პეპტიდური ბმით) ამინომჟავების ერთმანეთთან დაკავშირების გზით) ტრანსლაციის სასტარტო კოდონიდან მ-რნმ-ში კოდირებული ინფორმაციის შესაბამისი პოლიპეპტიდური ჯაჭვის აგებას იწყებს. პოლიპეპტიდური ჯაჭვის აგება ამინომჟავას N-კიდურა ბოლოს მქონე ნაშთიდან იწყება და C-კიდურა ბოლოს მქონე ნაშთით მთავრდება. მ-რნმ-ზე პოლიპეპტიდური ჯაჭვის სინთეზი სასტარტო კოდონიდან ტერმინირებად კოდონამდე მიმდინარეობს. მ-რნმ-ზე ტერმინირებადი - "სტოპ" კოდონის მიღწევისას რიბოსომა/მ-რნმ კომპლექსი იშლება და ახლადსინთეზირებული პოლიპეპტიდური ჯაჭვი გამოთავისუფლდება.



რიბოსომები

რიბოსომები რთული რიბონუკლეოპროტეიდული კომპლექსებია, რომლებიც რიბოსომული ცილების, რ-რნმ-ის მოლეკულებისა და მათთან ასოცირებული ტრანსლაციის ფაქტორებისგან შედგება. რიბოსომული ნაწილაკების წარმოქმნელად რ-რნმ-თან რიბოსომული ცილების ურთიერთქმედება ჯერ კიდევ ტრანსკრიპციის პროცესის დასრულებამდე ხდება. რიბოსომების შეფუთვის პროცესი (რ-რნმ-ისა და რიბოსომული ცილების ურთიერთქმედება) და რიბოსომული ნაწილაკების აწყობა, ისევე როგორც რ-რნმ-ების პროცესინგი, მიმდინარეობს ბირთვაში.

ბირთვაში ზოგიერთი ქრომოსომიდან გამოშვებულ დნმ-ის დიდ მარეულებს შეიცავს. დნმ-ის ყოველ მარეულებზე რ-რნმ-ის გენების კლასტერია განლაგებული. აღნიშნული კლასტერების უბანში რნმ-პოლიმერაზა I საკმაოდ დიდი სიჩქარით ტრანსკრიბირებს რ-რნმ-ების გენებს. ამას გარდა ბირთვაში სხვა რნმ-დამაკავშირებელ ცილებს და ზოგიერთ მცირე ზომის რიბონუკლეოპროტეინის ნაწილაკებსაც (მაგ. U3 snRNP) შეიცავს, რომლებიც საეარაუდოდ 45S რ-რნმ-ის პროცესინგში მონაწილეობენ და ხელს უწყობენ რიბოსომების აწყობის პროცესის წარმართვასა და კატალიზს.

ეუკარიოტულ უჯრედებში (სხედასხვა სახეობებისათვის) რ-რნმ-ის გენების 10-დან 10⁵-მდე ასლია, ადამიანის რ-რნმ-ის მაკოდირებული 300 გენი აქვს. ყველა რიბოსომული გენი, 5S რ-რნმ-ის გენების გარდა, ერთმანეთის სიახლოვეს არის განლაგებული და რამდენიმე კლასტერს ქმნის. პრე-რ-რნმ-ის ყოველი გენი ერთდროულად რამდენიმე რნმ-პოლიმერაზათი ტრანსკრიბირდება. ტრანსკრიპციას მაშინვე მოსდევს პროცესინგა.

მ-რნმ, რომელიც რიბოსომული ცილების სინთეზისთვის მატრიცის როლს ასრულებს, ბირთვში სინთეზირდება. ბირთვში სინთეზირებული მ-რნმ გადადის ციტოპლაზმაში, სადაც მზა რიბოსომები მასზე რიბოსომულ ცილებს ასინთეზირებენ. ციტოპლაზმაში სინთეზირებული რიბოსომული ცილები კვლავ ბირთვში ბრუნდება და წარმოქმნილი სუბერთეულების აწყობაში მონაწილეობს. ეუკარიოტების ბირთვში ერთდროულად ასობით ათასი რიბოსომული სუბერთეულია.

E.coli - ის რიბოსომები ყველაზე კარგად არის შესწავლილი. E.coli - ის უჯრედებში წუთში 500-მდე რიბოსომა წარმოიქმნება. რ-რნმები 7 ოპერონშია კოდირებული (3 განსხვავებული რ-რნმ X 7 ოპერონი = 21 გენი). რიბოსომის წარმოქმნაში 52 განსხვავებული ცილა და შესაბამისად მათი მაკოდირებული 52 გენი მონაწილეობს. ჯამში E.coli - ის რიბოსომულ კომპონენტებს სულ 73 (21+52) გენი კოდირებს. რიბოსომული ცილების ან რ-რნმ-ების ჭარბი რაოდენობის სინთეზი რომ არ მოხდეს, აუცილებელია სამოკლავამეტივე გენის კოორდინირებული ფუნქციონირება.

რ-რნმ-ების რაოდენობა რეგულირდება:

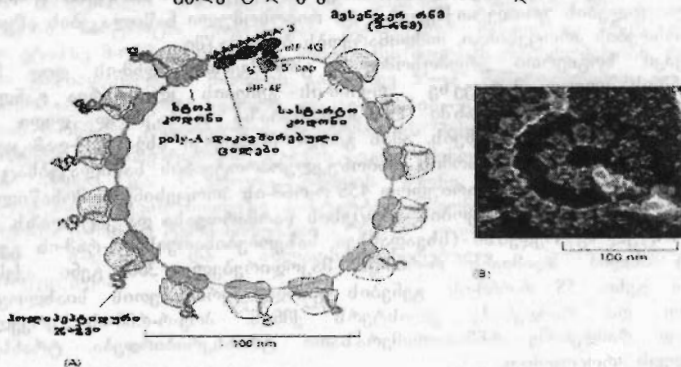
- რიბოსომული ოპერონების რაოდენობის;
- რიბოსომული ოპერონების ტრანსკრიპციის სიჩქარით;
- ფერმენტების - მეთილაზებისა და ენდონუკლეაზების აქტივობით.

E.coli - ის რიბოსომული ცილების მაკოდირებელი ოპერონების რეგულაცია ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად ხორციელდება.

ტრანსლაციის პროცესში მ-რნმ რიბოსომის შიგნით ნაბიჯ-ნაბიჯ გადაადგილდება. რიბოსომის სტრუქტურა ერთგვარ არხებს წარმოქმნის. ერთ არხში მზარდი პოლიმეპტიდური ჯაჭვი გადაადგილდება, მეორეში კი მ-რნმ. არხების სიგრძე ისეთია, რომ ერთი მათგანი 30-მდე ამინომჟავას იტევს, მეორე კი მ-რნმ-ის დაახლოებით 35 ნუკლეოტიდს. რიბოსომული ერთდროულად განლაგებული 10-11 კოდონიდან უშუალოდ ცილის სინთეზში მხოლოდ ორი კოდონი მონაწილეობს.

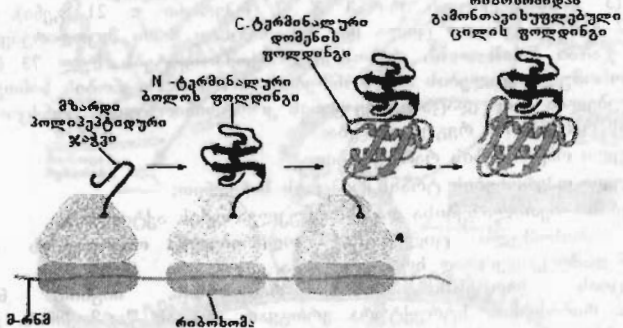
ჩვეულებრივ, მ-რნმ-ის ერთი მოლეკულა ერთდროულად რამდენიმე რიბოსომით ტრანსლირდება, რაც მ-რნმ-ის გამოყენების ეფექტურობას მნიშვნელოვნად ზრდის. ერთ მოლეკულა მ-რნმ-თან დაკავშირებულ რიბოსომების ჯგუფს პოლირიბოსომა ან

პოლისომა ეწოდება. პოლისომას შემადგენლობაში შემავალი ყოველი რიბოსომა დამოუკიდებლად ფუნქციონირებს და სრულ პოლიპეტიდურ ჯაჭვს ასინთეზირებს. მ-რნმ-ის 5'-კიდურა ბოლოსთან ახლოს განლაგებული რიბოსომები ყველაზე მოკლე, 3'-კიდურა ბოლოსთან განლაგებული რიბოსომები კი თითქმის სრულ პოლიპეტიდურ ჯაჭვებს ასინთეზირებენ. პოლისომაში რიბოსომები გარკვეული მანძილით არიან ერთმანეთისგან დაშორებული, რიბოსომების მაქსიმალური სიმჭიდროვით განლაგების შემთხვევაში მ-რნმ-ის 80 ნუკლეოტიდზე ერთი რიბოსომა მოდის.



სურ. პოლირიბოსომა. (A) - წარმოდგენილ სქემაზე ნაჩვენებია რიბოსომების ჯგუფი, რომელიც ეუკარიოტული მ-რნმ-ის ერთი და იგივე მოლეკულას ერთდროულად ტრანსლირებს. (B) - ეუკარიოტული უჯრედების პოლირიბოსომის ელექტრონულ - მიკროსკოპული სურათი.

რიბოსომებზე სინთეზირებადი პოლიპეტიდური ჯაჭვის მერყეული და მესამეული სტრუქტურა ტრანსლაციის პროცესის დასრულებამდე იწყებს ჩამოყალიბებას.



სურ. ცილის კო-ტრანსლაციური ფოლდინგი. სურათზე ნაჩვენებია თუ როგორ იძენს მერყეულ და მესამეულ სტრუქტურას მზარდი პოლიპეტიდური ჯაჭვი რიბოსომიდან გამოსვლისთანავე, იმისდა მიუხედავად, რომ N-ტერმინალური დომენის ფოლდინგი ჯერ კიდევ C-ტერმინალური ბოლოს სინთეზის დასრულებამდე ხდება, ცილის საბოლოო კონფორმაცია მაინც რიბოსომიდან პოლიპეტიდური მოლეკულის სრული გაშლითვისუფლების შემდეგ ეკალიბდება.

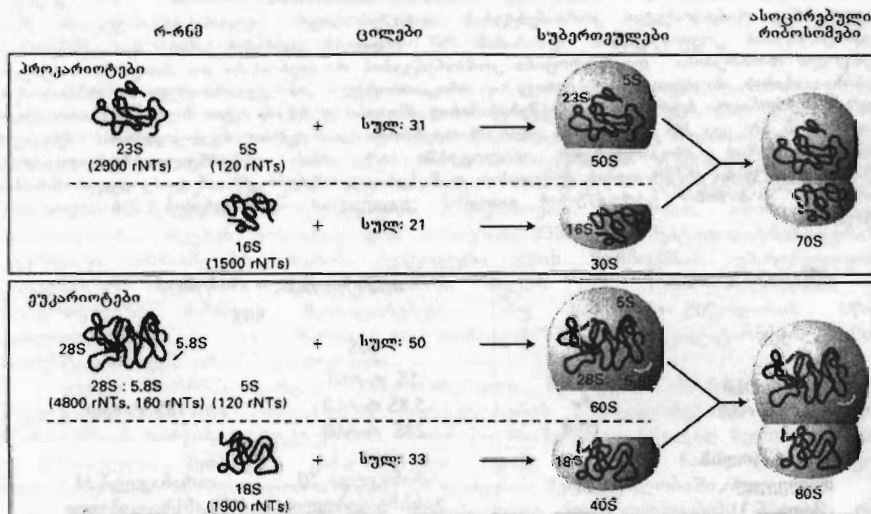
რიბოსომის სტრუქტურა

რიბოსომები - მცირე ზომის, მაგრამ საკმაოდ რთული სტრუქტურის მქონე, სპეციალიზებული უჯრედული ორგანოლებია. პროკარიოტული რიბოსომის ზომა 210 x 290 Å - ია, ეუკარიოტულისა კი 220 x 320 Å. განასხეავენ რიბოსომების ოთხ კლასს:

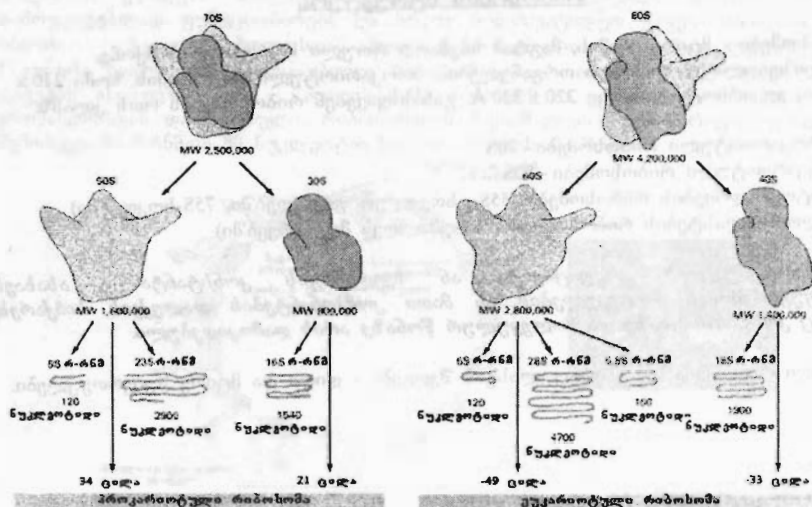
1. პროკარიოტული რიბოსომები - 70S
2. ეუკარიოტული რიბოსომები - 80S
3. მიტოქონდრიების რიბოსომები (55S-ცხოველურ უჯრედებში, 75S-სოკოებში)
4. ქლოროპლასტების რიბოსომები (70S-უმადლეს მცენარეებში)

S - სედიმენტაციის კოეფიციენტი ან სედეზერგის კონსტანტა - ასახავს ცენტრიფუგირებისას მოლეკულების ან მათი კომპონენტების დაღეჭვის სიჩქარეს, რომელიც კონფორმაციაზე და მოლეკულურ წონაზე არის დამოკიდებული.

თითოეული რიბოსომა 2 სუბერთეულისგან შედგება - დიდი და მცირე სუბერთეულები.



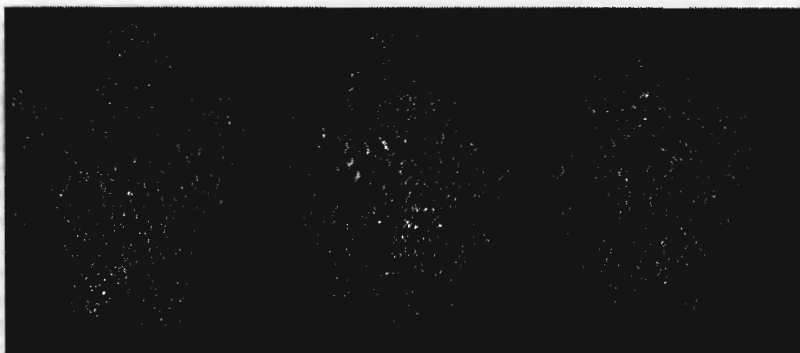
სურათზე - rNTs - რიბონუკლეოტიდები



სვეულბერე რიბოსომული კომპონენტების აღნიშვნისათვის ელვრაცერტიფიკაში მათი სედიმენტაციის კოეფიციენტის შესაბამისი "S" სიდიდეს იყენებენ. მათ შემადგენლობაში შემავალი რ-რნმ-ისა და ცილოვანი კომპონენტების რაოდენობასა და ზომებში არსებული განსხვავებების მიუხედავად ორივე - პროკარიოტულ და ეუკარიოტულ - რიბოსომებს თითქმის ერთნაირი სტრუქტურა და შესაბამისად მსგავსი ფუნქცია აქვთ. თუმცა ეუკარიოტული რიბოსომის 18S და 28S რ-რნმ-ები დიდი რაოდენობით დამატებით ნუკლეოტიდებს შეიცავენ, რომლებიც მათ პროკარიოტულ ანალოგებში არ არის. აღნიშნული ნუკლეოტიდები მრავალრიცხოვანი ინსერციების მეშვეობით დამატებით დომენებს ქმნიან და ეფუძლი რ-რნმ-ის ძირითადი, საბაზისო სტრუქტურის თითქმის უცვლელად შენარჩუნების შესაძლებლობას იძლევიან.

პროკარიოტული რიბოსომა		ეუკარიოტული რიბოსომა	
70S		80S	
50S	30S	60S	40S
5S რ-რნმ	16S რ-რნმ	5S რ-რნმ	18S რ-რნმ
23S რ-რნმ	რნმ	5.8S რ-რნმ	
		28S რ-რნმ	
სულ 34 ცილის მიღეკეულა, მათგან 31 განსხვავებული	21 (ცილა)	არანაკლებ 50 განსხვავებული ცილა	არანაკლებ 33 განსხვავებული ცილა

ყველა ჩამოთვლილი ელემენტი (ერთადერთი ცილის გარდა, რომლის 4 ასლი 50S სუბერთულიც შემადგენლობაში შედის) რიბოსომაში თითო ეგზემპლარით არის წარმოდგენილი და რიბოსომის შეუცვლელ კომპონენტებს წარმოადგენს.



(A)

(B)

(C)

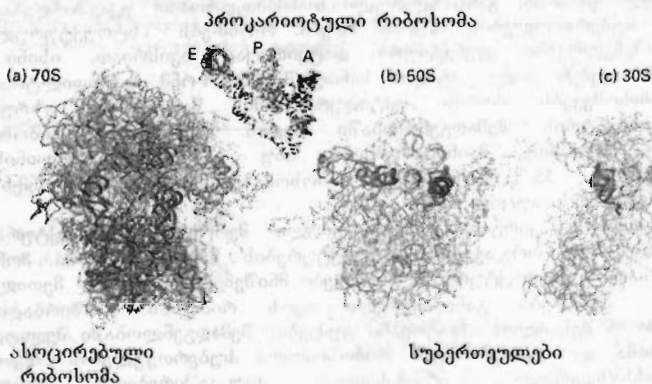
სურ. ცილოვანი კომპონენტების განლაგება ბაქტერიული რიბოსომის დიდ სუბერთეულზე. სურათზე რ-რნმ-ები (5S და 23S) ნაცრიფრად, დიდი სუბერთეულის ცილები (27 ცილა 31-დან) კი ოქროსფრად არის შეფერილი. მეტი სიმარტივისათვის (ცილის სტრუქტურა მხოლოდ პოლიპეპტიური ჭონისხის სახით არის წარმოდგენილი. (A) - მცირე სუბერთეულთან შეხების ხელაპირის ხედი (B) დიდი სუბერთეულის უკანა მხარის ხედი, სურათი მიღებულია ვერტიკალური ღერძის გარშემო (A) - ს 180° -ით შემობრუნებით. (C) დიდი სუბერთეულის ქვედა მხარის ხედი, სადაც სტრუქტურის ცენტრში აუცილების გამოისახელებული არხი მონანს.

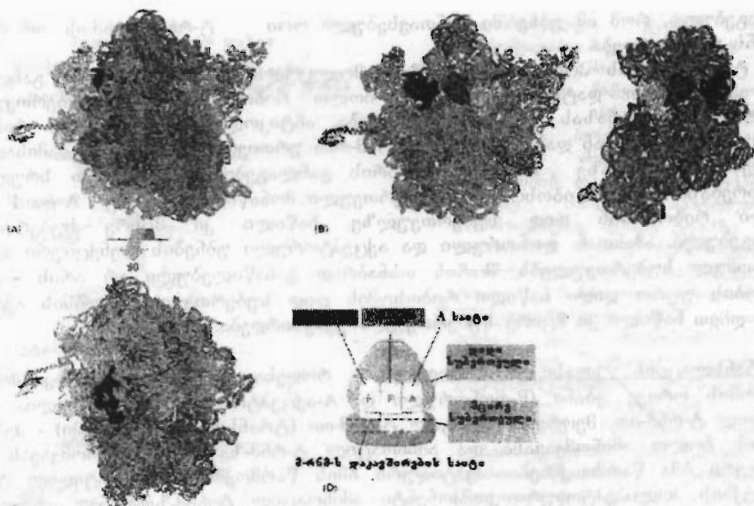
ტრანსლაციის პროცესში მ-რნმ-ისა და ტ-რნმ-ის დაკავშირება რ-რნმ-ის უშუალო ფუნქციას, თუმცა რიბოსომაში ის ძირითადად სტრუქტურულ როლს ასრულებს. რ-რნმ-ები რიბოსომული სუბერთეულების კარკასს ქმნიან, რომელსაც რიბოსომული ცილები განსაკუთრებულ უბნებში, განსაზღვრული თანმიმდევრობით უკავშირდება. ამ გზით რიბოსომული სუბერთეულების აწყობა ხდება. რ-რნმ-ებს სტრუქტურულის გარდა საკმაოდ მნიშვნელოვანი ფუნქციური დატვირთვაც აქვს, ისინი უშუალო მონაწილეობას იღებენ პოლიპეტიდის სინთეზში. 23S-რ-რნმ პეპტიდილტრანსფერაზას (ფერმენტი ამინომეცებს შორის პეპტიდური ბმის წარმოქმნას უზრუნველყოფს) კატალიზური ცენტრის შემადგენლობაში შედის. 16S რ-რნმ რიბოსომის 30S სუბერთეულზე მ-რნმ-ის მაინიცირებელი ანუ სასტარტო კოდონის სწორი განლაგებისთვის. 5S რ-რნმ კი რიბოსომაზე ამინოაცილ-ტ-რნმ-ის სწორი ორიენტაციისთვის არის აუცილებელი.

ყველა რ-რნმ-ს კარგად განვითარებული მეორეული სტრუქტურა აქვს - ნუკლეოტიდების 70% ორჯაჭვიანი სტრუქტურების ჩამოყალიბებაში მონაწილეობს (წარმოქმნიან სარკის სტრუქტურებს). რ-რნმ-ები მნიშვნელოვანწილად მეთილირებულია - CH_3 -ჯგუფი შეიძლება განლაგებული იყოს რიბოზას ნახშირბადის მეორე მდგომარეობაში ან შესაძლოა აზოტოვანი ფუძეების შემადგენლობაში შედიოდეს.

რ-რნმ-ებისა და ცილებისაგან რიბოსომული სუბერთეულების აწყობის რიგი მკაცრად განსაზღვრულია. ერთმანეთთან დაუკავშირებელი სუბერთეულები დისოცირებულ რიბოსომებს წარმოადგენენ, დიდი და მცირე სუბერთეულების დაკავშირებისას ასოცირებული რიბოსომები ყალიბდება. ასოცირებისთვის კონფორმაციულ ცვლილებებთან ერთად Mg^{2+} -ის იონების არსებობაც აუცილებელია (2×10^3 იონი რიბოსომაზე). მაგნიუმის იონები რ-რნმ-ის უარყოფითი მუხტის კომპენსირებისთვის არის საჭირო. საერთოდ, ყველა მატრიცული სინთეზის რეაქცია (რეპლიკაცია, ტრანსკრიპცია, ტრანსლაცია) მაგნიუმის იონების (ნაქლებად, მანგანუმის Mn^{2+}) აუცილებელ არსებობას მოითხოვს.

რიბოსომის ფუნქციურად აქტიური უბნები - რ-რნებისა და რიბოსომული ცილების ურთიერთგანლაგება რიბოსომაზე გარკვეული ფუნქციური აქტივობის მქონე სპეციალიზებულ უბნებს ქმნის (რიბოსომის ფუნქციურად აქტიური უბნები). ზოგი ფუნქციური უბნის აქტივობა მთლიანად რიბოსომის დიდ ან მცირე სუბერთეულთან არის დაკავშირებული, ზოგი უბნის აქტივობა კი რიბოსომულ სუბერთეულებს შორის არის გადანაწილებული და მათი სრულყოფილი ფუნქციონირებისთვის რიბოსომის ასოცირებული მდგომარეობა აუცილებელია. მაგ. მ-რნ-ის დაკავშირების უბანი მთლიანად რიბოსომის მცირე სუბერთეულზე - 30S სუბერთეულზე არის განლაგებული. მ-რნ-ის დაკავშირების უბნის შემაღეწლობაში შედის 16S რ-რნ-ის 3'-კიდურა ბოლო, ინიციაციის ფაქტორი - IF3-იც ამავე უბანს უკავშირდება. რიბოსომის დიდ სუბერთეულზე, პეპტიდილტრანსფერაზას უბანი არის განლაგებული. პეპტიდილტრანსფერაზას აქტივობა მთლიანად დიდ სუბერთეულს უკავშირდება. კატალიზური ცენტრის, ანუ ფერმენტ პეპტიდილტრანსფერაზას კატალიზური უბნის ფუნქციონირებაში 23S რ-რნ და დიდი სუბერთეულის რამდენიმე ცილა მონაწილეობს. ტრანსლაციის ფაქტორების (EF-Tu, EF-G) უბნებიც დიდ სუბერთეულზეა განლაგებული. ტრანსლაციის საწყის ეტაპზე მ-რნ რიბოსომის მცირე სუბერთეულთან ურთიერთქმედებს. რიბოსომასთან დაკავშირებაში 30 ნუკლეოტიდური ფუძის (10 კოდონი) შემცველი მ-რნ-ის უბანი მონაწილეობს, მაგრამ ტრანსლაციის პროცესში, დროის ყოველ მოცემულ მომენტში, რიბოსომაში ტ-რნ-ის მხოლოდ ორი მოლეკულა შეიძლება მოთავსდეს, ამიტომ რიბოსომაში არსებული 10 კოდონიდან უშუალოდ ცილის სინთეზში მხოლოდ ორი კოდონი მონაწილეობს. აღნიშნული ორი ტ-რნ-დან რიბოსომაზე თითოეულს დაკავშირების საკუთარი უბანი აქვს, ანუ რიბოსომაში ტ-რნ-ის მოლეკულების დაკავშირების უნარის მქონე ორი განსხვავებული უბანია - A (აქცეპტორული) და P (დონორული) უბანი. P-უბნის გვერდით რიბოსომაზე E-უბანი, ე.წ. გამთავისუფლების უბანი არის განლაგებული. E-უბანში ტრანსლაციის პროცესში დეაცილირებული ტ-რნ (ამინომჟავას გარეშე დარჩენილი ტ-რნ) მოხედება.





სურ. ტ-რნმ-ის დაკავშირების საიტები რიბოსომაში. ყოველ რიბოსომას ტ-რნმ-ის დაკავშირების სამი საიტი: A-, P-, და E-საიტები (A-ამინოაცილ ტ-რნმ-ის დაკავშირების, P-პეპტიდილ ტ-რნმ-ის დაკავშირების და E-გამონათავისუფლების საიტები) და მ-რნმ-ის დაკავშირების ერთი საიტი აქვს. (A) - სურათზე ბაქტერიული რიბოსომის მცირე სუბერთეული სურათის ზედაპირზე (შუქი მწვანე, დიდი სუბერთეული კი სურათის უკანა მხარეს (ღია მწვანე) არის გალაგებული, ნაწევრება ბაქტერიული რიბოსომის ორივე კომპონენტი - რ-რნმ-ებიც და ცილებიც; მონანს ტ-რნმ-ებით დაკავებული E-(წითელი), P-(ორანჟისფერი) და A-(ყვითელი) საიტები. მოცემულ სურათზე რიბოსომაში ტ-რნმ-ის დაკავშირების სამივე საიტი დაკავებულია, თუმცა ხინამდეილუმში, ცილის ხინოების პროცესში, მოცემული სამი საიტიდან ერთდროულად მხოლოდ ორ საიტს შეუძლია ტ-რნმ-ის დაკავშირება. (B)-ცალკე დიდი და ცალკე მცირე რიბოსომული სუბერთეულების სტრუქტურა იგივენაირად არის წარმოდგენილი, როგორც მთლიანი რიბოსომის სტრუქტურა (A) სქემაზე (C) - ნაწევრება (A) სქემაზე მოცემული რიბოსომის ზედახედი. (D) - წარმოდგენილია რიბოსომის სტრუქტურული გამოსახულება სადაც რიბოსომა იგივე ორიენტაციაშია მოცემული როგორც სურ. (C) -ზე.

P-უბანი იკავშირებს ტ-რნმ-ს, რომელთანაც თავის მხრივ მზარდი პოლიპეპტიდური ჯაჭვი არის დაკავშირებული (პეპტიდილ ტ-რნმ). პეპტიდილ ტ-რნმ-ის დამაკავშირებელ უბანს (P უბანი) პეპტიდილის უბანს, ან ღონორულ უბანს უწოდებენ. P-პეპტიდილის ან ღონორული უბანი ტრანსლაციის ინიციაციის ეტაპზე ფორმირებულია დონორია, ელონგაციის ეტაპზე კი პეპტიდილის დონორია. A-უბანი ამინომაკავით დატვირთულ მომდევნო ტ-რნმ-ს (ამინოაცილ ტ-რნმ) იკავშირებს, რის გამოც მას (A უბანი) ამინოაცილის უბანს, ან აქცეპტორულ უბანს უწოდებენ. A-ამინოაცილური ან აქცეპტორული უბანი ტრანსლაციის ინიციაციის ეტაპზე ფორმირებულია აქცეპტორება, ტრანსლაციის ელონგაციის ეტაპზე კი პეპტიდილის აქცეპტორია. ორივე უბანთან (A და P უბანი) სატრანსპორტო რნმ-ის მოდელის მტკიცე დაკავშირება მხოლოდ იმ შემთხვევაში ხდება თუკი ტ-რნმ-ის ანტიკოდონი მ-რნმ-ის შესაბამის კოდონთან (რომელიც რიბოსომის აღნიშნულ უბანშია განლაგებული) კომპლემენტურ ფუძეთა წყვილებს წარმოქმნის (კოდონი-ანტიკოდონი ურთიერთქმედება). რიბოსომის A და P უბანი ერთმანეთთან იმდენად ახლოს არის

განლაგებული, რომ ამ უბნებში განთავსებული ორი ტ-რნმ მ-რნმ-ის ორ მეზობელ კოდონს უკავშირდება.

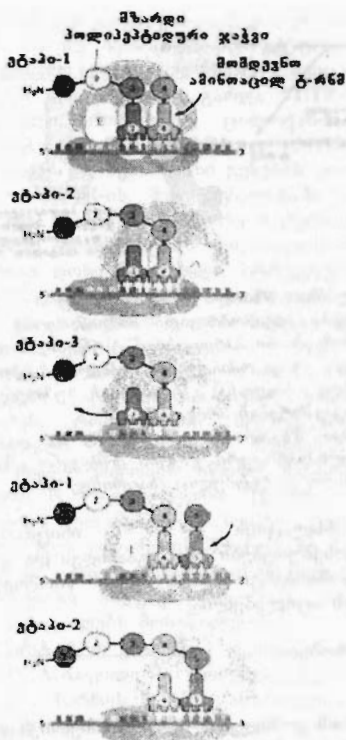
ტრანსლაციის პროცესში ტ-რნმ-ის მოღვეყულა რიბოსომაზე ისე განლაგდება, რომ ამინომჟავით დატვირთული მისი ბოლო რიბოსომის დიდ სუბერთეულზე - პეპტიდილტრანსფერაზას უბანში აღმოჩნდება, ანტიკოდონის მარყუჯი კი რიბოსომის მცირე სუბერთეულთან დაკავშირებულ მ-რნმ-თან ურთიერთქმედებს. შესაბამისად, A და P უბნები რიბოსომაზე ისეთნაირად არის განლაგებული, რომ მათ სრულყოფილ ფორმირებაში ორივე რიბოსომული სუბერთეული მონაწილეობს, ანუ A და P უბნების ნაწილი რიბოსომის დიდ სუბერთეულზე, ნაწილი კი მცირე სუბერთეულზეა განლაგებული. ამასთან, დონორული და აქცეპტორული უბნების ფუნქციური აქტივობა რიბოსომულ სუბერთეულებს შორის თანაბრად განაწილებული არ არის - A-უბნის აქტივობის უფრო დიდი ნაწილი რიბოსომის დიდ სუბერთეულს, P-უბნის აქტივობის უფრო დიდი ნაწილი კი მცირე სუბერთეულს უკავშირდება.

ტრანსლაციის კლასიკური მოდელი - როდესაც ტ-რნმ-ის დამაკავშირებელი რიბოსომის ორივე უბანი (P-დონორული და A-აქცეპტორული) დაკავებულია - ერთი პეპტიდილ ტ-რნმ-ით, მეორე ამინოაცილ ტ-რნმ-ით (ტრანსლაციის I ეტაპი) - პეპტიდილ ტ-რნმ-ის ბოლო ამინომჟავასა და ამინოაცილ ტ-რნმ-ზე ბმულ ამინომჟავას შორის პეპტიდური ბმა წარმოიქმნება. პეპტიდური ბმის წარმოქმნისას პეპტიდილ ტ-რნმ-ის კომპლექსის პოლიპეტიდური კომპონენტი ამინოაცილ ტ-რნმ-ზე ბმულ ამინომჟავაზე გადაიტანება (ტრანსპეპტიდაციის რეაქცია-II ეტაპი). პეპტიდური ბმის წარმოქმნის რეაქცია რიბოსომის დიდ სუბერთეულზე, პეპტიდილტრანსფერაზას უბანში მიმდინარეობს. ტრანსპეპტიდაციის რეაქციის, ანუ ტრანსლაციის II ეტაპის დასრულების შემდეგ:

- რიბოსომის P-უბანში დეაცილირებული ტ-რნმ დარჩება
- A-უბანში კი ახლადწარმოქმნილი პეპტიდილ ტ-რნმ განლაგდება.

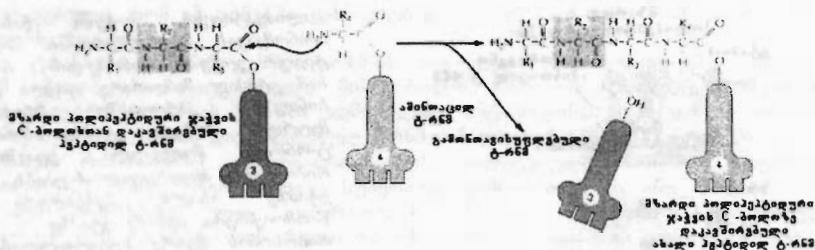
A-უბანში განლაგებული, ახლადწარმოქმნილი პეპტიდილ ტ-რნმ-ი I ეტაპზე P-უბანში განლაგებულ პეპტიდილ ტ-რნმ-ზე ერთი ამინომჟავას ნაშთით უფრო გრძელდება. მომდევნო ეტაპზე (III ეტაპი) რიბოსომა მ-რნმ-ის გასწვრივ ერთი კოდონით გადაინაცვლებს. რიბოსომის გადაადგილების შედეგად:

- წინა ეტაპზე P-უბანში დარჩენილი დეაცილირებული ტ-რნმ E-უბანში აღმოჩნდება და რიბოსომიდან გამოიღვევება;
- ერთი ამინომჟავით დაგრძელებული პეპტიდილ ტ-რნმ A-უბნიდან კვლავ P-უბანში გადაინაცვლებს;
- A-უბანი თავისუფლდება და მზად არის მომდევნო ამინოაცილ ტ-რნმ-ის დასაკავშირებლად.



სურ. ტრანსლირებადი მ-რნმ-ის მოლეკულა. მზარდი პოლიპეპტიდური ჯაჭვის ბოლოზე დახამატებული ყოველი მომდევნო ამინოჰეაის შერჩევა მიხი დაბაკეშორებული ტ-რნმ-ის ანტიკოდონისა და მ-რნმ-ის ჯაჭვის მომდევნო კოდონის ფუქთა კომპლემენტური დაკეცილების გზით ხდება. უკრდში არსებული მრავალი ტიპის ტ-რნმებიდან მ-რნმ-ის თვითეულ კოდონს მხოლოდ ერთი ტ-რნმ შეიძლება დაუქვეილდეს. აქლან გამომდინარე, კოდონი განსაზღვრავს მზარდ

პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში ჩასართავი ამინოჰეაის საეციფურბობას. პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში ამინოჰეაის ჩართვის ხამ ეტაპად მიმდინარე ციკლი ცილის სინთეზის პროცესში მრავალჯერ მეორდება. პირველ ეტაპზე ამინოაცილ ტ-რნმ-ის მოლეკულა უკავშირდება რიბოსომის თავისუფალ A-უბანს, მეორე ეტაპზე ახალი პეპტიდური ბმა წარმოიქმნება, მესამე ეტაპზე მ-რნმ რიბოსომის მცირე სუბერთეულებისაგან წარმოქმნილ ჯაჭვზე სამი ნუკლეოტიდის ტოლი მანძილით გადაადგილდება, დეაკილირებული ტ-რნმ გამოთავისუფლდება და რიბოსომა მომდევნო ამინოაცილ ტ-რნმ-ის მოლეკულის დაკავშირებისთვის "მომზადდება". წარმოდგენილ სექტურ სურათზე ერთმანეთის მიმართ რიბოსომალი სუბერთეულების წანაცვლება, თითქოს ფართომაშტაბიანი კონფორმაციული ცვლილებების სახეს იძენს. სინამდევლეში რიბოსომის კონფორმაციული ცვლილებები გაცილებით ფაქიზი და დახეკილია. აღნიშნული ცვლილებები შესაძლოა თითოეული სუბერთეულის შიგნით მცირე გადაჯგუფების, სურათს მოიცავდეს და აპედროულად ორ სუბერთეულს შორის ერთგვარ მცირე წანაცვლებასაც გულისხმობდეს. აღსანიშნავია, რომ მ-რნმ 5'→3' მიმართულებით ტრანსლირდება. ყოველ ტრანსლაციურ ციკლში პოლიპეპტიდური ჯაჭვის C-ტერმინალურ ბოლოზე თითო ამინოჰეაა ემატება. ტრანსლაციისას პირველად ცილის N-ტერმინალური ბოლოს ფორმირდება ხდება, ე.ი. ცილის მოლეკულის აწყობა N-ტერმინალური ბოლოდან იწყება და C-ტერმინალური ბოლოთი სრულდება. ტ-რნმ-თან მზარდი პოლიპეპტიდური ჯაჭვის დაკავშირების ადგილი ელენგაციის მთელი ციკლის განმავლობაში უცვლელია-ის ყოველთვის დიდი სუბერთეულის P-საიტში განლაგებულ ტ-რნმ-თან არის დაკავშირებული.



სურ. ამინომჟეას ჩართვა ცილის მოლეკულაში. მზარდი პოლიპეპტიდური ჯაჭვის C-ტერმინალურ ბოლოზე ამინომჟეას დაკავშირება ეტაპობრივად მიმდინარეობს. ყოველი პეპტიდური ბმის წარმოქმნა ენერგეტიკულად მომგებიანი პროცესია. ტ-რნმ-ის მოლეკულის კოვალენტური დაკავშირების შედეგად მზარდი C-ტერმინალური ბოლო აქტივირდება. პეპტიდილიტ-ტ-რნმ-ის კავშირი, რომელიც მზარდი ბოლოს აქტივირებას უზრუნველყოფს, რეგენერირდება ყოველი მომდევნო ამინომჟეას დაკავშირების პროცესში.

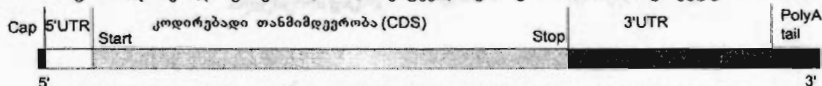
სურათზე ნახვენებაა გეოთხე ამინომჟეას ჩართვა მზარდ ჯაჭვში. R_1, R_2, R_3 და R_4 - ით ამინომჟეას გვერდითი ჯაჭვებია აღნიშნული; პოლიპეპტიდური ჯაჭვის მომდევნო ამინომჟეას ეყვლა ატომი, ისევე როგორც დაკავშირების წერტილი, გამუქებულია (ნაცისფერი).

ტრანსლაციის ინიციაციის მექანიზმები - ტრანსლაციის ინიციაციისთვის ტრანსლირებად მ-რნმ-ს დამახასიათებელი თავისებურებები უნდა გაანდეს და უჯრედში ინიციაციის პროცესში მონაწილე ყველა კომპონენტი უნდა იყოს წარმოდგენილი. პროკარიოტებში ტრანსლაციის ინიცირებისთვის აცილებელია:

1. მ-რნმ-ის არატრანსლირებადი თანმიმდევრობები;
2. სპეციალური სასტარტო კოლონი;
3. მაინიცირებელი ტ-რნმ;
4. მატრიცულ და რიბოსომულ რნმ-ებს შორის კომპლემენტური ურთიერთქმედება;
5. ინიციაციის ფაქტორები.

1. **მ-რნმ-ის არატრანსლირებადი თანმიმდევრობები** - მომწიფებული მ-რნმ ნუკლეოტიდების ძირითადი, კოდირებადი თანმიმდევრობების გარდა, მთელ რიგ არაკოდირებად თანმიმდევრობებსაც შეიცავს. არაკოდირებადი თანმიმდევრობების არსებობა რიბოსომებით მ-რნმ-ის ტრანსლირების აუცილებელი პირობაა. მ-რნმ-ის ზოგი არაკოდირებადი თანმიმდევრობა მისი პოსტტრანსკრიპციული მოდიფიკაციის შედეგია (მაგ. ეუკარიოტების 5'Cap და poly-A), ზოგს კი გენური წარმოშობა აქვს. არაკოდირებადი თანმიმდევრობები ხშირად რეგულატორული სიგნალების მატარებლები არიან და ტრანსლაციის გარკვეულ დონეზე შენარჩუნებას უზრუნველყოფენ.

არატრანსლირებადი უბნების (UTRs) შემცველი ტიპური მ-რნმ-ის სტრუქტურა



ქვე-სტრუქტურასა და პირველ მაინიცირებელ კოდონს შორის განლაგებულ არაკოდირებად უბანს 5'-არატრანსლირებადი უბანი (5'UTR - 5'-untranslated region) ან ლიდერული თანმიმდევრობა ეწოდება. ათელის ჩარჩოს ბოლო ტერმინირებად კოდონსა და პოლიადენილურ კუდს შორის არსებულ თანმიმდევრობას კი 3'-არატრანსლირებადი უბანი (3'UTR-3'-untranslated region). 5'UTR-თანმიმდევრობა რიბოსომასთან დაკავშირების

სიგნალს იძლევა და მ-რნმ-ის 5'-კიდურა ბოლოს ფორმირებას უზრუნველყოფს. როგორც წესი, ის რთულ მეორეულ სტრუქტურებს წარმოქმნის და მოკლე ათელების ჩარჩოებს (uORF - upstream open reading frame) შეიცავს, რაც ტრანსლაციის ეფექტურობაზე ძლიერ ზეგავლენას ახდენს. ამას გარდა 5'UTR-ში რეგულატორული თანმიმდევრობებიც არის განლაგებული, რომლებიც ცილოვანი ფაქტორებით შეიცვლება. მრავალჯერადიანი ორგანიზმების ონტოგენეზში 5'UTR-თანმიმდევრობები მ-რნმ-ის რეგულირებად ტრანსლაციას და შესაბამისი გენების კოორდინირებულ ექსპრესიას უზრუნველყოფენ.

5'UTR-ის შემადგენლობაში არსებული მეორეული სტრუქტურები (სარტყის სტრუქტურა) რიბოსომის მცირე სუბერთეულით მ-რნმ-ის სკანირებას უშლის ხელს და შესაბამისად ტრანსლაციის ინიციაციის ინიზირებას ახდენს. ტრანსლაციის ინიციაციის ინიზირების დონე მეორეული სტრუქტურების სტაბილურობაზე და მ-რნმ-ის 5'-ბოლოს მიმართ მათ განლაგებაზეა დამოკიდებული. ტრანსლაციის ინიციაციის ინიზირების ხარისხი გაცილებით მაღალია სარტყის სტრუქტურების უშუალოდ 5'Cap-ის მახლობელ უბანში განლაგების შემთხვევაში.

მ-რნმ-ზე, მაინცირებელი AUG-კოდონის შემდეგ განლაგებულ უბანში სარტყის სტრუქტურის წარმოქმნა პირიქით, ზრდის ტრანსლაციის ინიციაციის ეფექტურობას. ვარაუდობენ, რომ ასეთი სტრუქტურები სასტარტო კოდონზე ტრანსლაციური, მასკანირებელი კომპლექსის შეკონკრეტებას უნდა იწვევდეს, რაც თავის მხრივ მაინცირებელი კოდონის სწორი შეცნობის ალბათობას ზრდის. მაგ. მაინცირებელი კოდონიდან 14 ნუკლეოტიდით ქვემოთ (+14-მდგომარეობა) ლოკალიზებული მეორეული სტრუქტურის ელემენტი სუსტი AUG-კოდონებისა და AUG-გან განსხვავებული მაინცირებელი კოდონების შეცნობაზე მასტიმულირებელ გავლენას ახდენს.

3'UTR და poly-A თანმიმდევრობები რიბოსომების პოსტტრანსლაციურ მდგომარეობაზე ახდენენ გავლენას. ამასთან 3'poly-A-თანმიმდევრობა ტრანსლაციის ინიციაციაშიც იღებს მონაწილეობას.

2. სასტარტო კოდონი - ყველა პრო- და ეუკარიოტულ მ-რნმ-ში არის სპეციალური სასტარტო AUG-კოდონი, რომელიც ცილის სინთეზის საწყის წერტილს წარმოადგენს და ათელის ჩარჩოს (ORF) განსაზღვრავს. ტრანსლაციის ინიცირებისთვის სასტარტო კოდონად პროკარიოტებში ზოგჯერ GUG-კოდონი გამოიყენება. სასტარტო AUG-კოდონი ეუკარიოტებში მეთიონინის კოდირებას, პროკარიოტებში კი ფორმิลმეთიონინს.

სასტარტო კოდონი მ-რნმ-ის კოდირებადი უბნის დასაწყისში არის განლაგებული. მ-რნმ-ის შემადგენლობაში შემავალი მრავალი სხვა AUG-კოდონიდან რიბოსომების მიერ ერთადერთი კოდონის სასტარტო კოდონად არჩევა მატრიცაზე თვით ამ კოდონის განლაგებითა და მისი გარემომცველი თანმიმდევრობების ნუკლეოტიდური შედგენილობით არის განსაზღვრული.

სასტარტო კოდონიდან როგორც 3' ისე 5' მიმართულებით ნუკლეოტიდების განლაგება შემთხვევითი არ არის. ფიქრობენ, რომ ტრანსლაციის ინიციაციაში ინიციატორული კოდონის გარემომცველი ნუკლეოტიდებიც (-20-დან +15-მდე) უნდა იღებდნენ გარკვეულ მონაწილეობას და ტრანსლაციის ინიციაციის ეფექტურობაზეც უნდა ახდენდნენ გავლენას.

AUG-კოდონის გარემომცველი ნუკლეოტიდების გავლენა ტრანსლაციის ინიციაციის ეფექტურობაზე, საკმაოდ ძლიერია ზერხეშილიანებში და შედარებით სუსტად არის გამოხატული საფუარებში. საფუარებში ტრანსლაციის ინიცირებისთვის განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია AUG კოდონის მიმართ -3 მდგომარეობაში ადენინის არსებობა (AUG-კოდონის A-ს უკავია +1 მდგომარეობა). -3 მდგომარეობაში ადენინის ნებისმიერი სხვა ნუკლეოტიდით შეცვლა დაახლოებით ორჯერ ამცირებს ტრანსლაციის ეფექტურობას. საფუარების მ-რნმ-გან განსხვავებით, რომლისთვისაც AUG-კოდონის წინ მდებარე ადენინით მდიდარი თანმიმდევრობების არსებობა არის დამახასიათებელი, ზერხეშილიანთა მ-რნმ-ის შესაბამისი უბანი GC წყვილებით არის მდიდარი. აღნიშნულ განსხვავებას მ-რნმ-ის 5'UTR-ში არსებული მეორეული სტრუქტურების მიმართ

საფუარების ტრანსლაციური აპარატის მაღალი მგრძნობელობით ხსნიან. GC წყვილების შემცველობის შემთხვევაში აღნიშნული სტრუქტურა საკმაოდ მდგრადი იქნებოდა. საფუარებში სასტარტო კოდონის მომდევნო მ-რნმ-ის თანმიმდევრობები პირიმიდინული ნუკლეოტიდებით არის მდიდარი, ამ უბნებში ადენინის მიმართ რაიმე განსაკუთრებული მოთხოვნა, როგორც წესი, არ აღინიშნება.

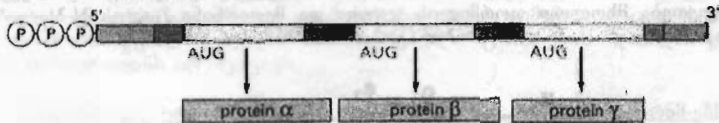
ცხოველურ და მცენარეულ უჯრედებში ტრანსლაციის ინიციაციისთვის ოპტიმალური კონტექსტი, როგორც სნანს, ერთნაირია - ინიციაციისთვის ორივე შემთხვევაში ყველაზე მნიშვნელოვანია -3 მდგომარეობაში პურინის, +4 მდგომარეობაში კი G-ის განლაგება. ცხოველურ უჯრედებში ტრანსლაციის ეფექტურობაზე +5 და +6 მდგომარეობაში განლაგებული ნუკლეოტიდებიც ახდენს გავლენას. რიბოსომა ნაკლებ ეფექტურად შეიცნობს ოპტიმალურისგან განსხვავებულ გარემოცვაში განლაგებულ მაინიცირებელ კოდონებს, ამის გამო რიბოსომას შეუძლია გაცდეს ასეთი კოდონებს და ტრანსლაციის ინიციაცია მომდევნო, უფრო ხელსაყრელ პოზიციაში მყოფი მაინიცირებელი კოდონიდან დაიწყოს. ეს მოვლენა "შესუსტებული სკანირების" (leaky scanning) სახელით არის ცნობილი.

AUG-კოდონის სასტარტო კოდონად შეცნობისთვის ასევე მნიშვნელოვანია 5'UTR-ში მისი მდგომარეობა, პოზიცია. მ-რნმ-ზე ცილის სინთეზის საწყისი წერტილის არჩევა ინიციაციის ფაქტორებით დატვირთული რიბოსომის მკირვე სუბერთეულის ფუნქციაა. სასტარტო კოდონის არჩევის მექანიზმი ეუკარიოტებისა და პროკარიოტებისთვის განსხვავებულია:

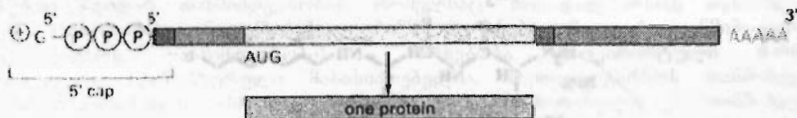
► სასტარტო კოდონის მიმართ ეუკარიოტებს არცთუ მკაცრი მოთხოვნები აქვთ - AUG -კოდონის მახლობლად სულ რამდენიმე დამატებითი ნუკლეოტიდის არსებობა ხაკამარის პირობაა იმისთვის, რომ რიბოსომამ აღნიშნული კოდონი სასტარტო კოდონად აითვალოს. როგორც წესი 5'UTR-ის პირველივე AUG-კოდონი, რომლის განლაგება და გარემოცვა აკმაყოფილებს მაინიცირებელი კოდონის მიმართ წაყენებულ მოთხოვნებს, ეუკარიოტული რიბოსომების მიერ აითვლება როგორც სასტარტო. ამასთან მ-რნმ-ის ჯაჭვში განლაგებული სხვა მრავალი AUG -კოდონიდან სასტარტოდ არცერთი აღარ აითვლება (ანუ ტრანსლაციის ინიციაცია ვერცერთ სხვა AUG-კოდონზე ვეღარ განხორციელდება). ამიტომ ეუკარიოტულ მ-რნმ-ზე, როგორც წესი, მხოლოდ რომელიმე ერთი სახის პოლიპეპტიდური ჯაჭვი სინთეზირდება.

► ეუკარიოტული რიბოსომებისგან განსხვავებით, რომლებიც მ-რნმ-ს 5'-ქეპირებული ბოლოს მიხედვით შეიცნობენ, პროკარიოტული რიბოსომები ტრანსლაციას მ-რნმ-ის რიბოსომის დაკავშირების საიტში აინიცირებენ და სასტარტო კოდონს სპეციფიური, მაინიცირებელი შაინ-დალგარნოს თანმიმდევრობის მიმართ მისი განლაგების მიხედვით შეიცნობენ. შაინ-დალგარნოს თანმიმდევრობა ჩვეულებრივ AUG-კოდონების წინ არის განლაგებული და პროკარიოტული მ-რნმ-ის მთელ სიგრძეზე, არაერთხელ, ნებისმიერ ადგილას შეიძლება იყოს ლოკალიზებული. ეუკარიოტულისგან განსხვავებით, პროკარიოტული რიბოსომები ყველა შესაფერის AUG-კოდონს, აითვლიან, როგორც სასტარტოს. შესაბამისად, ყველა AUG-კოდონზე, რომელიც სასტარტო კოდონის მოთხოვნებს აკმაყოფილებს, პროკარიოტულ რიბოსომებს ტრანსლაციის ინიცირება შეუძლიათ. პროკარიოტული რიბოსომების ეს თავისებურება ბაქტერიულ უჯრედებს ერთადერთ მ-რნმ-ზე ერთზე მეტი ტიპის ცილის სინთეზის საშუალებას აძლევს.

პროკარიოტული მ-რნმ



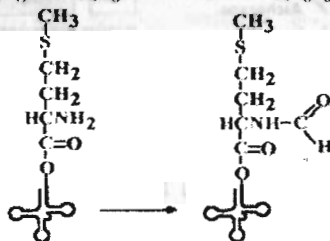
ეუკარიოტული მ-რნმ



რიბოსომის დაკავშირების საიტი
 კოდირებადი თანმიმდევრობა
 არაკოდირებადი თანმიმდევრობა
 სტოპ-კოდონები

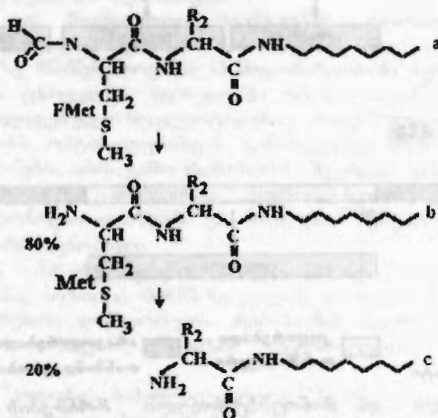
სურ. პოლიციტრონული და მონოციტრონული მ-რნმ-ების შედარება - სურათზე ნაჩვენებია მ-რნმ-ებში სასტარტო კოდონის, კოდირებადი და არაკოდირებადი თანმიმდევრობების განლაგება.

3. მაინიცირებადი ტ-რნმ - ტრანსლაციის ინიცირებისთვის პროკარიოტულ უჯრედში განსაკუთრებული ფორმილმეთიონინ ტ-რნმ (fMet-ტ-რნმ), ანუ მაინიცირებადი ტ-რნმ არსებობს, რომელსაც მეთიონინის კოდაზა (მეთიონილ-ტ-რნმ-სინთეზა) შეიცნობს და მასთან მეთიონინს აკავშირებს. ამინოაცილირების (სატრანსპორტო რნმ-ისა და ამინოჰაქავის დაკავშირება) რეაქციის შედეგად სპეციალური ფერმენტი (ტრანსფორმილაზა), რომელიც ტ-რნმ-ის ამ განსაკუთრებულ ფორმას შეიცნობს, მასთან დაკავშირებული მეთიონინის ფორმილირებას ახდენს. აღსანიშნავია, რომ არც თავისუფალი მეთიონინი და არც ელონგაციაში მონაწილე მეთიონილ-ტ-რნმ (Met-ტ-რნმ) არ წარმოადგენს ტრანსფორმილაზას სუბსტრატს, ანუ ფერმენტს ფორმილის ჯგუფის მიერთება მხოლოდ მაინიცირებელ ტ-რნმ-თან დაკავშირებულ მეთიონინთან შეუძლია. დადგენილია, რომ ნებისმიერი პოლიპეპტიდური ჯგუფის სინთეზი პროკარიოტებში სწორედ ფორმილმეთიონინით იწყება და შესაბამისად ეველა სინთეზირებული პოლიპეპტიდის N-ბოლოზე ფორმილმეთიონინი არის დაკავშირებული.



სურ. მეთიონინის ფორმილირების რეაქცია

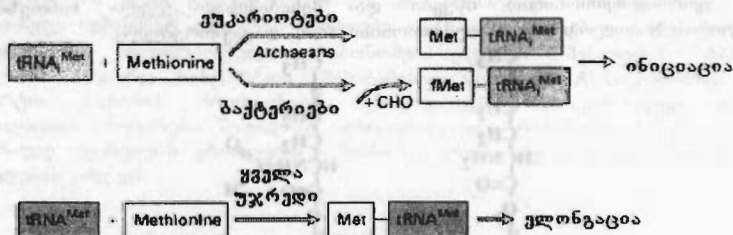
ცილის პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციის პროცესში, შემთხვევათა 20%-ში, ფორმილმეთიონინი პოლიპეტიდის ბოლოდან მოიკვეთება (სურ. c), შემთხვევათა 80%-ში კი მოიკვეთება მხოლოდ ფორმილის ჯგუფი და მეთიონინი ცილის N-ბოლოზე დარჩება (სურ. b).



სურ. ცილის პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაცია - a)-პოლიპეტიდის N-ბოლოზე დაკავშირებულია ფორმილმეთიონინი, b)-პოლიპეტიდის N-ბოლოდან მოკვეთილია ფორმილის ჯგუფი (80%), c)-პოლიპეტიდის N-ბოლოდან მოკვეთილია ფორმილმეთიონინი (20%).

ამგვარად უჯრედში მეთიონინის აქცეპტირების უნარის მქონე ორი სახის ტ-რნმ-ია: 1. ჩვეულებრივი ტ-რნმ, რომელიც მეთიონინის შესაბამის AUG-კოდონს შეიცნობს ტრანსლაციის ელონგაციის ეტაპზე და 2. მაინიცირებული ტ-რნმ, რომელიც AUG-კოდონს შეიცნობს ტრანსლაციის ინიციაციის ეტაპზე.

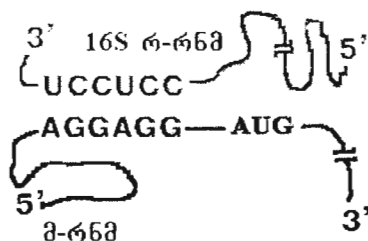
მეთიონინის დაკავშირების უნარის მქონე ორი ტ-რნმ არსებობს:



მაინიცირებელ fMet-ტ-რნმ-სა და ჩვეულებრივ Met-ტ-რნმ-ს შორის ერთადერთი განსხვავება მაინიცირებული ტ-რნმ-ის სტრუქტურული თავისებურებაა, რომელიც მას ინიციაციის ფაქტორებთან და ეკანტურ რიბოსომულ სუბერთეულებთან ურთიერთქმედების უნარს სძენს და ამავდროულად არ აძლევს ელონგაციაში

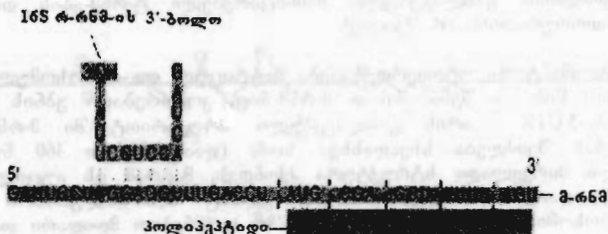
მონაწილეობის შესაძლებლობას. ამ ორ ტ-რნმ-ს ეუკარიოტებში მსგავსი პირველადი და მეორეული სტრუქტურა აქვთ. მაინიცირებელი ტ-რნმ 51-54 მდგომარეობაში კონსერვატულ UC-უბანს შეიცავს. ელონგაციაში მონაწილე ტ-რნმ-ის უნივერსალური თანმიმდევრობის ამავე პოზიციაში კი ადენინის ნაცვლად თიმინი, ურაცილის ნაცვლად კი ფსეუდოურიდინია განლაგებული. მაინიცირებელი ტ-რნმ-ების დიჰიდროურიდინის მარჯვნივ დიჰიდროურიდინის არ შეიცავს.

4. კომპლემენტური ურთიერთქმედება მატრიცულ და რიბოსომულ რნმ-ებს შორის - ყველა გენის წინ და შესაბამისად მ-რნმ-შიც, კოდირებადი უბნის წინ ლიდერული თანმიმდევრობა-5'UTR არის განლაგებული. პროკარიოტებში მ-რნმ-ის ლიდერულ თანმიმდევრობას შეიძლება სხვადასხვა ზომა (დაახლოებით 160 ნუკლეოტიდი) და განსხვავებული პირველადი სტრუქტურა აქონდეს, მაგრამ ის აუცილებლად შეიცავს პურინებით მდიდარ თანმიმდევრობას, რომელსაც შაინ-დალგარნოს თანმიმდევრობა ეწოდება. რიბოსომის დამაკავშირებელ უბანში პურინებით მდიდარი თანმიმდევრობის - შაინ-დალგარნოს თანმიმდევრობის - არსებობა პროკარიოტული მ-რნმ-ების უნივერსალური სტრუქტურული მახასიათებელია. შაინ-დალგარნოს თანმიმდევრობა სასტარტო კოდონიდან 3-10 ნუკლეოტიდით არის დაშორებული. ეს თანმიმდევრობა პირიმიდინის ფუძეებით მდიდარი 16S რიბოსომული რნმ-ის 3'-ბოლოს კომპლემენტურია. ყველაზე ხშირად კომპლემენტარობას მ-რნმ-ის პურინებით მდიდარი უბნის მიმართ 16S-რ-რნმ-ის 3'-ბოლოს CCUCC-თანმიმდევრობა ავლენს (E.coli). ტრანსლაციის ინიციაციის ეტაპზე მატრიცულ და რიბოსომულ რნმ-ებს შორის კომპლემენტური ურთიერთქმედებისას ერთმანეთს შაინ-დალგარნოს თანმიმდევრობისა და 16S რიბოსომული რნმ-ის 3-9 ნუკლეოტიდი უწყვილდება. ამ ურთიერთქმედების შედეგად ირთება მაინიცირებელი კოდონის შეცნობის მექანიზმი. ამასთან, აღნიშნული ურთიერთქმედების ძალისა (გაწევილებული ფუძეების რაოდენობა) და მაინიცირებელ კოდონსა (AUG) და შაინ-დალგარნოს თანმიმდევრობას შორის არსებული მანძილის ცვლილება ტრანსლაციის ინიციაციის ეფექტურობაზე ახდენს გავლენას.



ტრანსლაციის ინიციაციის ეტაპზე, მ-რნმ-ისა და რიბოსომის თავისუფალი 30S სუბერთეულის ასოციაციისას, რიბოსომის შიგნით სუბერთეულზე მაინიცირებელი AUG-კოდონის სწორი განლაგება - 16S რ-რნმ-ის 3'-ბოლოსა და შაინ-დალგარნოს თანმიმდევრობას შორის კომპლემენტური ურთიერთქმედების ძირითადი დანიშნულებაა.

შაინ-დალგარნოს თანმიმდევრობა



აღსანიშნავია, რომ თავისუფალი რიბოსომების მიერ ტრანსლაციის ინიცირება გარკვეულწილად, ალბათ შაინ-დალგარნოს თანმიმდევრობის მონაწილეობის გარეშეც არის შესაძლებელი. კერძოდ, რეინიციაციის პროცესში, როდესაც რიბოსომა პოლიციტრონულ მ-რნმ-ს ტრანსლირებს და ერთ ცისტრონზე ტრანსლაციის ტერმინაციის შემდეგ 30S სუბერთეული არ ტოვებს მატრიცას - მომდევნო ცისტრონზე ტრანსლაციის ინიცირებისათვის შაინ-დალგარნოს თანმიმდევრობა რიბოსომას ალბათ არ ესაჭიროება.

5. ინიციაციის ფაქტორები - ტრანსლაციის ინიციაციის პროცესისთვის მნიშვნელოვანია გააქტიურებულ მცირე სუბერთეულში ინიციაციის ცილოვანი ფაქტორების არსებობა. პროკარიოტებში ინიციაციის პროცესში სამი ფაქტორი - IF1, IF2 და IF3 - ინიციაციის ფაქტორი მონაწილეობს. ინიციაციის ფაქტორების მონაწილეობა ტრანსლაციის ინიციაციის ყველა ეტაპზე აუცილებელია.

IF1-ფაქტორი რიბოსომის მცირე სუბერთეულთან დაკავშირების შემდეგ 30S სუბერთეულის კონფორმაციულ გარდაქმნებში მონაწილეობს და ინიციატორული კომპლექსის სტაბილურ კომპლექსად ჩამოყალიბებას უწყობს ხელს.

IF2-ფაქტორი 30S სუბერთეულთან მაინიცირებელი ფორმილმეთიონილ-ტ-რნმ-ის დაკავშირებას უზრუნველყოფს. პროცესი GTP-ის აუცილებელი მონაწილეობით მიმდინარეობს. თავდაპირველად IF2 იკავშირებს GTP-ს და IF2-GTP აქტიურ ბინარულ კომპლექსს წარმოქმნის. GTP-თან დაკავშირება ცვლის IF2-ფაქტორის კონფორმაციას და მას მაინიცირებელ ფორმილმეთიონილ-ტ-რნმ-თან სპეციფიური ურთიერთქმედების უნარს სძენს. აღნიშნული ურთიერთქმედების შედეგად fMet-ტ-რნმ-IF2-GTP - სამმაგი კომპლექსი ეალიბდება. მომდევნო ეტაპზე მაინიცირებელი ფორმილმეთიონილ-ტ-რნმ fMet-ტ-რნმ-IF2-GTP -კომპლექსის სახით 30S სუბერთეულის P-უბანში განლაგდება. სასტარტო AUG-კოდონთან მაინიცირებელი ტ-რნმ-ის დაკავშირების (კოდონ/ანტიკოდონი ურთიერთქმედება) შემდეგ ინიციატორული კომპლექსის ყველა კომპონენტი (მ-რნმ/30S სუბერთეული/ fMet-ტ-რნმ-IF2-GTP) სერიოზულ კონფორმაციულ ცვლილებას განიცდის, რაც კომპლექსის სტაბილურ ფაზაში გადასვლას უწყობს ხელს. სტაბილური ინიციატორული კომპლექსის ფორმირებისთანავე IF2-ფაქტორი აქტიური GTP-დაკავშირებული (IF2-GTP) ფორმიდან არააქტიურ GDP-დაკავშირებულ (IF2-GDP) ფორმაში გადადის და კომპლექსიდან გამოთავისუფლდება.

IF3-ფაქტორი მ-რნმ-ის ლიდერული თანმიმდევრობის რიბოსომის დამაკავშირებელ საიტთან 30S სუბერთეულის სპეციფიურ დაკავშირებას უზრუნველყოფს. ამას გარდა IF3-ფაქტორი 30S სუბერთეულის თავისუფალი მდგომარეობის რეგულატორის ფუნქციასაც ასრულებს. როგორც ცნობილია რიბოსომა ასოცირებულ (70S) ან დისოცირებულ (30S

/50S) მდგომარეობაში შეიძლება იმყოფებოდეს. ამ მდგომარეობებს შორის დინამიური წონასწორობა არის შენარჩუნებული. რიბოსომის 30S სუბერთეულს ერთდროულად IF3-თან და 50S სუბერთეულთან ურთიერთქმედება არ შეუძლია. 30S სუბერთეულს შეუძლია:

1. დაკავშირდეს 50S სუბერთეულს და ასოცირებულ მდგომარეობაში გადავიდეს, ან
2. დაიკავშიროს IF3-ინიციაციის ფაქტორი და ტრანსლაციის ინიციაციის ციკლში ჩაერთოს.

30S სუბერთეულისა და IF3 - ფაქტორის დაკავშირების შემთხვევაში რიბოსომის დიდი და მცირე სუბერთეულების ასოციაცია შეუძლებელი ხდება, რაც არღვევს ზემოთაღწერილ დინამიურ წონასწორობას. მაინიცირებელი კომპლექსის წარმოქმნისა და სტაბილურ კომპლექსად ჩამოყალიბებისთანავე IF3-ინიციაციის ფაქტორი 30S სუბერთეულიდან გამოთავისუფლდება. კომპლექსიდან IF3-ფაქტორის გამოთავისუფლება 30S სუბერთეულს დიდი სუბერთეულის დაკავშირების საშუალებას აძლევს - შედეგად ასოცირებული რიბოსომა ცილის სინთეზის მომდევნო ეტაპის (ელონგაცია) განხორციელებაში ჩაერთვება, IF3-ფაქტორი კი ინიციაციის ახალ ციკლში მიიღებს მონაწილეობას.

ეუკარიოტების ტრანსლაციის ინიციაციის პროცესში გაცილებით მეტი ინიციაციის ფაქტორი მონაწილეობს. ეუკარიოტების ინიციაციის ფაქტორები ისევე აღინიშნება, როგორც პროკარიოტული ინიციაციის ფაქტორები, ოღონდ თავსართით - "e", რაც მათ ეუკარიოტულ წარმოშობაზე მიუთითებს. ეუკარიოტული ინიციაციის ფაქტორებია: eIF1, eIF2, eIF3, eIF4(A,B,C,...) eIF5. ეუკარიოტული eIF2 და eIF3-ფაქტორები რამდენიმე პოლიპეტიდურ ჯაჭვს შეიცავენ და ტრანსლაციის ინიციაციაში იგივე როლს ასრულებენ, რასაც პროკარიოტული ინიციაციის ფაქტორები - IF2 და IF3:

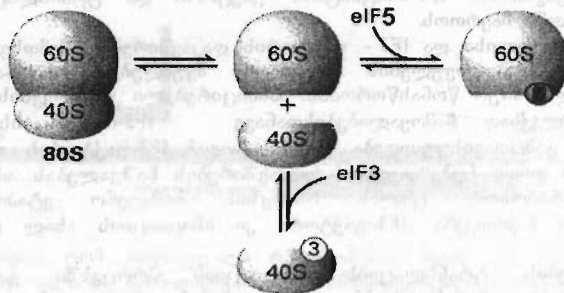
ეუკარიოტების eIF2-ფაქტორი რიბოსომასთან მაინიცირებელი Met-ტრნმ-ისა და მ-რნმ-ის ურთიერთქმედებას უზრუნველყოფს. პირველ ეტაპზე, ისევე როგორც პროკარიოტებში, eIF2 იკავშირებს GTP-ს და eIF2-GTP კომპლექსს წარმოქმნის. აღნიშნული კომპლექსი (eIF2-GTP) მაინიცირებელ Met-ტრნმ-თან Met-ტრნმ-eIF2-GTP-სამმაგი კომპლექსის წარმოქმნით ურთიერთქმედებს. შემდგომ ეტაპზე Met-ტრნმ-eIF2-GTP-კომპლექსის რიბოსომის მცირე სუბერთეულთან (40S) და მ-რნმ-თან დაკავშირებით ინიციაციის კომპლექსი ფორმირდება. ინიციაციაში მონაწილეობის შემდეგ eIF2-ფაქტორი კომპლექსიდან eIF2-GDP ბინარული კომპლექსის სახით გამოთავისუფლდება. ინიციაციის ახალ ციკლში მონაწილეობის მიღება ფაქტორს კვლავ GTP-დაკავშირებულ ფორმაში გადასვლის შემდეგ შეუძლია. არსებობს მონაცემები არაქაქტიურ eIF2-GDP-კომპლექსში GDP-ის GTP-ით ჩანაცვლებაში (eIF2-GDP → eIF2-GTP) eIF2B-ფაქტორის მონაწილეობის შესახებ.

არ არის ზუსტად ცნობილი რა თანმიმდევრობით ურთიერთქმედებს Met-ტრნმ-eIF2-GTP-სამმაგი კომპლექსთან 40S სუბერთეული და მ-რნმ. ექსპერიმენტულ მონაცემთა უმრავლესობის მიხედვით სამმაგი კომპლექსის ურთიერთქმედება 40S სუბერთეულთან 40S/მ-რნმ-კომპლექსის წარმოქმნას წინ უსწრებს. თუმცა რეინიციაციის ფენომენის არსებობა, რომლის დროსაც სამმაგი კომპლექსი უკვე არსებულ 40S/მ-რნმ კომპლექსთან ურთიერთქმედებით წარმოქმნის ინიციატორულ კომპლექსს, მოვლენათა სხვა თანმიმდევრობით განვითარების შესაძლებლობაზეც მიუთითებს.

eIF3-ფაქტორი სპეციფიურად ურთიერთქმედებს Met-ტრნმ-eIF2-GTP-სამმაგი კომპლექსთან ასოცირებულ 40S სუბერთეულთან და პრეინიციატორულ კომპლექსში მის (40S) ჩართვას უზრუნველყოფს. eIF-3 ფაქტორი 40S რიბოსომული სუბერთეულის მიმართ მაღალი სწრაფებით გამოირჩევა. eIF-2 და eIF-5 ფაქტორებთან ერთად eIF-3-ის მონაწილეობა ტრანსლაციის ინიციაციის პროცესისთვის მკაცრად აუცილებელია.

eIF-5 - ერთი პოლიპეტიდური ჯაჭვის შემცველი საკმაოდ დიდი ზომის ცილაა. ეუკარიოტების 40S ინიციატორულ კომპლექსთან. 60S რიბოსომული სუბერთეულის

დაკავშირებისთვის eIF-5-ფაქტორი ყოველად აუცილებელია. ტრანსლაციის ინიციაციის ბოლო ეტაპზე 40S და 60S სუბერთეულების დაკავშირება და 80S რიბოსომული ნაწილაკების აწყობა GTP-ის ჰიდროლიზის ფონზე და eIF-5-ფაქტორის აუცილებელი მონაწილეობით მიმდინარეობს.



სურ. ეუკარიოტების eIF3-ფაქტორი იგივე როლს ასრულებს ტრანსლაციის ინიციაციაში, რასაც პროკარიოტების IF3-ფაქტორი - ხელს უწყობს მრნმ-ისა და მცირე სუბერთეულის დაკავშირებას და ამაყდროვლად რიბოსომის ასოცირებული მდგომარეობის რეგულატორად გვევლინება.

მნიშვნელოვანია eIF4E-ფაქტორის როლი ეუკარიოტების პრეინიციატორული კომპლექსის ფორმირებაში. ინიციაციის ფაქტორი eIF4E-მრავალკომპონენტანია, მისი შემადგენელი კომპონენტებია ფაქტორები:

1. eIF4E - ურთიერთქმედებს მრნმ-ის ქეპ-სტრუქტურასთან
2. eIF4A - აქვს ATP-დამოკიდებული რნმ-ჰელიკაზური აქტივობა
3. eIF4B-ასტიმულირებს eIF4A-ის ATP-დამოკიდებულ რნმ-ჰელიკაზურ აქტივობას
4. eIF4H - აძლიერებს eIF4F და eIF4B-ფაქტორების აქტივობას
5. eIF1A

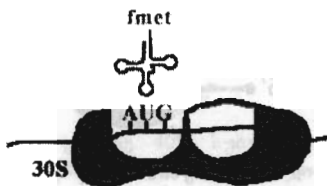
6. eIF4G-ს eIF3-ფაქტორის დაკავშირების საიტი აქვს. რის გამოც ის eIF3-ფაქტორს იკავშირებს და ამ გზით 40S სუბერთეული-Met-tRNA-eIF2-GTP კომპლექსთან ურთიერთქმედებს. eIF4G-ფაქტორის პოლიმეპტიდურ ჯაჭვში eIF3-ის გარდა eIF4E და eIF4A-ფაქტორების დაკავშირების საიტებიც არის აღმოჩენილი. აქედან გამომდინარე ფიქრობენ, რომ eIF4F მრავალკომპონენტანი კომპლექსის აწყობის პროცესში eIF4G - ცილა-ადპტორის ფუნქციებს ასრულებს.

პოლიმეპტიდის სინთეზი რიბოსომაზე - პროკარიოტებში ცილის სინთეზი ინიციაციის ფაქტორებით დატვირთული მცირე სუბერთეულის, მაინიცირებული ფორმილმეთიონილ-ტრნმ-ისა და მრნმ-ის დაკავშირებით იწყება. ამ დაკავშირების შედეგად სამაგიე ინიციატორული კომპლექსი ე.წ. 30S-კომპლექსი ეალიბდება:

30S სუბერთეული+მრნმ+ფორმილმეთიონინ-ტრნმ

30S-კომპლექსში შემავალი მრნმ-ის უბანი რიბოსომის დამაკავშირებელ საიტსა და მაინიცირებელ კოდონს შეიცავს. მაინიცირებული ფორმილმეთიონილ-ტრნმ მცირე სუბერთეულის P-უბანშია განლაგებული. შაინ-დალგარნოს თანმიმდევრობასთან I6S-რნმ-ის 3'-ბოლოს გაწყვილებისას ირთება სასტარტო კოდონის შეცნობის მექანიზმი, P-

უბანში განლაგებულ მაინიცირებელ ფორმილმეთიონილ-ტ-რნმ-ის ანტიკოდონსა და სასტარტო AUG-კოდონს შორის კოდონ/ანტიკოდონი ურთიერთქმედება მყარდება და 30S-კომპლექსი სტაბილურ ინიციატორულ კომპლექსად ჩამოყალიბდება. სტაბილური ინიციატორული კომპლექსის ფორმირება მისი შემადგენელი ყველა კომპონენტის კონფორმაციულ ცვლილებას იწვევს.



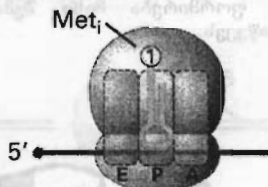
სურ. სტაბილური 30S-კომპლექსი

პროკარიოტების ინიციატორული კომპლექსის ფორმირებაში ინიციაციის სამი ცილოვანი ფაქტორი მონაწილეობს - IF1, IF2 და IF3. სამმაგი კომპლექსის ჩამოყალიბებას ერთი მოლეკულა GTP ხმარდება, რომელიც ამ ეტაპზე IF2-თან ურთიერთქმედებს და ფაქტორის კონფორმაციას ცვლის. ამგვარად, ინიციატორული კომპლექსის ფორმირების პირველ ეტაპზე თავისუფალი 30S სუბერთეული ურთიერთქმედებს ჯერ ინიციაციის ფაქტორებთან და GTP-თან და მხოლოდ ამის შემდეგ იკავშირებს თანმიმდევრობით მაინიცირებელ ტ-რნმ-ს (ფორმილმეთიონილ-ტ-რნმ პროკარიოტებში, მეთიონილ-ტ-რნმ ეუკარიოტებში) და მ-რნმ-ს. ცილის სინთეზის ამ ეტაპისთვის მაინიცირებელი ტ-რნმ მკაცრად სპეციფიურია. პროკარიოტებში 30S სუბერთეულთან მ-რნმ-ისა და მაინიცირებელი ტ-რნმ-ის დაკავშირების რიგს მნიშვნელობა არა აქვს.

30S სუბერთეული/მ-რნმ/ფორმილმეთიონილ-ტ-რნმ კომპლექსში მეორე ამინოცილ-ტ-რნმ-ის ჩართვისა და ცილის სინთეზის ელონგაციის ფაზაში გადასასვლელად უკვე რიბოსომის ასოცირებული მდგომარეობა არის საჭირო. როგორც უკვე აღვნიშნეთ რიბოსომის მკირე სუბერთეულს დიდი სუბერთეულისა და IF3-ინიციაციის ფაქტორის ერთდროულად დაკავშირება არ შეუძლია. ამიტომ სტაბილური ინიციატორული კომპლექსის ჩამოყალიბების შემდეგ ინიციაციის ფაქტორი IF3 და IF1 რიბოსომის მკირე სუბერთეულიდან გამოთავისუფლდება, რაც 30S სუბერთეულს დიდი სუბერთეულის დაკავშირებისა და ასოცირებული რიბოსომული ნაწილაკების წარმოქმნის საშუალებას აძლევს.

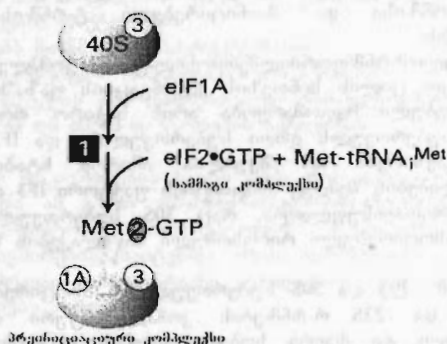
ფიქრობენ, რომ 30S და 50S სუბერთეულების ასოცირებასა და 70S რიბოსომის ფორმირებაში 16S და 23S რ-რნმ-ების კომპლემენტური თანმიმდევრობები უნდა მონაწილეობდეს. დიდი და მკირე სუბერთეულების დაკავშირებას კელაე მოსდევს კონფორმაციული გარდაქმნები მთელ რიბოსომაში. 16S რ-რნმ-ის კონფორმაციის შეცვლა, თავის მხრივ, ინიციაციის ეტაპზე მაინ-დალგარნოს თანმიმდევრობასა და რ-რნმ-ს შორის ჩამოყალიბებული კომპლემენტური ურთიერთქმედების რღვევას იწვევს. ამავე ეტაპზე IF2-თან დაკავშირებული GTP პიდროლიზს განიცდის და IF2 ფაქტორი არააქტიური. GDP-დაკავშირებული ფორმით (IF2-GDP), კომპლექსიდან გამოთავისუფლდება. რიბოსომის ასოციაციის შედეგად სრულყოფილად ყალიბდება რიბოსომაზე ტ-რნმ-ის დაკავშირების უბნები - პეპტიდილ-ტ-რნმ-ის დამაკავშირებელი P-უბანი და ამინოცილ-ტ-რნმ-ის დამაკავშირებელი A-უბანი. ოღონდ ამ ეტაპზე, ტრანსლაციის სხვა ეტაპებისგან განსხვავებით, P-უბანი პეპტიდილ-ტ-რნმ-ის ნაცვლად

მაინიცირებული ფორმილმეთიონილ-ტ-რნმ-ით არის დაკავებული. ამავე დროს A-უბანი თავისუფალია და შეუძლია დაიკავშიროს მეორე ამინოაცილ-ტ-რნმ.



აღწერილი მდგომარეობა ცილის სინთეზის ახალ ეტაპზე - პოლიპეპტიდური ჯაჭვის ელონგაციის ეტაპზე - გადასასვლელად კომპლექსის სრული მზადყოფნის ჩაენეგებულია.

ქეა-დაკავშირებული კომპლექსის ფორმირება ეუკარიოტულ მ-რნმ-ზე - ეუკარიოტებში რიბოსომის მცირე სუბერთეული მაინიცირებულ Met-ტ-რნმ-ს მ-რნმ-თან დაკავშირებამდე იერთებს. რიბოსომის დიდ სუბერთეულთან ასოცირებამდე 40S სუბერთეულს მხოლოდ მაინიცირებული ტ-რნმ-ის დაკავშირება შეუძლია. ამასთან, მაინიცირებული ამინოაცილ-ტ-რნმ $eIF2$ -ფაქტორთან წინასწარ Met-ტ-რნმ- $eIF2$ -GTP-სამმაგ კომპლექსს წარმოქმნის და მხოლოდ ამის შემდეგ, $eIF2$ -GTP-თან კომპლექსის სახით, უკავშირდება 40S სუბერთეულს. მაინიცირებული მეთიონილ-ტ-რნმ (Met-ტ-რნმ- $eIF2$ -GTP) ინიციაციის ფაქტორებით დატვირთული მცირე სუბერთეულის P-უბანში განლაგდება (სურ.).

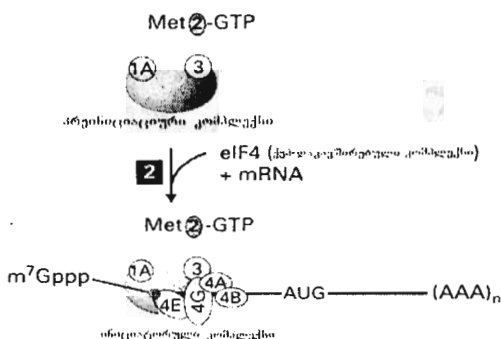


პროკარიოტებისაგან განსხვავებით, სადაც რიბოსომულ და მატრიცულ რნმ-ებს შორის კომპლემენტური ურთიერთქმედება სასტარტო კოდონის შეცნობისა და ტრანსლაციის ინიციაციის ერთერთ აუცილებელ პირობას წარმოადგენს, ეუკარიოტული რიბოსომები მ-რნმ-ს 5'-ქეპირებული ბოლოს მეშვეობით შეიცნობენ. ამასთან, მცირე სუბერთეულით მ-რნმ-ის შეცნობისა და დაკავშირებისთვის მნიშვნელოვანია 5'Cap-უბანში მ-რნმ-თან ასოცირებული ინიციაციის ფაქტორების არსებობა. სწორედ ამიტომ ეუკარიოტულ მ-რნმ-თან რიბოსომის 40S სუბერთეულის (უფრო ზუსტად კი 40S-Met-ტ-რნმ- $eIF2$ -GTP კომპლექსის) ურთიერთქმედებას და ტრანსლაციის ინიციაციის წინ უძღვის მ-რნმ-ის 5'Cap-უბანში ცილა/ცილა და ცილა/ნუკლეინის მკვების მაღალსპეციფიური ურთიერთქმედებების მთელი სერია, რომლის დროსაც, მ-რნმ-თან

უეკარიოტული ინიციაციის ფაქტორების ურთიერთქმედებების შედეგად ქეპ-სტრუქტურის გარშემო ცილოვანი კომპლექსი - ე.წ. პრეინიციაციური კომპლექსი ფორმირდება. პრეინიციაციური კომპლექსის ფორმირების შემდეგ მ-რნმ-ს 5'Cap-უბანში 40S სუბერთეულიც უერთდება და მიიღება 40S-ინიციაციის კომპლექსი, რომლის შემადგენლობაში შედის:

1. მ-რნმ
2. მაინიცირებელი-Met-ტ-რნმ- $eIF2-GTP$ - სამმაგ კომპლექსთან ასოცირებული რიბოსომის 40S სუბერთეული
3. ინიციაციის ფაქტორები - $eIF3$, $eIF4G$, $eIF4F$.

ტრანსლაციის ინიციაციის ამ ეტაპზე 40S სუბერთეულის P-უბანში განლაგებული მაინიცირებელი მეთიონილ-ტ-რნმ სასტარტი AUG-კოდონთან ჯერ არ ურთიერთქმედებს.



სურ. უეკარიოტების პრეინიციაციური კომპლექსის ფორმირება

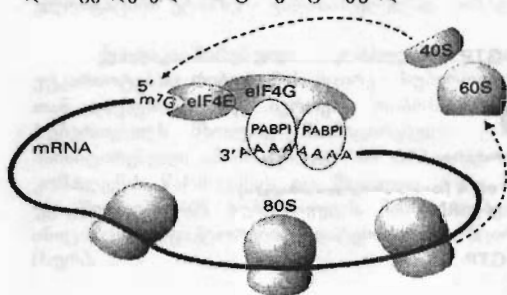
უეკარიოტების პრეინიციაციური კომპლექსის ფორმირებაში აუცილებელია ინიციაციის $eIF-4F$ -ფაქტორის მონაწილეობა. ვარაუდობენ, რომ $eIF-4F$ -ფაქტორი (ფაქტორთა კომპლექსი) მ-რნმ-ის 5'UTR-თანმიმდევრობის მეორეული სტრუქტურის ღრუბლაში მონაწილეობს და ამით მ-რნმ-ის და რიბოსომის მცირე სუბერთეულის დაკავშირებას უწყობს ხელს.

პრეინიციაციური კომპლექსის აწყობა მ-რნმ-ის ქეპ-სტრუქტურასთან $eIF4E$ -ფაქტორის ურთიერთქმედებით იწყება. ქეპ-სტრუქტურასთან $eIF4E$ -ფაქტორის დაკავშირება $eIF4E$ და $eIF4G$ -ფაქტორების გაერთიანებისა და მრავალკომპონენტური $eIF4F$ - ფაქტორის ფორმირების შესაძლებლობას იძლევა. არც ის არის გამორიცხული, რომ $eIF4E$ და $eIF4G$ -ფაქტორების გაერთიანება წინ უსწრებდეს ქეპ-სტრუქტურასთან $eIF4E$ -ის ურთიერთქმედებას. ფორმირებულ $eIF4F$ -ფაქტორთა კომპლექსში შედის $eIF4A$ -ც. $eIF4F$ -ფაქტორთა კომპლექსისთვის $eIF4B$ -ფაქტორით სტიმულირებული ATP-დამოკიდებული რნმ-ჰელიკაზური აქტივობა არის დამახასიათებელი. რნმ-ჰელიკაზური აქტივობის მეშვეობით $eIF4F$ მ-რნმ-ის 5'UTR-თანმიმდევრობის მეორეული სტრუქტურის ღრუბლაში იწყებს, რაც თავის მხრივ 40S სუბერთეულის დაკავშირებას და მ-რნმ-ის გასწვრივ მის გადაადგილებას აადვილებს.

საფუარებში $eIF4F$ - ფაქტორთან ურთიერთქმედების უნარის მქონე კიდევ ორი ცილაა:

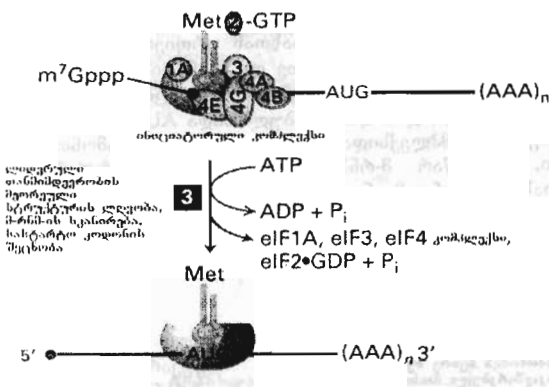
1. ცილა-p20, რომელსაც eIF4E-თან დაკავშირების უნარი აქვს და ამის გამო eIF4G-ს უწყვეს კონკურენციას. ცნობილია, რომ eIF4E-თან eIF4G-ის დაკავშირება ეუკარიოტების პრეინიციაციური კომპლექსის ფორმირებისა და შესაბამისად ეუკარიოტულ მ-რნმ-ზე ტრანსლაციის ინიციაციის აუცილებელი წინაპირობაა. eIF4G-ის ნაცვლად eIF4E-თან ცილა-p20-ის ან ძუჭმწოვრებში მისი ანალოგი-4E-BP-ის დაკავშირება ხელს უშლის პრეინიციაციური კომპლექსის ფორმირებას და შესაბამისად ეუკარიოტულ მ-რნმ-ზე ტრანსლაციის ინიციაციის ინიბირებას იწვევს.

2. poly-A-დამაკავშირებელი ცილა Pab1p, რომელიც eIF4G1-ფაქტორის პოლიმეპტიდური ჯაჭვის სპეციფიურ საიტთან ურთიერთქმედებს და ამ გზით ეუკარიოტების პრეინიციაციურ კომპლექსთან მ-რნმ-ის 3'-ბოლოს დაკავშირებას და ტრანსლაციის ინიციაციაში poly-A-თანმიმდევრობის მონაწილეობას უზრუნველყოფს (სურ.). არსებობს მონაცემები, რომელთა მიხედვით poly-A-თანმიმდევრობას ტრანსლაციის 5'-ქეკ-დამოუკიდებელი ინიცირებაც შეუძლია.

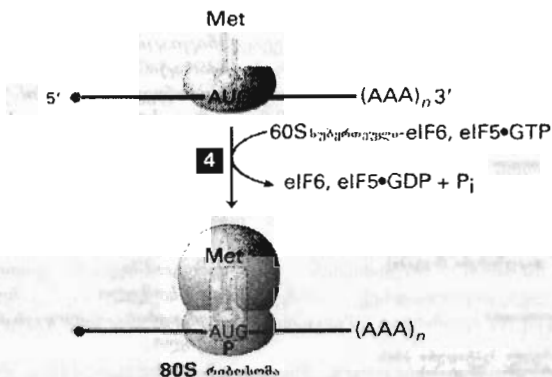


სურ. poly-A თანმიმდევრობის მონაწილეობა ტრანსლაციის ინიციაციაში. ცილა Pab1p ერთდროულად მ-რნმ-ის poly-A-თანმიმდევრობასაც ეკავშირდება და eIF4G1-ფაქტორის სპეციფიურ საიტთანაც ურთიერთქმედებს. ამ გზით Pab1p მ-რნმ-ის 3'-ბოლოს 5'Cap-უბანთან აახლოებს და ტრანსლაციის ინიციაციაში poly-A-თანმიმდევრობის ჩართვას უზრუნველყოფს.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, პროკარიოტები ცილის სინთეზის წერტილის ლოკალიზებას ტრანსლაციის ინიციაციის უბანში (TIR-translation initiation region) განლაგებული მ-რნმ-ის ლიდერული თანმიმდევრობის(5'UTR-SD-თანმიმდევრობა) და მცირე სუბერთულის 16S რ-რნმ-ის რეგულატორული ელემენტების უშუალო ურთიერთქმედების გზით ახდენენ. მსგავსი ხასიათის ურთიერთქმედებები ეუკარიოტული უჯრედების მატრიცული და რიბოსომული რნმ-ებისთვის დამახასიათებელი არ არის. ამის ნაცვლად ეუკარიოტული მ-რნმ-ის 5'Cap-უბანში ფორმირებული პრეინიციაციური კომპლექსი მ-რნმ-ის 5'UTR-თანმიმდევრობის გასწვრივ გადაადგილდება და მაინიცირებელ AUG-კოდონს ეძებს, რომელიც ხშირ შემთხვევაში მ-რნმ-ის ქეკ-სტრუქტურიდან საკმაო მანძილთ არის დაშორებული. რიბოსომებით მ-რნმ-ის სკანირების მოდელი ეუკარიოტული რიბოსომების მიერ ტრანსლაციის ინიციაციის წერტილის შერჩევის ამსახველი ეველაზე პოპულარული მოდელია. ამ მოდელის მიხედვით ეუკარიოტული პრეინიციაციური კომპლექსი, ფორმირების შემდეგ, მ-რნმ-ის 5'UTR-ის გასწვრივ გადაადგილდება. მატრიცის გასწვრივ მოძრაობისას კომპლექსი სპეციფიურად შეიცნობს და აითვლის როგორც სასტარტოს პირველივე შესაფერის AUG კოდონს.



40S სუბერთეულის P-უბანში სასტარტო AUG-კოდონის შესვლისთანავე მაინიცირებელი Met-ტ-რნმ-ის ანტიკოდონსა და სასტარტო კოდონს შორის კოდონი/ანტიკოდონი ურთიერთქმედება მყარდება. შემდეგ ინიციაციის ფაქტორები ტოვებენ 40S სუბერთეულს და პროკარიოტების მსგავსად, მცირე სუბერთეულს ინიციაციის ფაქტორების ნაცვლად, რიბოსომის დიდი სუბერთეული უკავშირდება. პროცესი eIF-5-GTP-ის მონაწილეობით მიმდინარეობს. GTP-ის ჰიდროლიზის შემდეგ eIF-5-ფაქტორის GDP-დაკავშირებული ფორმა კომპლექსიდან გამოთავისუფლდება. სუბერთეულების ასოციაციის შედეგად სრულად ფორმირებულ რიბოსომის P-უბანში მაინიცირებელი მეთიონინ-ტ-რნმ-იქნება განლაგებული, A-უბანი კი თავისუფალი რჩება და მ-რნმ-ის კოდონის შესაბამისი მეორე ამინოაცილ-ტ-რნმ-ის დაკავშირება შეუძლია. შესაბამისად კომპლექსი ტრანსლაციური ციკლის შემდეგ ეტაპზე - ელონგაციის ეტაპზე გადასლისთვის მზად არის.

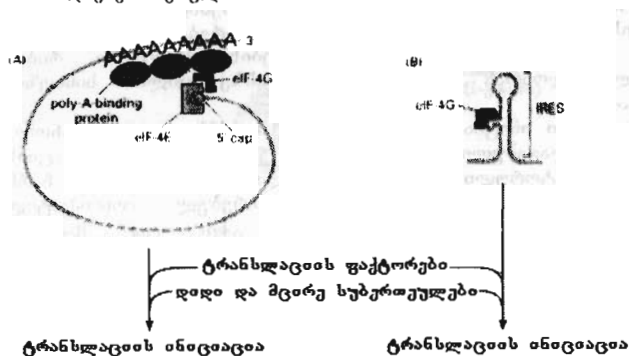


ეუკარიოტულ მ-რნმ-ებზე ტრანსლაციის ინიციაცია სამი განსხვავებული გზით შეიძლება განხორციელდეს:

-
- Diagram illustrating the translation process in a ribosome:
- Initiation:** The ribosome assembles on the mRNA. The small ribosomal subunit binds to the mRNA, and the large ribosomal subunit joins. The initiator tRNA (carrying Met) binds to the start codon (AUG) on the mRNA.
 - Elongation:** The ribosome moves along the mRNA, synthesizing the polypeptide chain. The tRNA carrying the growing chain (Met-Polypeptide) moves to the E site and is released. A new tRNA carrying an amino acid (Aminoacyl-tRNA) enters the A site and forms a peptide bond with the chain.
 - Termination:** The process ends when a stop codon (UAA, UAG, or UGA) is reached. The completed polypeptide chain is released from the tRNA.

მოდულიური ბიოლოგია - მანანა გორდეზიანი

ტრანსლაციის ინიციატორი შიდა AUG -კოდონებზე - ეუკარიოტებში ტრანსლაციის ინიციატორი ერთერთი გზა, ქეპ-სტრუქტურისა და მ-რნმ-ის ლიდერული თანმიმდევრობისგან დამოუკიდებლად, ე.წ. IRES - თანმიმდევრობების (internal ribosome entry site) უშუალო მონაწილეობით, ტრანსლაციურ ციკლში რობოსომის პირდაპირ ჩართვასთან არის დაკავშირებული.



სურ. ტრანსლაციის ინიციატორი შიდა AUG -კოდონებზე - ეუკარიოტებში ტრანსლაციის ინიციატორი ერთერთი გზა, ქეპ-სტრუქტურისა და მ-რნმ-ის ლიდერული თანმიმდევრობისგან დამოუკიდებლად, ე.წ. IRES - თანმიმდევრობების (internal ribosome entry site) უშუალო მონაწილეობით, ტრანსლაციურ ციკლში რობოსომის პირდაპირ ჩართვასთან არის დაკავშირებული.

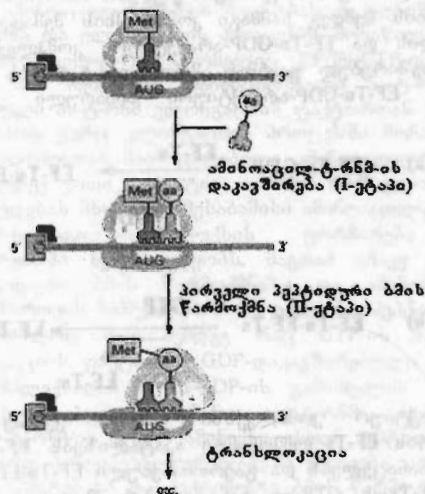
TIR-თანმიმდევრობების (translation initiation region) მონაწილეობით პროკარიოტების პოლიციტრონული მ-რნმ-ის შიდა AUG-კოდონებზე ტრანსლაციის ინიციატორი კლასიკური მოდელისგან განსხვავებით IRES-ით გაშუალებული ინიციატორი არაპოლიციტრონულ მ-რნმ-ზე მიმდინარეობს. ეუკარიოტების შიდა AUG-კოდონებზე ტრანსლაციის ინიციატორი ფიზიოლოგიური როლი მნიშვნელოვანია, ის ინიციატორის ძირითადი, ქეპ-დამოკიდებული, მექანიზმის გვერდის ავლით ზოგიერთი ღია ათელების ჩარჩოს ტრანსლირების შესაძლებლობას იძლევა. მაგ. ვირუსული ინფექციის დროს პიკონავირუსების პროტეინაზა უჯრედული eIFG ფაქტორის პოლიმეტილური ჯაჭვიდან eIF4E-ფაქტორის (ეუკარიოტების ძირითადი ქეპ-დამაკავშირებელი ცილა) დაკავშირების საიტის შემცველ N-დამბოლოებელ პეპტიდს მოკვეთს. ამასთან მოდიფიცირებული eIFG-ფაქტორის C-ბოლოზე eIF3 და eIF4A-ფაქტორების დაკავშირების საიტები შენარჩუნებულია. შედეგად უჯრედი მასპინძლის მ-რნმ-ის ქეპ-დამოკიდებული ტრანსლაციიდან ვირუსული მ-რნმ-ების ქეპ-დამოკიდებულ, ვირუსის IRES-თანმიმდევრობებით გაშუალებულ ტრანსლაციაზე გადართვა (თუმცა არასრული) ხდება.

AUG-გან განსხვავებული ინიციატორი კოდონები - ძეჟუმფორებისა და მწერების უჯრედებში ტრანსლაციის დაწყება კანონიკური AUG -კოდონისგან განსხვავებულ კოდონებზეც არის შესაძლებელი. მ-რნმ-ში ინიციატორული კოდონის აღტერნატივად ეველაზე ხშირად CUG - კოდონი გვევლინება, სასტარტო კოდონად AUC და ACG - კოდონების გამოყენება შედარებით იშვიათია. საფუარის უჯრედებში AUG-ს გარდა ნებისმიერი სხვა კოდონის მაინიცირებელ კოდონად შეცნობა არაუფექტურია. ზოგიერთ

მკვლევარულ ვირუსში პირველი ათვლის ჩარჩოთი სასტარტოდ AUC-კოდონი აითვლება, ამ დროს ტრანსლაციის ინიციაციის ეფექტურობა კანონიკური კოდონის ეფექტურობის 10%-ია (AUG-კოდონი AUC-კოდონის ქვევით არის განლაგებული). ვირუსების მიერ ერთსა და იმავე მატრიცაზე ტრანსლაციის ინიცირებისთვის როგორც კანონიკური, ისე აკანონიკური კოდონების გამოყენება სინთეზირებადი პოლიეპიტოპური ჯაჭვების თანაფარდობის ტრანსლაციის დონეზე მაკონტროლირებადი ერთერთი რეგულატორული მექანიზმია. აღნიშნული მექანიზმი სკანირების პროცესში რიბოსომას მეორე ინიციატორულ კოდონთან მიღწევისა და მასზე ცილის სინთეზის ინიცირების საშუალებას აძლევს.

ტრანსლაციის ელონგაცია - ცილის სინთეზის ელონგაციის ეტაპზე, მზარდი პოლიპეტიდური ჯაჭვის C-ბოლოზე, მოცემული მომენტისთვის რიბოსომის A-უბანში განლაგებული მ-რნმ-ის კოდონის შესაბამისი, ამინომჟავას ნაშთების თანმიმდევრული დამატება ხდება.

ცილის სინთეზის ელონგაციის ციკლი სამ ეტაპს მოიცავს:



ელონგაციის საწყის ეტაპზე ასოცირებული რიბოსომის P-უბანში მაინიცირებული აა-ტ-რნმ-ია განლაგებული, რომელიც ტრანსლაციის ამ ეტაპზე პეპტიდილ-ტ-რნმ-ის ანალოგის როლს ასრულებს. A-უბანი კი თავისუფალია და მზად არის მეორე ამინოაცილ-ტ-რნმ-ის დასაკავშირებლად.



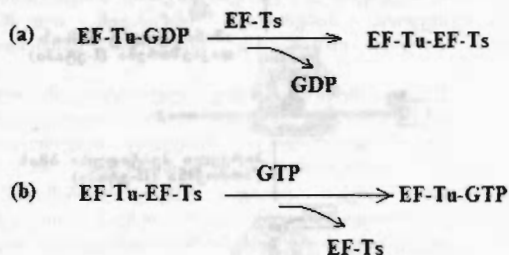
თავისუფალ A-უბანთან ამინოაცილ-ტ-რნმ-ს მხოლოდ ელონგაციის ფაქტორთან კომპლექსის სახით შეუძლია ურთიერთქმედება.

ელონგაციის ფაქტორები - ელონგაციის პირველი ეტაპის (ამინოაცილ-ტ-რნმ-ის დაკავშირება) განხორციელებაში EF-Tu-ელონგაციის ფაქტორი მონაწილეობს, რომელიც ამინოაცილ-ტ-რნმ-თან სამმაგ კომპლექსს წარმოქმნის. საეარაუდოდ სამმაგ კომპლექსში გაერთიანებისას ამინოაცილ-ტ-რნმ რიბოსომასთან დაკავშირებისთვის აუცილებელ კონფორმაციას იძენს. ტრანსლაციის ელონგაციის მთელი ციკლის განმავლობაში რიბოსომის

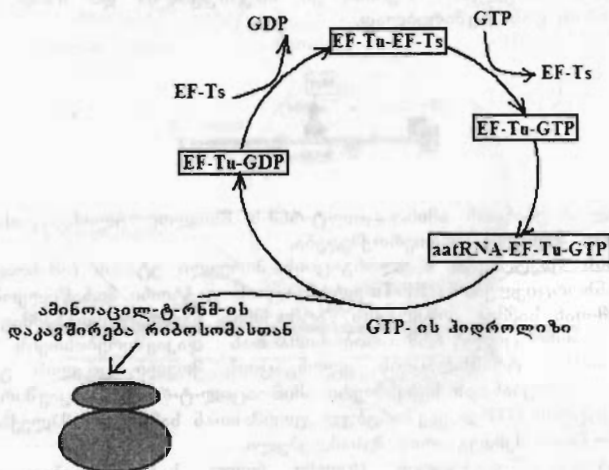
A-უბანთან ნებისმიერი ამინოაცილ-ტ-რნმ-ის დაკავშირება მხოლოდ ელონგაციის ფაქტორის GTP-დაკავშირებულ ფორმასთან სამმაგი კომპლექსის (აა-ტ-რნმ-EF-Tu-GTP) წარმოქმნის შემდეგ არის შესაძლებელი.

გაერთიანებული T-ფაქტორის (transfer factor) სახელწოდებით ელონგაციის ფაქტორი პირველად E.coli-დან გამოიყოფა. უჯრედში ფაქტორი EF-Tu-EF-Ts-კომპლექსის სახით არის წარმოდგენილი და ორი კომპონენტისგან - ტემპერატურის მიმართ არამდგრადი EF-Tu (Elongation Factor T-unstable) და ტემპერატურის მიმართ მდგრადი EF-Ts (Elongation Factor T-stable) კომპონენტისგან შედგება. EF-Tu-EF-Ts-კომპლექსში EF-Ts-კომპონენტის GTP-ით ჩანაცვლების შედეგად ელონგაციის ფაქტორის აქტიური ფორმა EF-Tu-GTP მიიღება, რომელიც შემდგომში ამინოაცილ-ტ-რნმ-თან აა-ტ-რნმ-EF-Tu-GTP-

სამმაგი კომპლექსის წარმოქმნით ურთიერთქმედებს. რიბოსომის A-უბანთან ამინოაცილ-ტრნმ-ის დაკავშირების შემდეგ სამმაგი კომპლექსის შემადგენლობაში შემაველი GTP პიდროლიზის განიცდის და EF-Tu-GDP-არააქტიური კომპლექსი მიიღება. ელონგაციის ფაქტორის GDP-დაკავშირებულ ფორმას ამინოაცილ-ტრნმ-ის დაკავშირების უნარი არა აქვს, რის გამოც EF-Tu-GDP-არააქტიური ბინარული კომპლექსი რიბოსომიდან გამოთავისუფლდება.



EF-Tu-GDP-არააქტიურ კომპლექსში GDP-ის კვლავ GTP-ით ჩანაცვლებას ელონგაციის ფაქტორის EF-Ts-კომპონენტი აკატალიზებს. EF-Ts-კომპონენტი EF-Tu-GDP კომპლექსში GDP-ს ჩანაცვლებას და გაერთიანებული EF-Tu-EF-Ts-ფაქტორი მიიღება (ა). შემდეგ ეტაპზე, EF-Ts-ის GTP-ით ჩანაცვლების შედეგად (ბ), კვლავ ელონგაციის ფაქტორის GTP-დაკავშირებული ფორმა წარმოქმნება, რომელიც ელონგაციის პროცესის ახალ ციკლში ჩაერთვება.



სურ. ელონგაციის ფაქტორის მონაწილეობით მიმდინარე რეაქციის ციკლი

EF-Tu-GTP-თან სამმაგი კომპლექსის წარმოქმნა ნებისმიერი ამინოაცილ-ტრნმ-ისთვის ელონგაციის პროცესში მონაწილეობის აუცილებელი წინაპირობაა. ტრნმ-ის CCA-აქცეპტორული ბოლო სამმაგი კომპლექსის ფორმირებაზე სერიოზულ გავლენას

ახდენს. კერძოდ, CCA-თანმიმდევრობის აღენინის სტრუქტურის ცვლილება აფერხებს ელონგაციის ფაქტორით ამინოაცილ-ტრნმ-ის შეცნობას და აღნიშნულ აა-ტრნმ-ს სამმაგ კომპლექსში გაერთიანებისა და ელონგაციის პროცესში მონაწილეობის საშუალებას არ აძლევს. ერთადერთი ამინოაცილ-ტრნმ, რომელიც EF-Tu-GTP-ელონგაციის ფაქტორის ბინარული კომპლექსით არ შეიცნობა, მაინიცირებელი აა-ტრნმ-ია. აღნიშნულიდან გამომდინარე მაინიცირებელი აა-ტრნმ ელონგაციის ფაქტორთან სამმაგ კომპლექსს ვერ წარმოქმნის და შესაბამისად ვერც ელონგაციის პროცესში მონაწილეობს. აღნიშნული გარემოება შიდა AUG-კოდონებთან მაინიცირებელი ამინოაცილ-ტრნმ-ის დაკავშირებას შეუძლებელს ხდის და კიდევ ერთი გარანტიაა იმისა, რომ ელონგაციის ეტაპზე AUG-კოდონებთან ურთიერთქმედებას მხოლოდ შესაბამისი ამინოაცილ-ტრნმ დაამყარებს.

აა-ტრნმ-EF-Tu-GTP-სამმაგი კომპლექსის ფორმირება ამინოაცილ-ტრნმ-ს რიბოსომასთან დაკავშირებაში ხელს უწყობს, მაგრამ ამავე დროს მაინიცირებელ გავლენას ახდენს პეპტიდური ბმის წარმოქმნაზე და ამინომჟავას სინთეზირებად პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში ჩართვის საშუალებას არ აძლევს. პეპტიდური ბმის წარმოქმნა შესაძლებელი ხდება მხოლოდ მას შემდეგ რაც GTP-ის პიდროლიზის შედეგად წარმოქმნილი ელონგაციის ფაქტორის GDP-დაკავშირებული ფორმა კომპლექსიდან გამოთავისუფლდება. კომპლექსიდან EF-Tu-GDP-ის გამოსვლის შედეგად ელონგაციის ფაქტორისგან გათავისუფლებული ამინოაცილ-ტრნმ რიბოსომის P-უბანში განლაგებული პეპტიდულ-ტრნმ-ის ბოლო ამინომჟავასთან პეპტიდური ბმის წარმოქმნით ურთიერთქმედებს და მზარდ პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში ერთდება. ამრიგად, რიბოსომასთან ამინოაცილ-ტრნმ-ის დაკავშირებასა და პეპტიდური ბმის წარმოქმნას შორის არსებობს გარკვეული შეყოვნება, რომლის დროსაც GTP-ის პიდროლიზი და წარმოქმნილი EF-Tu-GDP-ის კომპლექსიდან გამოთავისუფლება ხდება. აღნიშნული შეყოვნება ცილის სინთეზის მექანიზმში პაუზას წარმოშობს. წარმოქმნილი პაუზა შეცდომით დაკავშირებული აა-ტრნმ-ის შერჩევითი დისოცირებას საშუალებას იძლევა და სრლის ტრანსლაციის სიზუსტეს. პაუზის ხანგრძლივობა აა-ტრნმ- EF-Tu-GTP-სამმაგ კომპლექსში GTP-ის პიდროლიზის სინქარზე დაამოკიდებული.

აა-ტრნმ-EF-Tu-GTP სამმაგ კომპლექსში GTP-ის პიდროლიზს და არააქტიური EF-Tu-GDP-ის წარმოქმნას EF-Tu მისთვის დამახასიათებელი GTP-აზური აქტივობის მეშვეობით განახორციელებს. EF-Tu-ს GTP-აზური აქტივობის ხარისხს და შესაბამისად კომპლექსში GTP-ის პიდროლიზის სინქარეს კოდონ/ანტიკოდონი ურთიერთქმედების სიზუსტე განსაზღვრავს. კერძოდ:

1. სწორი კოდონ/ანტიკოდონი ურთიერთქმედების შემთხვევაში EF-Tu-ს GTP-აზური აქტივობა მაღალია. აქედან გამომდინარე GTP-ის პიდროლიზი, კომპლექსიდან არააქტიური EF-Tu-GDP-ის გამოთავისუფლება და პეპტიდური ბმის წარმოქმნა ძალიან სწრაფად ხდება. ანუ სწორი კოდონ/ანტიკოდონი ურთიერთქმედების შემთხვევაში ტრანსლაციის ელონგაციის მექანიზმში არსებული პაუზა ხანმოკლეა, რაც ცილის სინთეზის პროცესში შესაბამისი ამინომჟავას ჩართვისთვის ხელშემწყობი პირობაა.

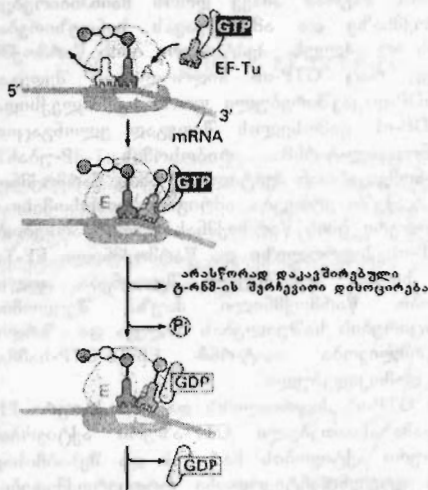
2. არასწორი კოდონ/ანტიკოდონი ურთიერთქმედების შემთხვევაში კი EF-Tu-ს GTP-აზური აქტივობა დაბალია. დაბალი GTP-აზური აქტივობის გამო GTP-ის სწრაფი პიდროლიზი და არააქტიური EF-Tu-GDP-ის კომპლექსიდან გამოთავისუფლება არ ხდება, შესაბამისად არც პეპტიდური ბმა წარმოიქმნება, როგორც ყოველივე ამის შედეგი - იზრდება ელონგაციის მექანიზმში არსებული პაუზის ხანგრძლივობა. ამრიგად, არასწორი კოდონ/ანტიკოდონი ურთიერთქმედების შემთხვევაში ტრანსლაციის ელონგაციის მექანიზმში ხანგრძლივი პაუზა ჩნდება, რაც თავის მხრივ შეცდომით დაკავშირებული აა-ტრნმ-ის შერჩევითი დისოცირების შესაძლებლობას იძლევა.

აღნიშნულიდან გამომდინარე EF-Tu-ს მაღალი GTP-აზური აქტივობა პეპტიდური ბმის წარმოქმნის და შესაბამისად ცილის სინთეზში ამინომჟავას ჩართვის აუცილებელი წინაპირობაა. EF-Tu-ს დაბალი GTP-აზური აქტივობა კი პირიქით, პეპტიდური ბმის

წარმოქმნის ინიზირებას იწვევს და კომპლექსიდან აა-ტ-რნმ-ის შერჩევითი დისოცირების ხელშეწყობას პირობებს ქმნის.

ტრანსლაციის სიზუსტის უზრუნველყოფი შემთავალწერილი მექანიზმი მარტივი სქემის სახით შეიძლება წარმოადგინოთ:

სწორი ურთიერთქმედება	კოდონი/ანტიკოდონი	არასწორი კოდონი/ანტიკოდონი ურთიერთქმედება
EF-Tu-ს მაღალი GTP-აზური აქტივობა		EF-Tu-ს დაბალი GTP-აზური აქტივობა
ხანმოკლე პაუზა		ხანგრძლივი პაუზა
პეპტიდური ბმის წარმოქმნა		პეპტიდური ბმის წარმოქმნის ინიზირება
ციკლის სინთეზში ამინომჟავას ჩართვა		აა-ტ-რნმ-ის შერჩევითი დისოცირება



EF-Tu ფაქტორი სპეციალურად აკონტროლებს პროცესს, რათა შეამოწმოს სწორია თუ არა ფუნქცია გაწვევით ტრანზიტის და მ-რნმ-ის შორის (კოდონი/ანტიკოდონი ურთიერთქმედება):

• EF-Tu GTP-თან კომპლექსში უკავშირდება ტრანზიტის და მ-რნმ-ის შორის (კოდონი/ანტიკოდონი ურთიერთქმედება):

• EF-Tu-ს აქვს დამახასიათებელი GTP-აზური აქტივობა

• EF-Tu GDP-თან კომპლექსში არ უკავშირდება ტრანზიტს

• EF-Tu-ს GTP-აზური აქტივობა დაბალია, როცა ტრანზიტის და მ-რნმ-ის ფუნქცია გაწვევით არასწორია (არასწორი კოდონი/ანტიკოდონი ურთიერთქმედება)

• EF-Tu-ს GTP-აზური აქტივობა მაღალია, როცა ტრანზიტის და მ-რნმ-ის ფუნქცია გაწვევით სწორია (სწორი კოდონი/ანტიკოდონი ურთიერთქმედება)

სურ. ელონგაციის ფაქტორის მონაწილეობა კოდონი/ანტიკოდონი ურთიერთქმედების კორექციის მექანიზმში

ტრანსლაცია ელონგაციის ციკლის ბოლო ეტაპია. ტრანსლაციის ეტაპზე რიბოსომაში სამი გადაინაცვლება ხდება - 1. პეპტიდილ-ტრანზიტ-რნმ-ის A-უბანიდან P-უბანში გადაინაცვლებს, 2. დეაქტილირებული ტრანზიტ-რნმ-ის E-უბანიდან გადადის, 3. მ-რნმ ერთი კოდონით გადაადგილდება. ტრანსლაციის ეტაპის ინდუქციონებს ელონგაციის ფაქტორი-EF-G ახდენს. პროცესში ფაქტორის GTP-დაკავშირებული ფორმა (EF-G-GTP) მონაწილეობს. EF-G-GTP-კომპლექსი რიბოსომას პეპტიდური ბმის წარმოქმნის შემდეგ, ელონგაციის ციკლის იმ ეტაპზე უკავშირდება, როდესაც პეპტიდილ-ტრანზიტ-რნმ-ის A-უბანშია განლაგებული P-უბანი კი დეაქტილირებული ტრანზიტ-რნმ-ით არის დაკავებული. ტრანსლაცია ერთი მოლეკულა GTP-ის მიდროლიზის მოითხოვს. ტრანსლაციის პროცესის დასრულების შემდეგ EF-G-ფაქტორი ელონგაციის კომპლექსიდან EF-G-GDP-არააქტიური ფორმით გამოთავისუფლდება.

EF-G-ფაქტორის პოლიპეპტიდური ჯაჭვის IV დომენის სივრცითი სტრუქტურა ისეთია, რომ ის აა-ტ-რნმ-EF-Tu-GTP-კომპლექსის სტრუქტურის იმიტაციას ქმნის. ამასთან EF-G-ის პოლიპეპტიდური ჯაჭვის შესაბამისი უბნის სტრუქტურა ელონგაციის ფაქტორთან დაკავშირებული ტრანზიტ-რნმ-ის ანტიკოდონის მარჯვენის ფორმას წააგავს. აღნიშნული სტრუქტურული მსგავსების საფუძველზე გამოთქმულია მოსაზრება,

რომლის მიხედვით ტრანსლოკაციის ზოგიერთ ეტაპზე EF-G-ფაქტორი რიბოსომის A-უბანში ამინოაცილ-ტ-რნმ-ის დაკავშირების საიტს იკავებს.

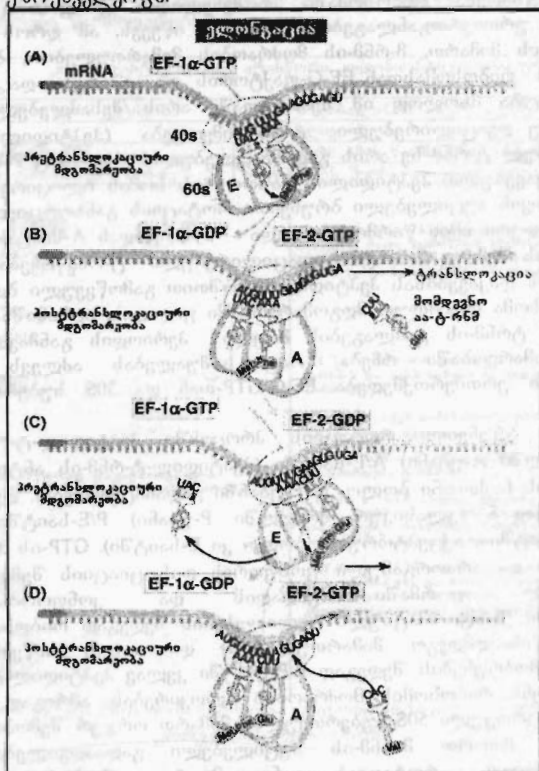
ტრანსლოკაციის საწყის ეტაპზე პრეტრანსლოკაციურ რიბოსომასთან EF-G-ფაქტორის დაკავშირება რიბოსომაში მნიშვნელოვან კონფორმაციულ ძვრებს და სუბერთეულების ურთიერთგანლაგების შეცვლას იწვევს. ამ დროს 30S სუბერთეული 50S სუბერთეულის მიმართ, მ-რნმ-ის მოძრაობის მიმართულებით, ბრუნვით როტაციას განახორციელებს. რიბოსომასთან EF-G-ფაქტორის დაკავშირება და 30S სუბერთეულის ბრუნვითი მოძრაობა მხოლოდ იმ შემთხვევაში არის შესაძლებელი, თუკი P-საიტში თავისუფალი, ანუ დეაცილირებული ტ-რნმ იმყოფება (პეპტიდილის ნაშთი უკვე A-უბანში განლაგებულ ტ-რნმ-ზე არის გადაანაცვლებული). როდესაც P-საიტი პეპტიდილ-ტ-რნმ-ით არის დაკავებული, პეპტიდილის ნაშთი რიბოსომის ბლოკირებას იწვევს და მას ტრანსლოკაციისთვის აუცილებელი ბრუნვითი როტაციის განხორციელების საშუალებას არ აძლევს. პეპტიდური ბმის წარმოქმნისა და P-საიტიდან A-საიტში პეპტიდილ-ტ-რნმ-ის გადაანაცვლების შემდეგ P-საიტში დეაცილირებული ტ-რნმ რჩება. დეაცილირებული ტ-რნმ-ით P-საიტის დაკავებისას პეპტიდილის ნაშთით გამოწვეული ბლოკირების ეფექტი იხსნება და რიბოსომა ლაბილურ მდგომარეობაში გადადის. აღსანიშნავია, რომ P-საიტში დეაცილირებული ტრნმ-ის განლაგების მიუხედავად პერიოდის განმავლობაში რიბოსომა ლაბილურ მდგომარეობაში რჩება, რაც საშუალებას აძლევს მას დაამყაროს მაღალსპექტროფორული ურთიერთქმედება EF-G-GTP-თან და 30S სუბერთეულის როტაცია განახორციელოს.

რიბოსომის ბრუნვითი როტაციის პროცესში პეპტიდილ-ტ-რნმ A/A-საიტიდან (კლასიკურ მოდელში A-უბანი) A/P-საიტში (პეპტიდილ-ტ-რნმ-ის ანტიკოდონი A-საიტში რჩება, პეპტიდილის ნაშთიანი ბოლო კი P-უბანში გადაანაცვლდება). დეაცილირებული ტ-რნმ კი P/P-საიტიდან (კლასიკურ მოდელში P-უბანი) P/E-საიტში გადაანაცვლდება (ანტიკოდონი P-საიტშია, აქვეპატორული ბოლო კი E-საიტში). GTP-ის ჰიდროლიზის (EF-G-GTP → EF-G-GDP) და არაორგანული ფოსფორის დისოციაციის შემდეგ EF-G-ფაქტორი GDP-დაკავშირებულ ფორმაში გადადის და კონფორმაციას იცვლის. განხორციელებული კონფორმაციული ცვლილებების შედეგად რიბოსომა ისევ ბრუნავს (ახლა უკვე საწინააღმდეგო მიმართულებით) და თავის საწყის მდგომარეობას უბრუნდება. ამ შემობრუნების შედეგად P/P-საიტში კვლავ პეპტიდილ-ტ-რნმ აღმოჩნდება და კვლავ მოახდენს რიბოსომის მოძრაობის ბლოკირებას. ამრიგად, ტრანსლოკაციის პროცესში 30S-სუბერთეული 50S-სუბერთეულის მიმართ ორჯერ შემობრუნდება. ამ დროს 30S-სუბერთეულის მიმართ მ-რნმ-ის აუცილებელი გადაადგილება შესაძლებელია პირველი (ბრუნვითი როტაცია) ან მეორე (სუბერთეულების წყვეული ურთიერთგანლაგების აღდგენა) კონფორმაციული ცვლილებების შედეგი იყოს ან ორივესი ერთად.

ეუკარიოტებში ელონგაციის ორი ფაქტორია - eEF1 (eEF1A, eEF1B) და eEF2. აქტორები eEF1-ფაქტორი განსხვავებული ზომის მქონე რამდენიმე პოლიპეპტიდურ ჯაჭვს შეიცავს. ელონგაციის ფაქტორ-eEF1A-ს უჯრედები დიდი რაოდენობით შეიცავენ. eEF1A ბაქტერიული EF-Tu-ს ფუნქციური ანალოგია. ისევე, როგორც პროკარიოტების ელონგაციის EF-Tu-ფაქტორი, ეუკარიოტული eEF1A-ფაქტორი GTP-თან და ამინოაცილ-ტ-რნმ-თან სამმაგ კომპლექსს წარმოქმნის და ამით რიბოსომის A-უბანში ამინოაცილ-ტ-რნმ-ის შესვლას უზრუნველყოფს.

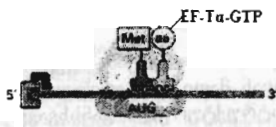
ამინომავური შედგენილობის მიხედვით ეუკარიოტული eEF1B და eEF2 - ფაქტორები ძლიერ განსხვავდებიან მათი ბაქტერიული ანალოგებისგან - eEF1B (EF-Ts) და EF2 (EF-G). თუმცა, არსებული სტრუქტურული განსხვავების მიუხედავად, ტრანსლოკაციის ელონგაციის პროცესში ეუკარიოტების eEF1B და eEF2 იგივე ფუნქციებს ასრულებენ, რასაც პროკარიოტული EF-Ts და EF-G ფაქტორები. eEF1B-ფაქტორი, ისევე, როგორც მისი პროკარიოტული ანალოგი- EF-Ts, eEF1A-GDP-კომპლექსს GDP-ის GTP-ით

ჩანაცვლებას აკატალიზებს. eEF2-ფაქტორი კი EF-G-ს მსგავსად, პეპტიდილ-ტრანზ-
რიბოსომის P-უბანში ტრანსლოკაციას და დეაცილირებული ტრანზ-
გადანაცვლებას უზრუნველყოფს.



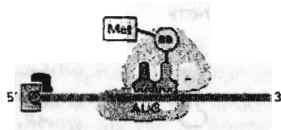
სურ. ელონგაციის ფაქტორები და ტრანსლაციის ელონგაცია ეუკარიოტებში

ელონგაციის ეტაპები - ტრანსლაციის პროცესის ელონგაციის ეტაპი მეორე
ამინოცილ-ტრანზ-EF-Tu-GTP-სამმაგი კომპლექსის რიბოსომის A-უბანთან
ურთიერთქმედებით იწყება (I ეტაპი-კოდონის შეცნობა).



სამმაგი კომპლექსის GTP-ის ჰიდროლიზისა და კომპლექსიდან EF-Tu-GDP-ის
გამოთავისუფლების შემდეგ მაინიცირებული ფორმილმეთიონილ-ტრანზ-
ჯგუფსა და A-უბანში განლაგებული ამინოაცილ-ტრანზ- NH_2 -ჯგუფს შორის პირველი

აპექტიდური ბმა წარმოიქმნება (II ეტაპი-ტრანსაპექტიდაცია). წარმოქმნილი დიპექტიდი საწყის ეტაპზე A-უბანში განლაგებულ ტ-რნმ-თან (დიპექტიდილ-ტ-რნმ) არის დაკავშირებული, P-უბანში კი დეაცილირებული მაინიცირებული ტ-რნმ რჩება. შემდეგ ეტაპზე დიპექტიდილ-ტ-რნმ A-უბნიდან P-უბანში, დეაცილირებული მაინიცირებული ტ-რნმ კი E-უბანში გადაინაცვლებს, მ-რნ ტრანსლაციის მიმართულებით ერთი კოდონით გადაადგილდება (III ეტაპი-ტრანსლაცია). ტრანსლოკაციის ეტაპი ელონგაციის ფაქტორ-EF-G-ს მონაწილეობით მიმდინარეობს.

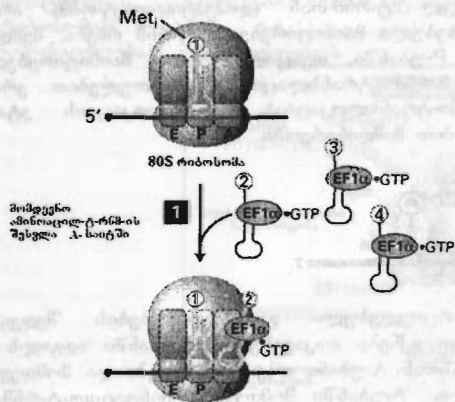


ტრანსლოკაციის ეტაპზე განხორციელებული გადაადგილებების შედეგად რიბოსომის P-უბანი დიპექტიდილ-ტ-რნმ-ით იქნება დაკავებული, A-უბანში ადგილს მ-რნმ-ის მომდევნო კოდონი დაიკავებს, ამასთან A-უბანი თავისუფალდება და მომდევნო ამინოაცილ-ტ-რნმ-ის დაკავშირება შეუძლია. A-უბანში მომდევნო ამინოაცილ-ტ-რნმ-ის შესვლამდე E-უბანში განლაგებული დეაცილირებული მაინიცირებული ტ-რნმ კომპლექსიდან გამოთავისუფლდება. აღწერილი ციკლი ტრანსლაციის ელონგაციის პროცესში მრავალჯერ მეორდება.

ტრანსლაციის კლასიკური მოდელის მიხედვით, რომელიც რიბოსომაზე ტ-რნმ-ის დაკავშირების სამი უბნის არსებობას ითვალისწინებს, ელონგაციის ნებისმიერ სტადიაზე რიბოსომასთან ტ-რნმ-ის მხოლოდ ორი მოლექულა ერთიერთქმედებს - ტრანსლოკაციამდე ტ-რნმ-ებით დაკავებულია რიბოსომის A- და P-უბნები, ტრანსლოკაციის შემდეგ კი P-და E-უბნები. რიბოსომის A- და E-უბნებს შორის ალოსტერული ერთიერთქმედება არსებობს, რაც ამ უბნებთან ტ-რნმ-ების ერთიერთქმედების უარყოფით კოოპერატიულ ეფექტში გამოიხატება. აღნიშნულიდან გამომდინარე დროის მოცემულ მომენტში რიბოსომის მხოლოდ A- ან E-უბანი შეიძლება იყოს დაკავებული ტ-რნმ-ის მოლექულით, ანუ ტ-რნმ-ები რიბოსომის A- და E-უბნებში ერთდროულად არასდროს არ არის განლაგებული.

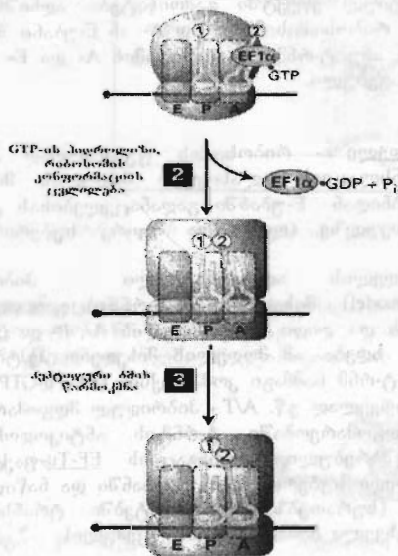
ჰიბრიდული მდგომარეობების მოდელი - რიბოსომის ფუნქციურად აქტიური უბნების აღწერისას განხილული ტრანსლაციის კლასიკური მოდელის მიხედვით, რიბოსომის A-უბნიდან P-უბანში და P-უბნიდან E-უბანში გადაინაცვლებისას ტ-რნმ-ის მოლექულა რიბოსომის ორივე სუბერთეულზე (დიდი და მცირე სუბერთეულები) ერთდროულად გადაადგილდება.

ტრანსლაციის კლასიკური მოდელის ალტერნატიული - ჰიბრიდული მდგომარეობების მოდელის (hybrid states model) მიხედვით კი ტ-რნმ-ის გადაადგილება 30S სუბერთეულის A- და P-უბნებს შორის და დიდი სუბერთეულის A-, P- და E-უბნებს შორის ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად ხდება. ამ მოდელის მიხედვით აპექტიდილ-ტ-რნმ-რიბოსომულ კომპლექსში ამინოაცილ-ტ-რნმ სამაგია კომპლექსის (EF-Tu-GTP- ტ-რნმ) სახით ხდება და რიბოსომასთან თავდაპირველად ე.წ. A/T - ჰიბრიდულ მდგომარეობაში ერთიერთქმედებს. ასეთ ჰიბრიდულ მდგომარეობაში ტ-რნმ-ის ანტიკოდონი 30S სუბერთეულის A-უბანთან არის დაკავშირებული, ელონგაციის EF-Tu-ფაქტორთან კომპლექსში მყოფი მისი CCA-ბოლო კი, დიდი სუბერთეულის T-უბანში და ნაწილობრივ მცირე სუბერთეულზეა განლაგებული. (სურათებზე ეუქარიოტებში ტრანსლაციის ელონგაციის ციკლის იგივე ეტაპების ამსახველი მასალა არის მოცემული)



სურ. ტრანსლაციის ელონგაცია ეუკარიოტებში I ეტაპი - მაინიცირებელი მეთიონილ-ტრანზ-რიბოსომის P-უბანშია განლაგებული. A-უბანი კი თავისუფალია და მეორე ამინოცილ-ტრანზ-მის დასაღებად მზად არის. A-უბანში განლაგებული ტრანზ-მის შესაბამისი ანტიკოდონის მეორე ამინოცილ-ტრანზ (2) EF1α-ელონგაციის ფაქტორის GTP-დაკავშირებულ ფორმასთან (EF1α-GTP) აა-ტრანზ EF1α-GTP-სამშაგ კომპლექსის წარმოქმნის და რიბოსომის თავდაპირველად A/T პიბრიდულ მდგომარეობაში უკავშირდება.

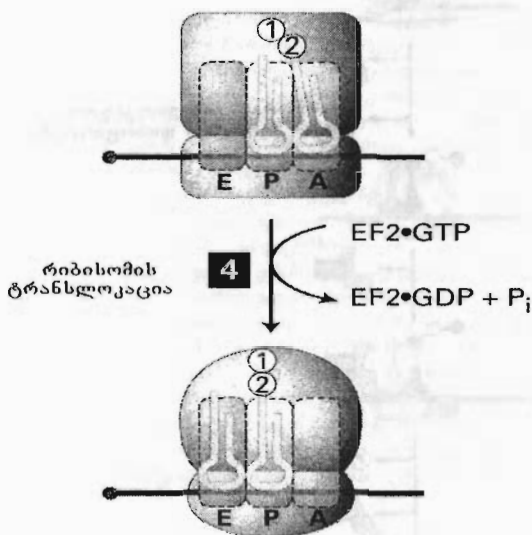
GTP-ის პიდროლიზის ($GTP \rightarrow GDP$) შემდეგ კომპლექსიდან EF-Tu ფაქტორის გამოთავისუფლების შედეგად შესაძლებელი ხდება დიდი სუბერთეულის A-უბანში ამინოცილ-ტრანზ-მის CCA-ბოლოს გადანაცვლება და ამინომჟავებს შორის პეპტიდური ბმის წარმოქმნა. ამ გადანაცვლების შედეგად ყალიბდება A/A-მდგომარეობა (ამინოცილ-ტრანზ A/T პიბრიდული მდგომარეობიდან A/A მდგომარეობაში გადადის), რომელიც კლასიკურ მოდელში A-უბანთან ამინოცილ-ტრანზ-მის ურთიერთქმედების ექვივალენტურია. ამ ეტაპზე ამინომჟავებს შორის პეპტიდური ბმა ყალიბდება.



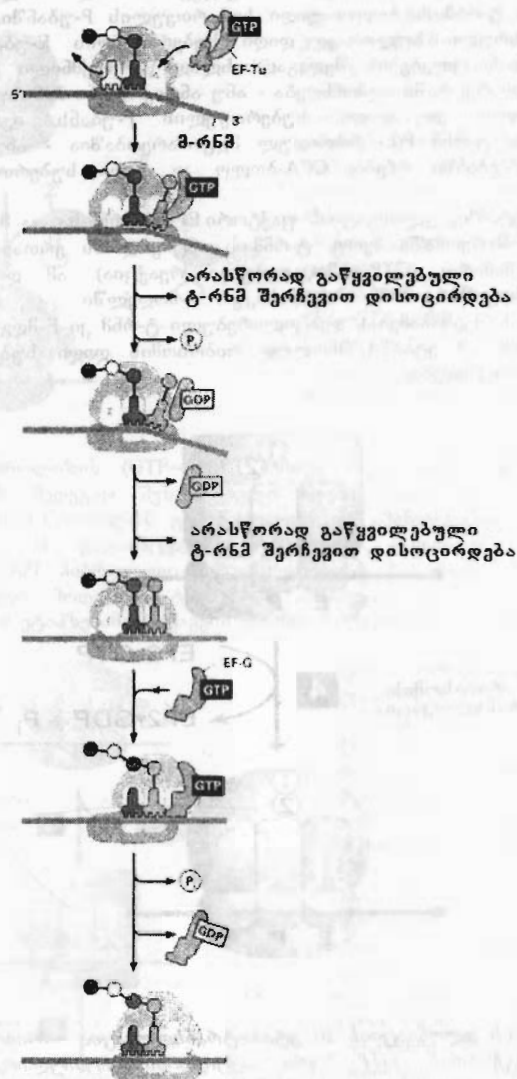
სურ. ტრანსლაციის ელონგაცია ეუკარიოტებში II ეტაპი - სამშაგი კომპლექსის შემადგენლობაში შემავალი GTP-ის პიდროლიზის შედეგად წარმოქმნილი ელონგაციის ფაქტორის GDP-დაკავშირებული ფორმა ტოვებს რიბოსომას. EF1α-GDP-არააქტიური კომპლექსის გამოთავისუფლების შედეგად რიბოსომაში კონფორმაციული ცვლილებები ვითარდება და ამინოცილ-ტრანზ (2) A/T პიბრიდული მდგომარეობიდან A/A მდგომარეობაში გადადის. ამ დროს მაინიცირებელ მეთიონილ-ტრანზ-მის კარბოქსილის ჯგუფსა და მეორე ამინომჟავას NH₂-ჯგუფს შორის პეპტიდური ბმა წარმოიქმნება. წარმოქმნილი დიპეპტიდი ამ ეტაპზე A-უბანში განლაგებულ ტრანზ-თან არის დაკავშირებული. P-უბანში კი დეაკტილირებული მაინიცირებელი ტრანზ-მა დარჩენილი.

პეპტიდური ბმის წარმოქმნის შემდეგ, მზარდ პოლიპეპტიდურ ჯაჭვთან დაკავშირებული ტ-რნმ-ის ბოლო დიდი სუბერთეულის P-უბანში, დეაცილირებული ტ-რნმ-ის აქცეპტორული ბოლო კი დიდი სუბერთეულის E-უბანში გადანაცვლდება. აღნიშნული გადანაცვლებების შედეგად ახლად წარმოქმნილი პეპტიდილ-ტ-რნმ A/P-პიბრიდულ მდგომარეობაში აღმოჩნდება - ანუ ანტიკოდონი 30S სუბერთეულის A-უბანში რჩება, CCA-ბოლო კი დიდი სუბერთეულის P-უბანს იკავებს. ამავე დროს დეაცილირებული ტ-რნმ P/E- პიბრიდულ მდგომარეობაშია - ანუ ანტიკოდონი მცირე სუბერთეულის P-უბანში რჩება, CCA-ბოლო კი დიდი სუბერთეულის E - უბანშია განლაგებული.

შემდგომ ეტაპზე, ელონგაციის ფაქტორი EF-G მ-რნმ-სა და მასთან დაკავშირებულ, პიბრიდულ მდგომარეობაში მყოფ, ტ-რნმ-ის ანტიკოდონს ერთად გადაანაცვლებს 30S სუბერთეულის მიმართ (GTP-დამოკიდებული რეაქცია). ამ დროს პეპტიდილ-ტ-რნმ გადადის P/P-მდგომარეობაში (კლასიკურ მოდელში - P-უბანთან ტ-რნმ-ის ურთიერთქმედებას შეესაბამება), დეაცილირებული ტ-რნმ კი E-მდგომარეობაში იმყოფება და ტრანსლაციის ამ ეტაპზე მხოლოდ რიბოსომის დიდი სუბერთეულის E-უბანთან შეუძლია ურთიერთქმედება.

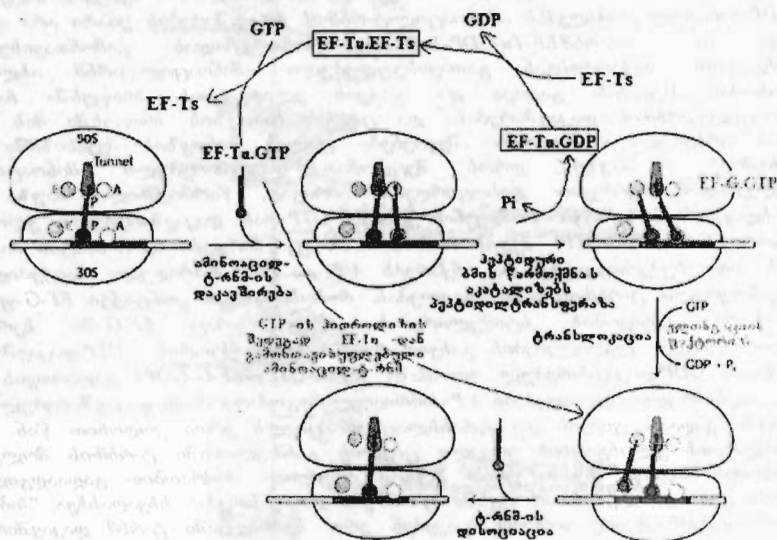


სურ. ტრანსლაციის ელონგაციის III ეტაპი-ტრანსლოკაცია - რიბოსომასთან კონტაქტი ელონგაციის ფაქტორის GTP-აზოკრი აქტივობის სციმულირებას იწვევს, რაც სერიოზული კონფორმაციული გარდაქმნებისა და ფაქტორის GTP-დაკავშირებული ფორმიდან GDP-დაკავშირებულ ფორმაზე გადართვის მიზეზი ხდება. აღნიშნული ცვლილებები A/P-პიბრიდულ მდგომარეობაში დაკავშირებულ პეპტიდილ-ტ-რნმ-ს P-საიტში, დეაცილირებულ ტ-რნმ-ს E-საიტში გადაანაცვლებს და ტრანსლაციურ ციკლს ერთი კოდონით წინ წახვევს.

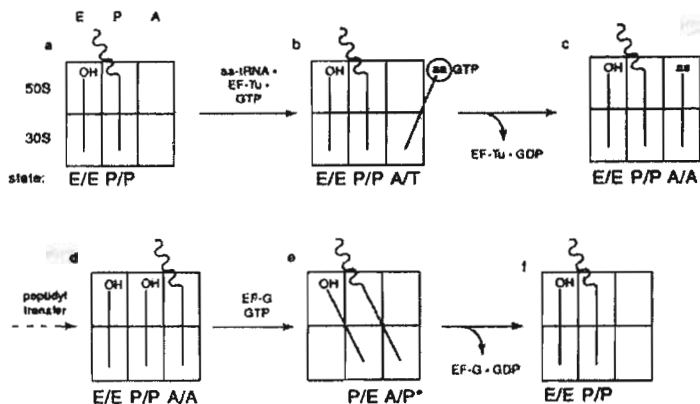


სურ. ტრანსლაციური ციკლის დეტალური სურათი (ელონგაცია). წარმოდგენილ დეტალურ სქემაზე ტრანსლაციის ისეთი სპეციალური მახასიათებლებიც არის ნაჩვენები-როგორიცაა ტრანსლაციური ციკლში ელონგაციის ფაქტორების მონაწილეობა და მექანიზმი. რომლითაც ტრანსლაციის სიზუსტე არის გაუმჯობესებული. საწყის ეტაპზე EF-Tu - GTP ბინარულ კომპლექსთან მტკიცედ დაკავშირებული ამინოცილ ტ-რნმ-ის მოდელეულა სწრაფად, მცირე ხნით ეკავშირდება რიბოსომის მცირე

სებერთეულის A -საიჯში განლაგებულ კოდონს. ამ ეტაპზე ტრნმ რიბოსომაზე დაკავშირების A - T -პობრივულ საიტს იკავებს. კოდონ-ანტიკოდონის გაწყველება წარმოადგენს $EF-Tu$ -ის GTP -ის ჰიდროლიზის შექანიზმს, ჰიდროლიზის შედეგად მიღებულ $EF-Tu-GDP$ -პიხარულ კომპლექსს ამინოაცილ-ტრნმ-ის დაკავშირების უნარი არა აქვს, რის გამოც ის ანტრნმ- $EF-Tu-GDP$ -საშმაგი კომპლექსიდან გამონთავისუფლდება. ელონგაციის ფაქტორისგან გათავისუფლებული ამინოაცილ-ტრნმ ახლა უკვე რიბოსომის A -უბანში გადავა და ჯაჭვის ელონგაციის პროცესში ჩაერთვება. ამინოაცილ-ტრნმ-ის დაკავშირებასა და ცილის სინთეზის პროცესში არა წარუვას შორის არსებული გარკვეული შეყოვნება ცილის სინთეზის შექანიზმში პაუზას წარმოშობს. ჯაჭვის დროს შეცდომით დაკავშირებული ამინოაცილ-ტრნმ კომპლექსიდან შეიწყით დისოცირდება. ამრიგად, წარმოქმნილი პაუზა ზრდის ტრანსლაციის სიზუსტეს. მომდევნო ეტაპზე GTP -თან დაკავშირებული ელონგაციის ფაქტორი- $EF-G$ ($EF-G-GTP$) შედის რიბოსომაში, უკავშირდება იქ A -საიტის მახლობელ უბანს დიდ სებერთეულზე და აჩქარებს A/P და P/E პობრივულ საიტებიდან ორი დაკავშირებული ტრნმ-ის გადაადგილებას. რიბოსომასთან კონტაქტი $EF-G$ -ფაქტორის GTP -ს ხერხი აქტიუობის სტიმულირებას იწვევს, რაც $EF-G$ -ში სერიოზული კონფორმაციული ცვლილებების გახიზარებისა და ფაქტორის GTP -დაკავშირებული ფორმიდან GDP -დაკავშირებულ ფორმაზე ($EF-G-GTP \rightarrow EF-G-GDP$) გადართვის მიზეზი ხდება. აღნიშნული ცვლილებები A/P -პობრივულ მდგომარეობაში დაკავშირებულ ტრნმ-ს P -საიტში გადაახვევლებს და ტრანსლაციურ ციკლს ერთი კოდონით წინ წახვევს. ტრანსლაციის ელონგაციის ყოველი ციკლის განმავლობაში ტრნმ-ის მოლეკულები რიბოსომის შიგნით ზედიზედ ხელსი ბრუნებით მოძრაობით გადაადგილდებიან. აქვარი გადაადგილების პროცესში ტრნმ-ები დაკავშირების სხვადასხვა "პობრივულ" მდგომარეობებს მცირე დროით იკავენ. ერთ შემთხვევაში ტრნმ დაკავშირებული ერთდროულად A -საიტთან მცირე სებერთეულზე და P -საიტთან დიდ სებერთეულზე, სხვა შემთხვევაში ტრნმ ისევ ერთდროულად მცირე სებერთეულის P -საიტთან და დიდ სებერთეულის E -საიტთან არის დაკავშირებული. თელოან, რომ ერთი ციკლის განმავლობაში ტრნმ-ის მოლეკულის ექვსი განსხვავებული საიტის დაკავება შეუძლია: ინიციაციის საიტზე (ე.წ. A - T -პობრივული მდგომარეობა), A - A -საიტზე, A/P -პობრივული მდგომარეობა, P - P -საიტზე, P/E -პობრივული მდგომარეობა და E -საიტზე. ფიქრობენ, რომ აღნიშნული პოზიციების ($A \rightarrow A \rightarrow A/P \rightarrow P/P \rightarrow P/E \rightarrow E$) გასაყვლად ეწევა ტრნმ. დოკალიზაციის ადგილის ყოველი შეცვლისას, საკუთარი გრძელი ღერძის გარშემო ბრუნავს. ყოველი პეპტიდური ბმის ფორმირებისას ელონგაციის ორივე ფაქტორის - $EF-Tu$ და $EF-G$ - მოლეკულები კომპლექსიდან არააქტიური GDP -დაკავშირებული ფორმით ($EF-Tu-GDP$ და $EF-G-GDP$) გამონთავისუფლდება. ტრანსლაციურ ციკლში ამ ცილების ხელახალი გამოყენებისთვის კომპლექსში GDP -ის GTP -ით სარჩვევება უნდა მოხდეს.



სურ. ცილის სინთეზის ელონგაციის ციკლი: ამინოაცილ-ტრნმ-ის დაკავშირება, პეპტიდური ბმის წარმოქმნა და ტრანსლოკაცია. პეპტიდური ბმის წარმოქმნის შემდეგ EF-G-GTP კომპლექსი რიბოსომის 30S სუბერთეულის ბრუნვით როტაციას განახორციელებს. ამ დროს მცირე სუბერთეული 50S სუბერთეულის მიმართ საათის ისრის საწინააღმდეგო მიმართულებით შემობრუნდება. ტრანსლოკაციის პირველ ეტაპზე - A-საიტში განლაგებული ამინოაცილ-ტრნმ-ის პეპტიდილის ნაწილი 50S სუბერთეულის P-უბანში გადადის და A/P პიბრდიული მდგომარეობა ფორმირდება. P-საიტში განლაგებული დეაკილირებული ტრნმ კი E/P პიბრდიულ მდგომარეობაში აღმოჩნდება. შემდგომ ეტაპზე 30S სუბერთეული თავის ძველ პოზიციას ებრუნდება, ამ ეტაპის განხორციელება GTP-ის აუკილეველ პიდროლის მითხივს. 30S სუბერთეულის თავდაპირველ პოზიციაში დაბრუნების შედეგად პეპტიდილ-ტრნმ P/P-საიტში, დეაკილირებული ტრნმ კი E-საიტში აღმოჩნდება. აღწერილი გადაადგილებების პროცესში რიბოსომის A-საიტში ტრნმ-ის მოძვეწო კოდონი განლაგდება.



სურ. ელონგაციის სქემა ტრანსლაციის ჰიბრიდული მდგომარეობების მოდელის (hybrid states model) მიხედვით - სურათზე 70S რიბოსომა სქემატურად - ოთხკუთხედების სახით არის წარმოდგენილი და გაყოფილია 30S და 50S სუბერთეულებად, ყოველ მათგანზე ნასვერება A, P და E საიტების განლაგება. ევრტიკალური ხაზებით ტ-რნმ-ები არის აღნიშნული. მ-რნმ სურათზე ნასვერები არ არის. ა) - P/P-საიტი პეპტიდილ-ტ-რნმ-ით არის დაკავებული, დეაკტილირებული ტ-რნმ E/E-მდგომარეობაშია, რიბოსომის A- უბანი თავისუფალია და მზად არის მომდევნო ამინოაცილ-ტ-რნმ-ის მისაღებად; ბ) - აა-ტ-რნმ EF-Tu-GTP - სამშაგი კომპლექსი რიბოსომასთან ურთიერთქმედებს და A/T-ჰიბრიდულ მდგომარეობას იკავებს; ც) - GTP-ის ჰიდროლიზისა და სამშაგი კომპლექსიდან EF-Tu-GDP-ის გამოთავისუფლების შემდეგ თავისუფალი აა-ტ-რნმ A/T-ჰიბრიდული მდგომარეობიდან A/A-მდგომარეობაში გადადის. ამ ეტაპზე პეპტიდური ბმა წარმოიქმნება; დ) - პეპტიდური ბმის ფორმირების შემდეგ პეპტიდილის ნაწილი A/A მდგომარეობაში განლაგებულ ტ-რნმ-ზე გადაინაცვლებს. ამ გადაინაცვლების შედეგად პეპტიდილ-ტ-რნმ A/A მდგომარეობაში აღმოჩნდება. P/P მდგომარეობაში კი დეაკტილირებული ტ-რნმ დარჩება; E/E-მდგომარეობაში განლაგებული, ელონგაციის წინა ციკლიდან შემორჩენილი, დეაკტილირებული ტ-რნმ რიბოსომიდან გამოთავისუფლდება; ე) - რიბოსომასთან EF-G-GTP-ის დაკავშირება ბრუნვით როტაციას იწვევს - 50S-სუბერთეულის მიმართ 30S-სუბერთეულის შემობრუნების შედეგად პეპტიდილ-ტ-რნმ A/A-მდგომარეობიდან A/P-ჰიბრიდულ მდგომარეობაში, დეაკტილირებული ტ-რნმ კი P/P-მდგომარეობიდან P/E-ჰიბრიდულ მდგომარეობაში გადადის; ე) - EF-G-GTP-კომპლექსში GTP-ის ჰიდროლიზისა და რიბოსომიდან EF-G-GDP-ის გამოთავისუფლების შემდეგ 30S-სუბერთეული ახლა უკვე საწინააღმდეგო მიმართულებით ბრუნავს და 50S-სუბერთეულის მიმართ თავის სეველ განლაგებას უბრუნდება. 30S-სუბერთეულის მეორე ბრუნვითი მოძრაობის შედეგად A-უბანი თავისუფლდება, პეპტიდილ-ტ-რნმ კვლავ P/P-საიტში, დეაკტილირებული ტ-რნმ კი E/E მდგომარეობაში აღმოჩნდება. და რიბოსომა ელონგაციის ახალ ციკლში ჩაერთოება.

პიბრიდული მდგომარეობების მოდელის მიხედვით:

1. ტრანსლაციის პროცესში ტრნმ გადაადგილდება, მზარდი პეპტიდის პეპტიდილური ნაწილი კი რიბოსომაზე სტაციონალურ მდგომარეობაში რჩება.
2. ტრნმ-ის ტრანსლოკაცია ორ სტადიად მიმდინარეობს: ა) პირველ ეტაპზე ორივე ტრნმ-ის მოლეკულა დიდი სუბერთეულის მიმართ მოძრაობს, b) მეორე ეტაპზე კი ტრნმ-ის ორივე მოლეკულა, მათთან დაკავშირებულ მრნმ-თან ერთად, რიბოსომის 30S სუბერთეულის მიმართ გადაადგილდება.
3. ცილის სინთეზის პროცესში არსებობს რიბოსომასთან ტრნმ-ის დაკავშირების არა ორი ან სამი მდგომარეობა, როგორც ტრანსლაციის კლასიკურ მოდელშია აღწერილი, არამედ ექვსი ან შესაძლოა შვიდიც კი.

Displacement model-რიბოსომული პეპტიდილტრანსფერაზითი გაშუალებული ტრანსლოკაციის სტადიის ფიზიკური მეთოდებით შესწავლის საფუძველზე გამოთქმულია მოსაზრება, რომ პეპტიდილტრანსფერაზული რეაქციის მიმდინარეობისას რიბოსომის მიმართ პეპტიდილის ჯაჭვს მუდმივად მდგომარეობა უკავია, ტრნმ-ის მოლეკულები კი გადაადგილდება. პეპტიდილტრანსფერაზული რეაქციის აღნიშნული მოდელი “გადანაცვლების” მოდელის სახელწოდებით არის ცნობილი (displacement model). მას პიბრიდული მდგომარეობების მოდელთან ბევრი საერთო აქვს, თუმცა არსებობს მასსხვაებაც - ამ მოდელის (“გადანაცვლების” მოდელი) მიხედვით ტრანსლოკაციის დროს მრნმ-ისა და ტრნმ-ის გადანაცვლება რიბოსომის მიმართ ერთდროულად, ერთად კი არ ხდება, არამედ ერთმანეთისგან დამოუკიდებლად - ტრნმ-ის გადანაცვლება მრნმ-ის გადაადგილებას წინ უსწრებს.

ტრანსლაციის სინქარის რეჟიმაცია - მზარდ პოლიპეპტიდურ ჯაჭვს ბაქტერიებში ტრანსლაციის ელონგაციის სინქარის შემცირება შეუძლია, ბოლოსწინა ამინომჟავას ბუნება კი ძლიერ გავლენას ახდენს ტერმინაციაზე. ვარაუდობენ რომ, ამგვარი ეფექტი ტრანსლაციის ფაქტორებთან, მრნმ-თან ან უშუალოდ რიბოსომის არხთან (არხი რიბოსომაში, რომელშიც ტრანსლაციის პროცესში მზარდი პოლიპეპტიდური ჯაჭვი გადაადგილდება) მზარდი ჯაჭვის ურთიერთქმედების შედეგი უნდა იყოს. საფუარებში და E.coli-ს უჯრედებში ტრანსლაციის ელონგაციის სინქარე მკვეთრად მცირდება მრნმ-ში ე.წ. “იშვიათი” კოდონების (კოდონები, რომლებიც მართლაც ძალიან იშვიათად და მცირე რაოდენობით არიან წარმოდგენილი მრნმ-ში) არსებობის შემთხვევაში. ტრანსლაციის ინიციაციის საიტის მახლობლად ასეთი იშვიათი კოდონების გარკვეული რაოდენობით განლაგებისას შესაბამისი ათვლის ჩარჩოებით ინფორმაციის ათვლის სინქარე მკვეთრად მცირდება. რიბოსომებით მრნმ-ის დეკოდირების სინქარეზე მზარდი ჯაჭვის ფოლდინგის ბუნება და თვით ამინომჟავეების სასიგნალო თანმიმდევრობებიც ახდენს გავლენას.

პოლიპეპტიდური ჯაჭვების ელონგაციის პროცესში მრნმ-ის ყველა უბანი ერთნაირი სინქარით არ ტრანსლირდება. ტრანსლაციის პროცესში რიბოსომები შესაძლოა შეფერხდნენ უჯრედში მიწოდებული რაოდენობით არსებული იზოაქცეპტორული ტრნმ-ების შესაბამის მრნმ-ის კოდონებზე. ასეთ შემთხვევაში იზოაქცეპტორული ტრნმ-ების უჯრედშიდა კონცენტრაცია მთლიანად ტრანსლაციის პროცესის მაღლიმიტირებელი ფაქტორი ხდება. მრნმ-ის გასწვრივ რიბოსომების გადაადგილების სინქარეზე და შესაბამისად მთლიანად ტრანსლაციის პროცესის სინქარეზე გავლენას თვით მატრიცის სიერცითი სტრუქტურაც ახდენს.

ტრანსლაციის ტერმინაცია

ტერმინაციის კოდონები (სტოპ-კოდონები) - გენეტიკური კოდის სამი კოდონი - UAG (amber), UAA (ochre) და UGA (opal) - ამინომჟავებს არ კოდირებს, მათ უაზრო კოდონებად (nonsense codon) უწოდებენ. UAG, UAA და UGA ტრიპლეტები კოდონ-ტერმინატორებია, აღნიშნულ კოდონებზე რიბოსომა ცილის სინთეზს ასრულებს. ტერმინირებადი კოდონი ყოველი მ-რმ-ის კოდირებადი უბნის ბოლოს აუცილებლად არის განლაგებული. მ-რმ-ის კოდირებადი უბნის ფარგლებში, მაგრამ ათულის წარსოს გარეთ, სტოპ-კოდონები საკმაოდ ხშირად გვხვდება. აღნიშნულიდან გამომდინარე, ტრანსლაციის ელონგაციის პროცესში ათულის წარსოს შემთხვევითი გადაჩაკვლეპა უსასრულოდ გრძელი პოლიპეპტიდის სინთეზს არ იწვევს და ნეკულებრივ ასეთი არასწორი ტრანსლაციის ნაადრევ ტერმინაცია ხდება. მ-რმ-ის არაკოდირებადი უბნებში, პოლიციტრონული მ-რმ-ის ცისტრონოზომორის უბნების წარმოადგენს, ასევე მაღალია ტერმინირებადი კოდონების შემცველობა.

მუტაციის შედეგად ტერმინირებადი კოდონი შესაძლებელია მრნმ-ის კოდირებად უბანში ათულის ჩარხის შიგნით აღმოჩნდეს: მაგ: ტრიფტოფანის კოდონში (UGG) G-ის A-ით შეცვლის შემთხვევაში UAG ან UGA კოდონები წარმოქმნება. გლუტამინის კოდონებში (CAA : CAG) C-ის U-ით შეცვლისას UAA ან UAG მიიღება. ასეთ მუტაციებს "უაზრო" ან ნონსენს (nonsense) მუტაციებს უწოდებენ. ნონსენს მუტაციების აღსანიშნავად თავად უაზრო კოდონების სახელწოდებებს იყენებენ - მაგ. UAG - კოდონის წარმოქმნა აღინიშნება როგორც amber-მუტაცია, UAA - ochre-მუტაცია, UGA - opal-მუტაცია. ფუნქციური კოდონის სტოპ-კოდონით შეცვლის გზით ნონსენს-მუტაციები ტრანსლაციის ნაადრევ ტერმინაციას იწვევენ.

სხვა მუტაციის (სუპრესორული მუტაცია), რომელიც რომელიმე ტრნმ-ის ანტიკოდონს იმგვარად შეცვლის, რომ ის ნონსენს-კოდონის კომპლემენტური ხდება, ნონსენს მუტაციის სუპრესიის გამოწვევა შეუძლია.

სუპრესორული მუტაცია (suppressor mutation or second site mutation) მეორადი მუტაციაა, რომელიც პირველადი მუტაციის შედეგად დნმ-ის გარკვეული თანმიმდევრობის დაკარგულ ფუნქციას მთლიანად ან ნაწილობრივ აღადგენს. მეორადი მუტაციის ადგილი პირველადი მუტაციის ადგილს არ ემთხვევა, რის გამოც სუპრესორული მუტაცია, უკუმუტაციისგან განსხვავებით, საწყისი მუტაციის ლიკვიდირებას არ ახდენს. ხშირ შემთხვევაში სუპრესორული მუტაცია ფრეიმშიფტის (frameshift) კორექციას განახორციელებს.

მიტოქონდრიუმში ტერმინირებადი, სტოპ-კოდონების ფუნქციას UAG, UAA, AGA და AGG კოდონები ასრულებს.

უჯრედები არ შეიცავენ ტერმინალური, ანუ სტოპ-კოდონების კომპლემენტური ანტიკოდონის მქონე ტრნ-მებს, რაც თავის მხრივ გამორიცხავს სპეციალური, კოდონ-ტერმინატორის შეცნობის უნარის მქონე, ტრნ-ის მონაწილეობით მიმდინარე ტერმინაციის მექანიზმის არსებობას. აქედან გამომდინარე, რიბოსომის A-საიტში ტრიმელაზე (UAG, UAA ან UGA) ტერმინირებადი კოდონის მოხვედრის შემდეგ ევოცერით ამინოკოდულ ტრნმ ვეღარ მოხვდება აქტივტორულ უბანში. სპაიჯოტრულ ტერმინირებად კოდონებს მაღალი სპეციფიურობით შეიცნობენ და უკავშირდებიან სპეციალური ცილოვანი ფაქტორები ე.წ. გამოთავისუფლების ცილოვანი ფაქტორები ანუ ტერმინაციის ფაქტორები. როდესაც რიბოსომა მიაღწევს რომელიმე სტოპ-კოდონს, ტერმინაციის ფაქტორები ერთვებიან ტრანსლაციის პროცესში და ტერმინაციის რეაქციების განხორციელებას უზრუნველყოფენ. რიბოსომის A-უბანში განლაგებულ ტერმინირებად კოდონთან გამოთავისუფლების ფაქტორის დაკავშირება ააქტივებს

პეპტიდილტრანსფერაზას და ცვლის მის სპეციფიურობას. შედეგად ფერმენტი P-უბანში განლაგებული პეპტიდილ-ტრანზის ეთერული ბმის პირობის შემდეგ გააქტიურებულ პეპტიდილის ნაშთთან წყლის ურთიერთქმედებას აკატალიზებს.

ამგვარად ტერმინირებადი ანუ სტოპ-კოდონები ერთგვარი სასიგნალო ფუნქციის მატარებელი კოდონებია და მათი მოქმედების მექანიზმი განსხვავდება ამინომჟავების მაკოდირებელი კოდონების მოქმედების მექანიზმისგან.

ტერმინაციის ფაქტორები - ტრანსლაციის ტერმინაციის ეტაპისთვის 60-იან წლებში დადგენილი და შემდგომში მრავალრიცხოვანი გამოკვლევებით დადასტურებული იქნა ორი უცილობელი ფაქტი:

1. ტერმინაცია განხორციელდება იმ მომენტში, როდესაც რიბოსომის A-უბანში ერთერთი ტერმინირებადი კოდონი - UAA, UAG ან UGA - იმყოფება, P-უბანში კი პეპტიდილ-ტრანზ-ია განლაგებული;
2. ტერმინაციის მიმდინარეობა რიბოსომაში სპეციალური ცილების - ე.წ. ტერმინაციის ფაქტორების ანუ გამოთავისუფლების ფაქტორების (polypeptide chain release factors; RF- პროკარიოტებში და eRF - ეუკარიოტებში) არსებობაზე არის დამოკიდებული.

ტერმინაციის ფაქტორებს (RF1/RF2 და eRF1) და ამინოაცილ-ტრანზ-ებს რამდენიმე საერთო თვისება აქვთ. ორივე - ტერმინაციის ფაქტორიც და ამინოაცილ-ტრანზ-იც:

- უკავშირდება რიბოსომის A-უბანს;
- ურთიერთქმედებს P-უბანში განლაგებულ პეპტიდილ-ტრანზ-თან;
- გაელუნას ახდენს პეპტიდილტრანსფერაზას აქტივობაზე.

ფუნქციური მსგავსება ამ მოლეკულების სტრუქტურულ ორგანიზაციაზეც აისახება. ცნობილი მოსაზრების მიხედვით ტერმინაციის ფაქტორებს (ცილა) ტრანზ-ის (რნმ) მსგავსი სტრუქტურა აქვთ.

რიბოსომული გამოთავისუფლების (RF-release factor) ფაქტორები ტრანსლაციური კომპლექსის შემადგენელ კომპონენტებად დისოცირებას უსრუწველყოფენ. აღნიშნული კომპონენტები შემდგომში ცილის სინთეზის ახალ ციკლში ერთვებიან.

პროკარიოტებში, გამოთავისუფლების ცილოვანი ფაქტორები EF-G ფაქტორთან ერთად, GTP-ის მოლეკულის აუცილებელი მონაწილეობით წარმართავენ ტერმინაციის რეაქციებს; ეუკარიოტებისთვის კი EF-G-ს ან სხვა მსგავსი თვისებების მქონე ფაქტორის მონაწილეობა ტერმინაციაში დადასტურებული არ არის.

თავდაპირველად პროკარიოტებისთვის ორი (RF1 და RF2), ეუკარიოტებისთვის კი ერთი (eRF) ტერმინაციის ფაქტორის არსებობა იქნა დადასტურებული. აღსანიშნავია, რომ RF1 და RF2 თითოეული ორ-ორ ტერმინირებად კოდონს (RF1-UAA და UAG, RF2 - UAA და UGA კოდონებს შეიცნობს), ეუკარიოტული eRF კი სამივე სტოპ-კოდონს შეიცნობს.

1994 წელს გაშიფრული იქნა კიდევ ერთი ბაქტერიული ცილოვანი ფაქტორის - RF3 სტრუქტურა - იგი ე.წ. G-ცილების კლასის განკუთვნება და როგორც GTP-თან ისე GDP-თან დაკავშირების (დაკავშირების სიმტკიცე განსხვავებულია) უნარი აქვს. ტერმინირებადი კოდონებისა და გამოთავისუფლების ფაქტორების მიმართ RF3 არასპეციფიურია, და ამიტომაც როგორც RF1 ისე RF2 ფაქტორის სტიმულირება ერთნაირი წარმატებით შეუძლია.

RF4 - (RRF - ribosome-recycling factor) - რიბოსომების რეციკლიზაციის ცილოვანი ფაქტორია. პროკარიოტების RF4-რეციკლიზაციის ფაქტორს ეუკარიოტებში ანალოგი არა აქვს. ტრანსლაციური კომპლექსიდან ახლადსინთეზირებული პოლიპეტიდის გამოთავისუფლების შემდეგ, RF4 დეაცილირებული ტრანზ-ის რიბოსომის P-უბნიდან E-უბანში გადაადგილებას ასტიმულირებს და ამავე დროს A-უბანში დარჩენილი RF-ფაქტორის ჩამოშორებასაც უსრუწველყოფს. RF4-ის მონაწილეობით განხორციელებული აღნიშნული გადანაცვლებები კომპლექსიდან რიბოსომის სრულ გამოთავისუფლებას და

(ინიციაციის ან რეინიციაციის შედეგად) ტრანსლაციის ახალ ციკლში ჩართვას უწყობს ხელს.

ტრანსლაციის ტერმინაციის ფაქტორები (RF) გაელენას ახდენენ ცილის სინთეზის ტერმინალურ ფაზაში მყოფი რიბოსომების ქცევაზეც. მაგ. RF4 - ფაქტორი ამინოაცილირებულ ტ-რნმ-ს რიბოსომის A-უბანში განლაგებული სტოპ კოდონის მომდევნო, მ-რნმ-ის კოდონის შეცნობის საშუალებას არ აძლევს.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ეუკარიოტული eRF1 - ფაქტორი სამივე ტერმინირებად კოდონს შეიცნობს. ამინოაცილ-ტ-რნმ-თან ტერმინაციის ფაქტორის სტრუქტურული მსგავსების გამო, რიბოსომასთან და ტერმინირებად კოდონთან ურთიერთქმედებისას ტერმინაციის eRF1-ფაქტორი რიბოსომის A-უბანში ამინოაცილ-ტ-რნმ-ის შესვლის იმიტაციას ქმნის. A-საიტში გამონთავისუფლების ცილოვანი ფაქტორის დაკავშირება ცილის პეპტიდილტრანსფერაზას კონფორმაციას, რის შედეგად ფერმენტის აქტიუობა ისე იცვლება, რომ ის პეპტიდილ-ტ-რნმ-თან ამინოაცილ-ტ-რნმ-ის ამინოჯგუფის ნაცვლად წელის მოლეკულის ურთიერთქმედებას აკატალიზებს. ორივე შემთხვევაში:

1. პეპტიდილის ნაშთის გადატანა ამინოჯგუფზე და

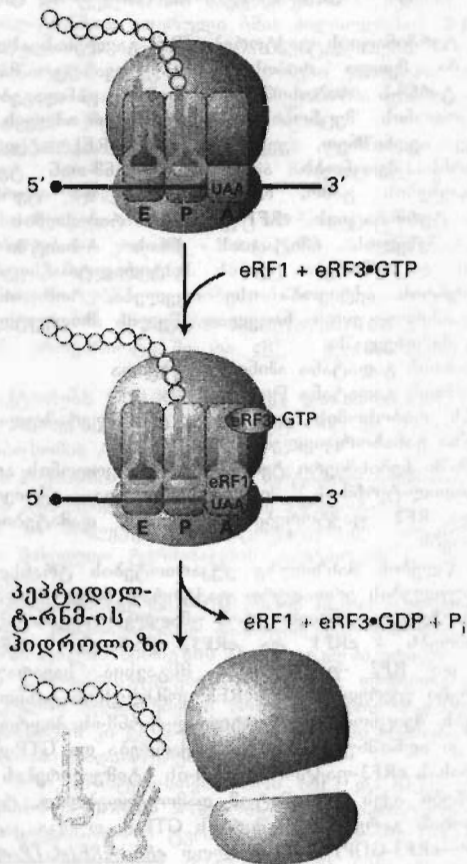
2. პეპტიდილის ნაშთის გადატანა წყალზე

რეაქციის კატალიზის რიბოსომის პეპტიდილ ტრანსფერაზული ცენტრი ანუ იგივე პეპტიდილტრანსფერაზა განახორციელებს.

eRF1 რიბოსომაში ნებისმიერი ტერმინირებადი კოდონის არსებობის შემთხვევაში აკატალიზებს პეპტიდილ-ტ-რნმ-ის პიდროლიზს და აქტიუობის გამოსაყვანად, ბაქტერიული RF1 და RF2 ფაქტორების მსგავსად, დამატებით სხვა ფაქტორების არსებობას არ საჭიროებს.

eRF1-ფაქტორი წლების მანძილზე ეუკარიოტების ტრანსლაციის ტერმინაციაში მონაწილე გამოათვისეფლების ერთადერთ ფაქტორად ითვლებოდა. თუმცა უკანასკნელი მონაცემების საფუძველზე დადგენილია, რომ უმაღლეს ორგანიზმებში სულ მცირე ორი ფაქტორი ფუნქციონირებს - eRF1 და eRF3, ამასთან eRF1-თავისი თვისებებით ბაქტერიული RF1 და RF2 -ფაქტორების მსგავსია. სავარაუდოდ, ეუკარიოტული ტერმინაციის ფაქტორები უჯრედში eRF1/eRF3 კომპლექსის სახით არის წარმოდგენილი - eRF1 სტოპ-კოდონებს შეიცნობს და პეპტიდილ-ტ-რნმ-ის პიდროლიზში მონაწილეობს, eRF3-ის თანაობისას კი აღნიშნული რეაქცია ჩქარდება და GTP-დამოკიდებულ ბუნებას იძენს. GTP-ის თანაობისას eRF3-ფაქტორი eRF1-ის სტიმულირებას ახდენს. eRF3-ს GTP-დაპაკეშირებული უბნები აქვს და ამიტომ დამოუკიდებლად, რიბოსომისა და eRF1 - ფაქტორის მონაწილეობის გარეშე, იკავშირებს GTP-ს, თუმცა კატალიზური აქტიუობის გამოვლენა (eRF3-GTP→eRF3-GDP) მას მხოლოდ eRF3-eRF1-GTP-რიბოსომა - ოთხმაგი კომპლექსის შემადგენლობაში შეუძლია. აღნიშნული კომპლექსის შემადგენლობაში eRF3-GTP-ის eRF3-GDP-ად გარდაქმნის შედეგად eRF3-ფაქტორი ტრანსლაციური კომპლექსიდან რიბოსომის გამოათვისეფლების ენერგეტიკულ უზრუნველყოფას და კომპლექსის შემადგენელი სხვა კომპონენტების (eRF1, დეაცილირებული ტ-რნმ) ტრანსლოკაციას ან დისოციაციას განახორციელებს.

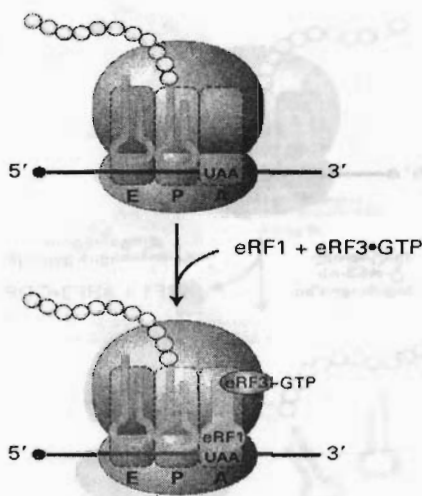
eRF1/eRF3 კომპლექსი მაღალი იონური ძალის პირობებშიც კი საკმაოდ სტაბილურია. ორი ფაქტორის დაკავშირება და eRF1/eRF3 კომპლექსის წარმოქმნა eRF1 კომპონენტის კონფორმაციულ ცვლილებებს იწვევს, არ არის გამორიცხული, რომ კონფორმაციული ცვლილებები ორივე ფაქტორში ერთდროულადაც განხორციელდეს. ეუკარიოტების ტრანსლაციის ტერმინაციის სისტემაში ორი კომპონენტის ერთდროული მონაწილეობა ხელსაყრელ პირობას ქმნის პროცესის მაღალი სიჩქარისა და საიმედოობის შენარჩუნებისთვის.



ტრანსლაციის ტერმინაციის ეტაპები - ტრანსლაციის ტერმინაციის პროცესში შემდეგი ეტაპი შეიძლება გამოვყოთ:

1. ტერმინირებადი კოდონის შეცნობა
2. პეპტიდილ-ტრანზ-პიდროლიზი
3. რიბოსომიდან ლიგანდების ევაკუაცია

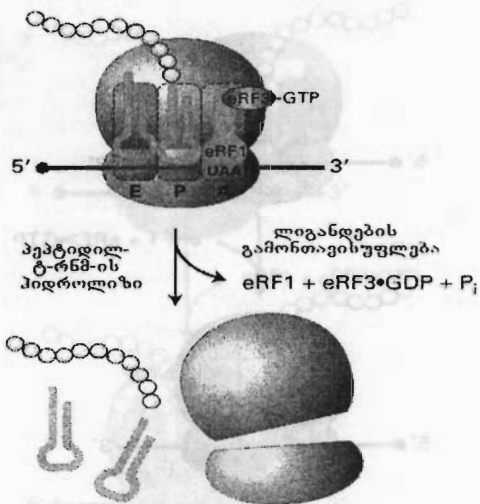
1. ტერმინაციის ცილოვანი ფაქტორის მიერ ტერმინირებადი კოდონის შეცნობა (მას შემდეგ რაც სტოპ-კოდონი რიბოსომის A-უბანში აღმოჩნდება) ტრანსლაციის ტერმინაციის პირველი ეტაპია. შეცნობა სტოპ-კოდონთან ტერმინაციის ფაქტორის დაკავშირებით დასრულდება. ამ ეტაპზე პროცესში 30S სუბერთეულზე განლაგებული ტერმინირებადი კოდონი და 50S სუბერთეულის ფაქტორდამაკავშირებელი უბანი მონაწილეობს.



სურ. ტრანსლაციის ტერმინაციის I ეტაპი ეუკარიოტებში

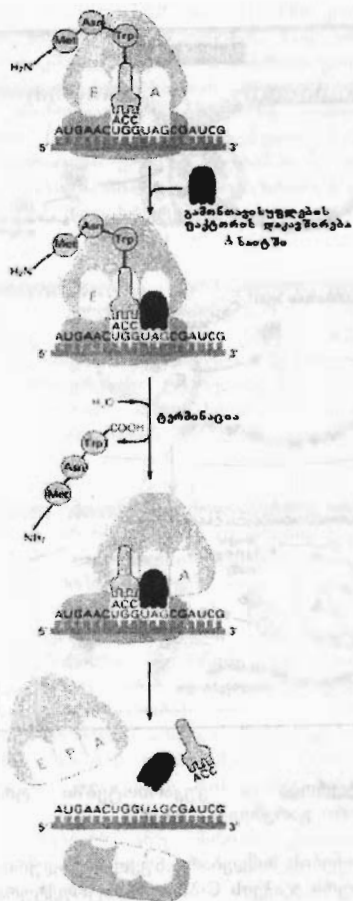
2. ტრანსლაციის ტერმინაციის შემდგომ ეტაპზე (პეპტიდილ-ტრანზ-ის პიდროლიზი) რიბოსომის P-უბანში განლაგებული პეპტიდილ-ტრანზ-ის რთული ეთერული ბმის პიდროლიზი ხდება (ტრანზ-თან პეპტიდილის ნაშთის დაშლა). პიდროლიზს 50S სუბერთეულის პეპტიდილტრანსფერაზული ცენტრი (პეპტიდილტრანსფერაზა უბანი) განახორციელებს. ტერმინაციის პირველ ეტაპზე სტოპ-კოდონთან ტერმინაციის ფაქტორის დაკავშირება და ამჟღავნებულ იქნევა ფაქტორის რიბოსომის ფაქტორდამაკავშირებელ უბანთან ურთიერთქმედება, ცვლის პეპტიდილტრანსფერაზულ ცენტრის სპეციფიურობას. აღნიშნული ურთიერთქმედებები რიბოსომის პეპტიდილტრანსფერაზულ ცენტრს პიდროლაზური აქტივობის გამოვლენის პირობებს უქმნის ან როგორღაც მასში აქცეპტორული სუბსტრატის სახით წყლის მოლეკულის არსებობას უზრუნველყოფს. შედეგად, ტრანსლაციის ტერმინაციის ამ ეტაპზე გააქტიურებული პეპტიდილის ნაშთის აქცეპტორი ხდება არა ამინოჟგუფი (როგორც პეპტიდური ბმის წარმოქმნისას), არამედ HO (ფორმირდება ცილის C-ბოლო). ამ რეაქციის შედეგად ახლადსინთეზირებული პეპტიდი რიბოსომიდან გამოთავისუფლდება. რიბოსომა კი, რომლის P-უბანში დეაქტივირებული ტრანზ, A-უბანში კი GTP-თან დაკავშირებული ტერმინაციის ფაქტორებია განლაგებული, დროებით მ-რნმ-ზე რჩება.

3. ტერმინაციის მესამე ეტაპზე რიბოსომიდან ლიგანდების გამოთავისუფლება ხდება. კომპლექსს პირველი ტერმინაციის ფაქტორები ტოვებენ. ფიქრობენ, რომ ტერმინაციის ფაქტორებთან დაკავშირებული GTP-ის პიდროლიზი ამცირებს რიბოსომისადმი ფაქტორის სწრაფვას და კომპლექსიდან მის გამოთავისუფლებას უწყობს ხელს. არსებობს მონაცემები, რომლის მიხედვითაც P-უბანში განლაგებული დეაქტივირებული ტრანზ-ის რიბოსომიდან ევაკუაცია სპეციალური ცილოვანი ფაქტორის (HLR-heat labile releasing factor) მონაწილეობით მიმდინარეობს.

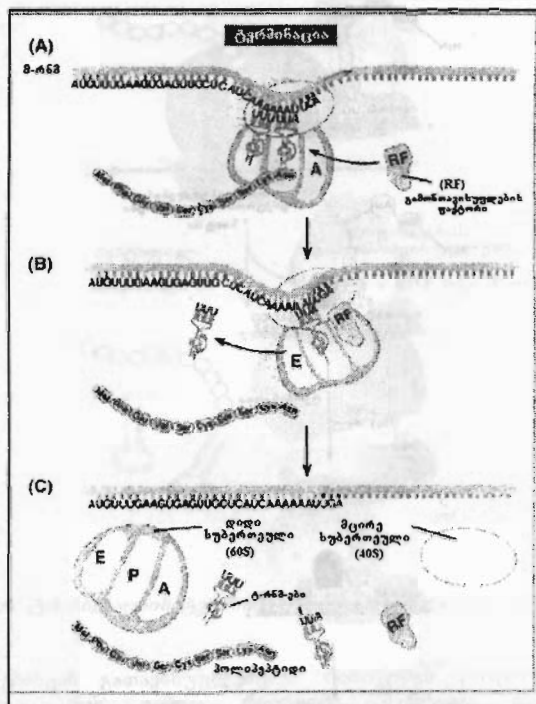


სურ. ტრანსლაციის ტერმინაციის II და III ეტაპები ეუკარიოტებში

ლიგანდებისგან გათავისუფლებული რიბოსომის ასოცირებული მდგომარეობა არასტაბილურია, რის გამოც რიბოსომა შექცევად დისოციაცია-ასოციაციას ექვემდებარება. კომპლექსიდან 50S სუბერთეულის დისოცირების (ჩამოშორების) შემდეგ მ-რნმ-თან 30S სუბერთეულის კავშირი იმდენად არამდგრადი ხდება, რომ დისოცირება მცირე სუბერთეულსაც ადვილად შეუძლია. თუმცა 30S სუბერთეული ყოველთვის და აუცილებლად არ ტოვებს მატრიცას. ტერმინაციის პროცესის დასრულების შემდეგ, გარკვეული დროის განმავლობაში, 30S სუბერთეულს მ-რნმ-ის გასწვრივ გადაადგილება (ტრანსლირების გარეშე) და იმავე პოლიციტრონული მ-რნმ-ის მომდევნო ცისტრონზე ტრანსლაციის რეინიცირება შეუძლია.



სურ. ცილის სინთეზის ფინალური ფაზა-ტერმინაცია. რიბოსომის A-საიტში სტოპ-კოდონთან გამოთავისუფლების ცილოვანი ფაქტორის დაკავშირება ტრანსლაციის ტერმინაციას იწვევს - სინთეზირებული პოლიპეპტიდი კომპლექსიდან გამოთავისუფლდება, რიბოსომის რეციკლიზაციის ფაქტორის (სურათზე ჩასვენები არ არის) მოქმედების შედეგად რიბოსომა სუბერთეულებად დისოცირდება.



ტერმინაციის ეფექტურობა - ეუკარიოტებში ტრანსლაციის ტერმინაციის ეფექტურობაზე გავლენას ორი გარემოება ახდენს:

1. ტერმინირებადი კოდონების მიმდებარე ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობები
2. მზარდი პოლიპეპტიდური ჯაჭვის C-ბოლოს სტრუქტურა

ტერმინირებადი კოდონების მიმდებარე უბნებში - როგორც ტერმინირებადი კოდონის წინ, ასევე ტერმინირებადი კოდონის შემდეგ - ნუკლეოტიდების განლაგება შემთხვევითი არ არის. აღნიშნული ნუკლეოტიდები აქტიურად მონაწილეობენ ტერმინაციის პროცესში და საგანგებოდ ზრდიან მის ეფექტურობას. ვარაუდობენ, რომ სტოპ-კოდონის მომდევნო ნუკლეოტიდი ტერმინაციის ეტაპზე მყოფი რიბოსომისა და eRF-ფაქტორის ურთიერთქმედებაში ღებულობს მონაწილეობას. აღსანიშნავია, რომ ტრანსლაციის ტერმინაციაზე ნუკლეოტიდების გავლენა სტოპ-კოდონიდან მათი დაშორების მიხედვით მცირდება. მაგ. ტერმინირებადი კოდონის შემდეგ მესამე მდგომარეობაში განლაგებული ნუკლეოტიდი უკვე ძალიან სუსტად ზემოქმედებს აღნიშნულ პროცესზე.

სტოპ-კოდონის წინ განლაგებული ნუკლეოტიდების გავლენა ტერმინაციის ეფექტურობაზე E.coli-ის მაგალითზე იქნა ნაჩვენები. დადგენილია, რომ სულ მცირე ბოლო ორი ამინომჟავა (ანუ სტოპ-კოდონის წინ განლაგებული ორი კოდონი) მაინც ახდენს გავლენას შესაბამისი ცილის სინთეზის ტერმინაციის პროცესზე. E.coli-ში UGA

კოდონის წინ უფრო ხშირად UCC(Ser), UUC და UUU(Phe) კოდონები, UUA - კოდონის წინ კი AAG(Lys) არის განლაგებული. სტოპ-კოდონის წინ ერთი და იგივე ამინომჟავას მაკოდირებელი კოდონების საკმაოდ მაღალი სიხშირით განლაგების ფაქტმა, წარმოშვა მოსაზრება, რომლის მიხედვით ტერმინაციის პროცესს მზარდი პოლიპეპტიდის C-ბოლოზე განლაგებული ამინომჟავების ბუნებაზე დამოკიდებული ხასიათი აქვს. ფიქრობენ, რომ რიბოსომის P-უბანში განლაგებული პეპტიდილ-ტრნმ (ან თვითონ ამინომჟავას C-ბოლო) ტერმინაციის ეტაპზე A-უბანში განლაგებული RF- ფაქტორების ფუნქციონირებაში მონაწილეობს. აღნიშნული მოსაზრება E.coli-ისა და საფუარებისთვის უკვე ექსპერიმენტულადაც არის დადასტურებული.

ტერმინაციის შეცდომები - ტერმინაცია ცილის სინთეზის მეტად საპასუხისმგებლო ეტაპია. ელონგაციის ეტაპზე დაშვებული შეცდომა (ერთი ამინომჟავას შეცვლა სხვა ამინომჟავით) უფრო ხშირად ფენოტიპურად არ გამოვლინდება და უჯრედისთვის შეუმჩნეველად ჩაივლის, ტერმინაციის ეტაპზე დაშვებული შეცდომა კი უმთავრესად უჯრედისთვის არახელსაყრელი, უარყოფითი შედეგების მომტანია და ხშირად სიცოცხლის უნარიანობაზეც ახდენს გავლენას. შეცდომა ტერმინაციის ეტაპზე ორი სახის შეიძლება იყოს:

1. ტერმინირებადი კოდონი აზრიან კოდონად ათოვლება - ასეთი შეცდომის დაშვება შესაძლებელია, თუკი სტოპ-კოდონი მისი კომპლემენტურის მსგავსი ანტიკოდონის მქონე ტრნმ-ით შეიცნობა, მაგ. ნორმალური ტრიფტოფანილ-ტრნმ-ით. შეცდომა ე.წ. უწყვეტ, გამჭოლ ტრანსლირებას (readthrough) გამოიწვევს (სტოპ-კოდონზე ტრანსლაცია არ დასრულდება). readthrough-ის შედეგად რიბოსომა ასინთეზირებს უფრო გრძელ პოლიპეპტიდს ვიდრე მოსალოდნელი იყო. ამგვარი ტრანსლაციის შედეგად სინთეზირებული ცილის C-ბოლოზე მრნმ-ის 3'-ბოლოს (ტერმინირებადი კოდონის მომდევნო მრნმ-ის უბანი) მიერ კოდირებული ამინომჟავეური თანმიმდევრობა იქნება განლაგებული. ასეთ ცილას შეუძლია შეიძინოს ახალი თვისებები, ინაქტივირდეს ან დეგრადირდეს, რაც უჯრედისთვის არახელსაყრელია. დადგენილია, რომ readthrough აჩვენებს უჯრედის სიცოცხლისუნარიანობას.

სამი ტერმინირებადი კოდონიდან აზრიან კოდონად რიბოსომა ყველაზე ხშირად UGA-ს ათოვლის. ამის მიზეზი UGA-ს კომპლემენტურ ტრიპლეტთან ტრიფტოფანილ-ტრნმ-ის ანტიკოდონის მსგავსება უნდა იყოს, რის გამოც UGA ხშირად ტრიფტოფანილ-ტრნმ-ით შეიცნობა.

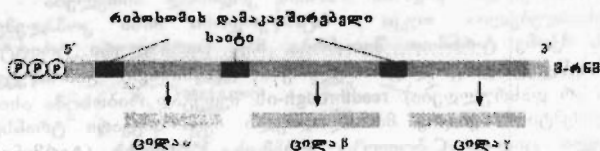
2. ამინომჟავას მაკოდირებელი, ანუ აზრიანი კოდონი ტერმინირებად კოდონად ათოვდება - ასეთ შემთხვევაში ტრანსლაციის ნაადრევი ტერმინაცია განხორციელდება, რაც თავის მხრივ არასრული პოლიპეპტიდის სინთეზს გამოიწვევს.

ტრანსლაციის რეინიციაცია - ეწოდება პროცესს, რომლის დროსაც ცილის სინთეზის დასრულების შემდეგ რიბოსომა, მრნმ-დან წინასწარი წამოშორების გარეშე, ხელახლა ეროვება ახალ ტრანსლაციურ ციკლში. ცილის სინთეზის რეინიციაცია E.coli-ის უჯრედებისათვის დამახასიათებელი პროცესია და ტრანსლაციის დონეზე ამ მიკროორგანიზმის გენების ექსპრესიის კონტროლში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს. E.coli-ისა და ზოგადად პროკარიოტებისათვის რეინიციაციის მნიშვნელოვანი როლი მათი მრნმ-ების პოლიციტრონულობით არის განპირობებული. როგორც ცნობილია, ბაქტერიული მრნმ-ების დიდი უმრავლესობა პოლიციტრონულია, შესაბამისად ასეთ მრნმ-ებზე ერთი ცისტრონის ტერმინირებადი კოდონიდან ოდნავ მოშორებით მეორე ცისტრონის მაინიცირებელი კოდონი არის განლაგებული. პოლიციტრონულ მატრიცაში გაერთიანებული რამოდენიმე ცისტრონის (ლია ათვლის წარჩი) კოორდინირებული ტრანსლირება რეინიციაციის მეშვეობით ხდება შესაძლებელი.

E.coli-ის რიბოსომებს, რომლებმაც პოლიპეტიდის სინთეზი უკვე დაასრულეს, მაგრამ მ-რნმ-ს არ ჩამოშორდნენ, ტერმინირებადი კოდონის მახლობელ უბნებში გადაადგილება შეუძლიათ. ამ გადაადგილებისას, ტრანსლაციის ინიციაციის ახალ საიტში, მომდევნო ცისტრონის მაინიცირებელ კოდონთან შეხვედრის შემდეგ რიბოსომები ტრანსლაციის ახალ ციკლში ერთვებიან. IF3-ფაქტორი, რომელიც რიბოსომების მიერ მაინიცირებული კოდონის შეცნობის სიზუსტეს განსაზღვრავს, რეინიციაციის კომპლექსის შემადგენლობაში არ შედის, ამის გამო რეინიციაციაში მონაწილე რიბოსომები ცილის სინთეზის დასაწყებად ძალიან ხშირად იყენებენ UUG - კოდონს, როგორც სასტარტოს.

რეინიციაცია სრული ეფექტურობით მიმდინარეობს, თუკი:

1. რეინიციაციის საიტში არის შაინ-დალგარნოს თანმიმდევრობის მსგავსი ან ანალოგიური თანმიმდევრობა;
2. ტერმინირებადი და მაინიცირებელი კოდონები ერთმანეთთან საკმაოდ ახლოს არიან განლაგებული ანუ, რიბოსომის ზომის ექვივალენტზე ნაკლები მანძილით არიან ერთმანეთისაგან დაშორებული.



სურ. ტიპური ბაქტერიული მ-რნმ-ის მოლეკულის სტრუქტურა. ეუკარიოტული რიბოსომებისგან განსხვავებით, რომლებიც ტრანსლაციის ინიცირებისათვის ჩვეულებრივ 5' ქეპირებულ ბოლოს საჭიროებენ. პროკარიოტული რიბოსომები ტრანსლაციის ინიცირებენ რიბოსომის დაკავშირების საიტში (შაინ-დალგარნოს თანმიმდევრობა), რომელიც მ-რნმ-ის მოლეკულის მოელ სიგრძეზე, ნებისმიერ ადგილას შეიძლება იყოს განლაგებული. რიბოსომების აღნიშნული თავისებურება ბაქტერიული მ-რნმ-ის ერთადერთ მოლეკულაზე რამოდენიმე (ერთზე მეტი) სხვადასხვა ცილის სინთეზის საშუალებას იძლევა (მ-რნმ - პოლიციტრონულია).

G-ცილების აქტივობის რეგულაცია ბაქტერიული ცილის სინთეზის პროცესში - in vivo ტრანსლაციის ყველა ეტაპის განხორციელებაში (ინიციატორული კომპლექსის ჩამოყალიბება, ინიციაცია, ელონგაცია და ტერმინაცია) სხვადასხვა ცილოვანი ფაქტორი იღებს მონაწილეობას, ისინი დეაქტივირებული ტ-რნმ-ების რიბოსომასთან დაკავშირებას ან A-უბანში ფორმილმეთიონილ-ტ-რნმ-ის მოხვედრას უშლიან ხელს. ასევე ყველა ეტაპზე მონაწილეობს GTP, რომელიც დეფოსფორილირდება - $GTP \rightarrow GDP$, ამასთან GTP-ის პიდროლიზი სიგნალის ფუნქციას ასრულებს, ეს არის სიგნალი ტრანსლაციის მოცემული ეტაპის დასრულების შესახებ.

GTP-აზოური აქტივობის მქონე G-ცილები ბაქტერიული ცილის სინთეზის პროცესის ოთხივე ძირითად ეტაპში არიან ჩართული. ბაქტერიული ცილის სინთეზის პროცესში ოთხი GTP-აზა მონაწილეობს, თითოეულ მათგანს რიბოსომაზე საკუთარი დაკავშირების საიტი აქვს. პროკარიოტების ცილის სინთეზის პროცესში მონაწილე GTP-აზებია:

1. IF2-ფაქტორი;
2. ელონგაციის ფაქტორი - EF-Tu;

3. ელონგაციის ფაქტორი - EF-G;

4. გამოთავისუფლების ფაქტორი - RF3.

ჩამოთვლილ ფაქტორებთან დაკავშირებული GTP-ის ჰიდროლიზი მაშინ ხდება, როდესაც ფაქტორები რიბოსომის GTP-აზურ ცენტრთან კონტაქტში იმყოფებიან.

1. IF2-GTP - რიბოსომის 30S სუბერთეულთან მაინიცირებული ფორმილმეთიონინილ-ტრნმ-ის (fMet-tRNA^{fMet}-ის) დაკავშირებას უწყობს ხელს.

2. EF-Tu-GTP - წარმოქმნის “სამაგ კომპლექსს” ამინოაცილ-ტრნმ-თან, სწრაფად გადააქვს ის A-უბანში და შემდეგ რიბოსომიდან EF-Tu-GDP ფორმით დისოცირდება. უჯრედები EF-Tu-ს GTP-აზურ აქტივობას კორექციის პროცესში კოდონის შეცნობის სიზუსტის გასაზრდელად იყენებენ (recognition by proofreading).

3. EF-G-ფაქტორი პეპტიდილ-ტრნმ-ის რიბოსომის A-საიტიდან P-საიტში და დეაცილირებული ტრნმ-ის P-საიტიდან E-საიტში ტრანსლოკაციას აკატალიზებს.

4. ცილის სინთეზის ტერმინაციის ეტაპზე, ჯერ RF1 ან RF2- ფაქტორი P-საიტში განლაგებულ ტრნმ-ზე ბმული პეპტიდის გამოთავისუფლებას აინდუცირებს, შემდეგ კი RF3 ფაქტორი ტრნმ-ის GTP-დამოკიდებულ რეციკლიზაციას განახორციელებს. საბოლოოდ რიბოსომების რეციკლიზაციას EF-G და რიბოსომის რეციკლიზაციის ფაქტორი RRF-აკატალიზებს. EF-G-GTP-თან დაკავშირების შედეგად RRF-ფაქტორი E-საიტში გადაადგილდება და იქ დარჩენილ ტრნმ-ს გამოთავისუფლებს. აღწერილი ცვლილებები რიბოსომასთან დაკავშირებული მრნმ-ის უბნის მიმართ 16S რ-რნმ-სპირალის პოზიციის შეცვლას, მის წანაცვლებას და შესაბამისად მრნმ-ის გამოთავისუფლებასა და სუბერთეულების დისოციაციას იწვევს.

ამინოაცილ ტრნმ სინთეზა - ცილის სინთეზი უჯრედში ორი ეტაპად მიმდინარეობს:

- რეკოგნიცია (შეცნობა) და
- საკუთრივ პოლიპეპტიდური ჯაჭვის სინთეზი რიბოსომებზე.

რეკოგნიცია ტრანსლაციის მოსამზადებელი ეტაპია. მისი არსი ტრნმ-სა და შესაბამის ამინომჟავას შორის კოვალენტური ბმის წარმოქმნაში მდგომარეობს ე.ი. სატრანსპორტო რნმ რეკოგნიციის უმთავრესი სუბსტრატია.

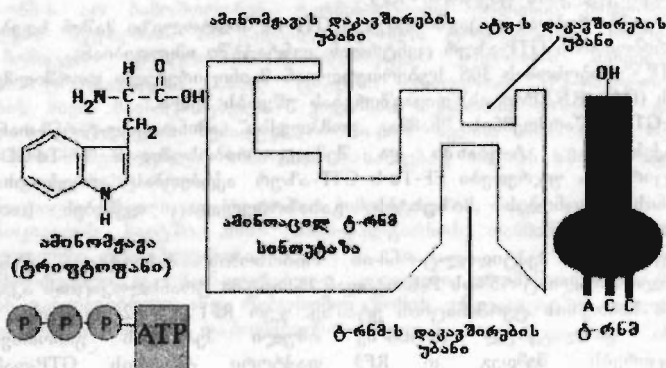
რეკოგნიცია თავის მხრივ, ორ ეტაპს მოიცავს:

- ამინომჟავას გააქტივება;
- ამინომჟავას დაკავშირება ტრნმ-თან, ანუ ამინოაცილირება.

რეკოგნიციის ორივე ეტაპის განხორციელებას ფერმენტი ამინოაცილ-ტრნმ-სინთეტაზა (იგივე კოდაზა) უზრუნველყოფს. ამინომჟავების რაოდენობის შესაბამისად უჯრედში კოდაზების 20 განსხვავებული ვარიანტი არსებობს. ისინი გამოირჩევიან მაღალი სპეციფიურობით შესაბამისი ამინომჟავას მიმართ და პარალელურად შეიცნობენ ამ ამინომჟავას შესაბამის ყველა იზოაქცეპტორულ ტრნმ-ს - ანუ კოდაზები შეიცნობენ ტრნმ-ის მესამეულ სტრუქტურას (იზოაქცეპტორულ ტრნმ-ებს ერთნაირი მესამეული სტრუქტურა აქვთ). მაინიცირებელ ტრნმ-ს მეთიონინის კოდაზა შეიცნობს და მასთან მეთიონინს აკავშირებს.

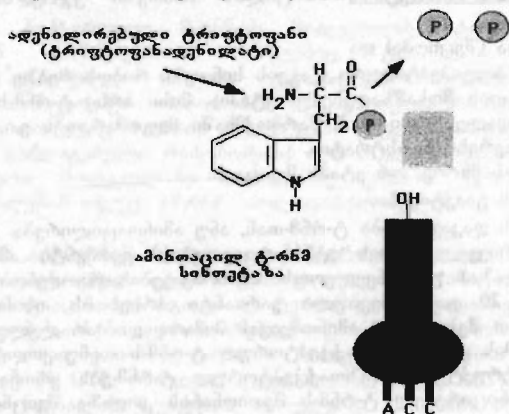
ტრნმ-თან ამინომჟავას დაკავშირება ატფ-ის ენერგიის გამოყენებით ხდება. აქედან გამომდინარე, თითოეულ კოდაზას შეცნობის უნარის მქონე სამი აქტიური ცენტრი აქვს:

1. ამინომჟავას დაკავშირების ცენტრი;
2. ტრნმ-ის დაკავშირების ცენტრი ;
3. ატფ-ის დაკავშირების ცენტრი (სურ.).



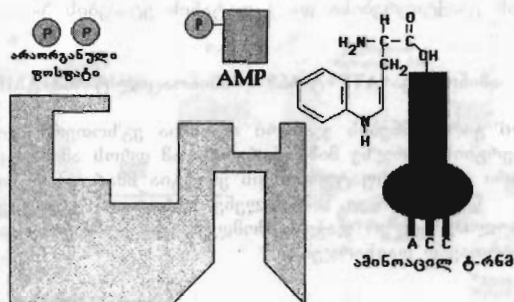
სურ. ამინოცილ ტ-რნმ სინთეტაზის აქტიური ცენტრები

რეკოგნიციის პირველ ეტაპზე (ამინომჟავას გააქტივება) ამინომჟავა ურთიერთქმედებს ატფ-თან (ATP) რეაქციის შუალედური პროდუქტის - ამინოცილადენილატის წარმოქმნით (ამინომჟავა-AMP). რეაქციის შედეგად მიღებულ გააქტიურებულ ნაერთში (ამინოცილადენილატი) ამინომჟავას კარბოქსილის ჯგუფი აღენიშნომოვოსფატის (AMP) ფოსფატის ჯგუფთან არის ღაკავშირებული. (სურ.)



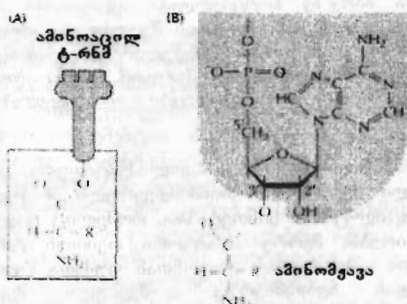
სურ. ამინომჟავას გააქტივება და რეაქციის შუალედური პროდუქტის - ამინოცილადენილატის წარმოქმნა ნაჩვენებია ტრიფტოფანის მაგალითზე. ფერმენტ-ტრიფტოფანილ ტ-რნმ სინთეტაზა ერთმანეთთან აკავშირებს ტრიფტოფანსა და ATP-ს ტრიფტოფანაღენილატის წარმოქმნით.

მომდევნო ეტაპზე ამინოცილადენილატის (ამინოცილ-AMP) ამინოცილის ჯგუფი სატრანსპორტო რნმ-ზე გადაიტანება. რეაქციის შედეგად ამინოცილ ტ-რნმ მიიღება (ამინოცილირება).



სურ. ამინოაცილირება. სურათზე ნახევანებია ტ-რნმ-ის აქცეპტორულ ბოლოსთან კრიტიკოფაზის დაკავშირება.

ამინომეფავას დაკავშირება ტ-რნმ-ების 3'-ბოლოზე განლაგებული CCA თანმიმდევრობის (აქცეპტორული ბოლო) ადენინთან ხდება. ამ დროს ამინომეფავას კარბოქსილის ჯგუფი ადენინის რიბოზას ნაშთის 2'- ან 3'- მდგომარეობაში განლაგებულ ჰიდროქსილის (2'-OH; 3'-OH) ჯგუფთან ურთიერთქმედებს მაღალენერგეტიკული ეთერული ბმის წარმოქმნით. აღსანიშნავია, რომ გააქტიურებულ ამინომეფავას 2'-დან 3'-მდგომარეობაში და პირიქით, სწრაფი გადასვლა შეუძლია. სურ.

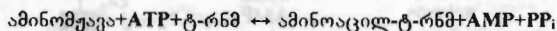


სურ. ტ-რნმ-თან ამინომეფავას დაკავშირება. ამინომეფავას კარბოქსილის ჯგუფი რიბოზასთან ეთერულ ბმას წარმოქმნის. ენაიდან აღნიშნული ბმის ჰიდროლიზი თავისუფალი ერერგის ძალიან მოსვენებთან ცვლასთან არის

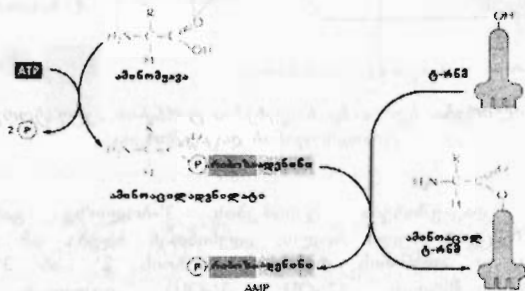
დაკავშირებული, პროცესში მონაწილე ამინომეფავა აქტივირდება. (A)-სტრუქტურის სქემატური სურათი - ამინომეფავა ტ-რნმ-ის 3 -ბოლოს ნუკლეოტიდთან არის დაკავშირებული. (B) - ნახევანებია (A) სქემაზე ლარხში განთავსებული უბნის სტრუქტურა.

არსებობს ფერმენტების (სინთეტაზები) ორი ძირითადი კლასი: ერთი კლასის ფერმენტები ამინომეფავას პირდაპირ რიბოზას 3'-OH ჯგუფთან აკავშირებენ. მეორე კლასის სინთეტაზები პირველ ეტაპზე ამინომეფავას რიბოზას 2'-OH ჯგუფთან დაკავშირებას უზრუნველყოფენ. მომდევნო ეტაპზე კი ტრანსფეროფიკაციის რეაქცია ამინომეფავას 2'-დან 3'-მდგომარეობაში გადაანაცვლებს.

ამინომჟავას გააქტიურებისა და გადატანის ეტაპების ზოგადი რეაქცია აიწერება განტოლებით:

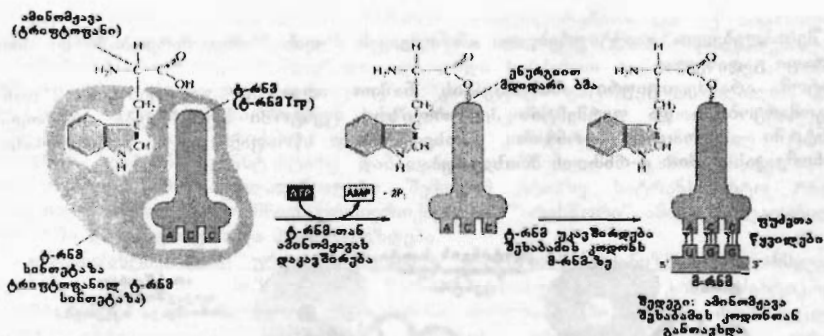


აღნიშნული გარდაქმნების ჯამური რეაქცია ეგზოთერმულია და პიროფოსფატის პიდროლიზის ენერგიის ხარჯზე მიმდინარეობს. ამ დროს ამინოაცილ ტ-რნმ-ის სინთეზს ენერგიით მდიდარი ორი ფოსფატური ბმის ენერგია ხმარდება. ამინომჟავას და ტ-რნმ-ის დაკავშირებისას წარმოქმნილი მაღალენერგეტიკული ეთერული ბმის ენერგია სინთეზირებად პოლიმეპტიდურ ჯაჭვში მომდევნო ამინომჟავას (და არა ამ კონკრეტული ამინომჟავას) ჩასართავად დაიხარჯება.



სურ. ამინომჟავას გააქტივება. ხუროთზე ნაჩვენებია ორ სტადიად მიმდინარე პროცესი. რომლის დროსაც ცილის სინთეზში მონაწილეობის მისაღებად ამინომჟავას გააქტივება ხდება. პროცესი ფერმენტ ამინოაცილ-ტ-რნმ სინთეზის მონაწილეობით მიმდინარეობს. აღსანიშნავია, რომ მაღალენერგეტიკული ბმით შესაბამის ტ-რნმ-ის მოლეკულასთან ეთერული ამინომჟავას დაკავშირება ATP-ის პიდროლიზის ენერგიის ხარჯზე ხორციელდება. აქტივაციის პირველ ეტაპზე ამინომჟავას კარბოქსილის ჯგუფს უკავშირდება AMP რეაქციის შუალედური პროდუქტის - ამინოაცილადენილატის წარმოქმნით. AMP-ის დაკავშირების ნეკულებრთვ არამომცემიანი რეაქციის მაშობრებელი ძალაა ATP-ის მოლეკულის პიდროლიზი. შემდგომ ეტაპზე ამინომჟავა ეთერული ბმით უკავშირდება ტ-რნმ-ს და რეაქციის საბოლოო პროდუქტი - ამინოაცილ-ტ-რნმ-ის მოლეკულა მიიღება.

გენეტიკური კოდის ტრანსლირება (1.რეკოგნიცია; 2.პოლიმეპტიდური ჯაჭვის სინთეზი რიბოსომებზე) ორი ადატორული მექანიზმის თანმიმდევრული მოქმედებით ხორციელდება. პირველი ადატორული ამინოაცილ-ტ-რნმ სინთეზია, რომელიც ცალკეულ ამინომჟავას შესაბამის ტ-რნმ-თან აკავშირებს; მეორე ადატორული თეთიონ ტ-რნმ-ის მოლეკულაა, რომლის ანტიკოდონი მ-რნმ-ის შესაფერის კოდონთან ფუჟეთა წყვილებს წარმოქმნის. აღწერილი ორი ეტაპიდან ნებისმიერზე დაშვებული შეცდომა პოლიმეპტიდურ ჯაჭვში ამინომჟავას შეცდომით ჩართვის მიზეზი ხდება.



სურ. გენეტიკური კოდის ტრანსლირება - ამინოაცილირება და ტრანს-ის ანტიკოდონის დაკავშირება მრნმ-ის შესაბამის კოდონთან. მიმდევრობით განხორციელებული ორი ადაპტორის მოქმედება სურათზე ამინომაჟეა ტრიფტოფანის (Trp) გადარჩევისა და მრნმ-ის შესაბამის კოდონთან - UGG მიხი დაკავშირების მეშველობით ნაჩვენებია.

კოდონი/ანტიკოდონი ურთიერთქმედებისა და ამინოაცილირების აღწერილი მექანიზმის ზედმიწევნით მაღალი სიზუსტის მიუხედავად, შეცდომის დაშვება შესაძლებელია ორივე ეტაპზე:

1. ამინომაჟეების გადარჩევისა და გააქტიურების ეტაპზე. შეცდომა გაცილებით ხშირია მსგავსი სტრუქტურის მქონე ამინომაჟეების გააქტიურების შემთხვევაში;
2. ტრანს-ის ანტიკოდონსა და მრნმ-ის კოდონს შორის ფუძეთა წყვილების წარმოქმნის ეტაპზე;

ამიტომ, ცილის ბიოსინთეზის სიზუსტე და საიმედოობა, სურათზე მოყვანილი ორი ადაპტორული მექანიზმის თანმიმდევრული და შეთანხმებული ფუნქციონირების გარდა, უჯრედში არსებული შესაბამისი კორექციის მექანიზმებითაც არის უზრუნველყოფილი. კორექციის აღნიშნულ სისტემას შემოთავაზებულ ნებისმიერ ეტაპზე დაშვებული შეცდომის რედაქტირება, შესწორება შეუძლია.

ჰიდროლიზური კორექცია (ჰიდროლიზური რედაქტირება) - კორექციის ერთ-ერთი მექანიზმი და არასწორი პროდუქტის შერჩევითი ჰიდროლიზისთვის ფერმენტზე (ამინოაცილ ტრანს-ისინთეტაზა) სპეციალური ჰიდროლიზური ცენტრის არსებობას გულისხმობს. უჯრედში კორექციის ამგვარი მექანიზმის არსებობის დამადასტურებელ ერთ-ერთ არგუმენტად ისიც სახელდება, რომ არასწორი, შეცდომით სინთეზირებული ამინოაცილ ტრანს-ის ჰიდროლიზის სიჩქარე “სწორი პროდუქტის” ჰიდროლიზის სიჩქარეს 2000-ჯერ აღემატება.

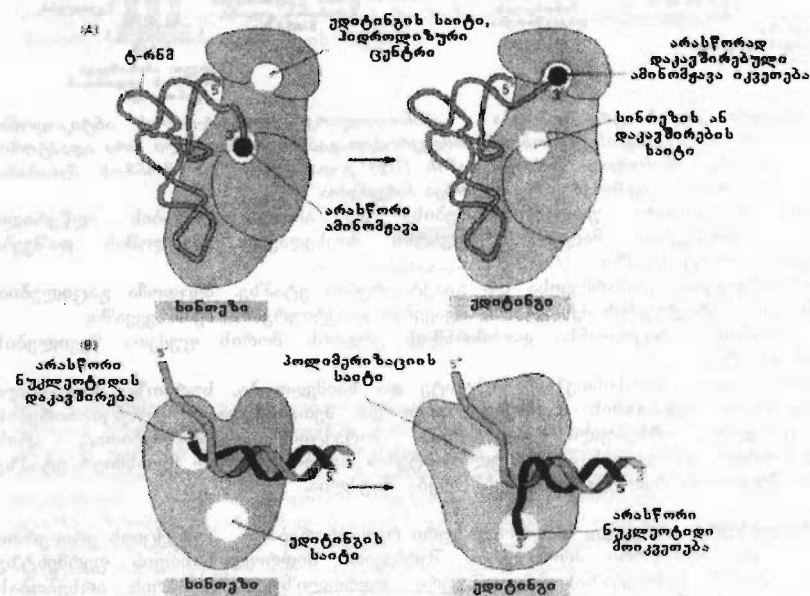
ჰიდროლიზური კორექციის მექანიზმის მიხედვით ფერმენტს - ამინოაცილ ტრანს-ისინთეტაზას - ორი აქტიური ცენტრი აქვს:

1. დაკავშირების ცენტრი და
2. ჰიდროლიზური ცენტრი.

ვარაუდობენ, რომ ამინოაცილირების დროს ფერმენტის ჰიდროლიზური ცენტრი ტრანს-ის აქცეპტორული ბოლოს იმ ჰიდროქსილის ჯგუფის (2'- ან 3'-მდგომარეობა) უბანში განლაგდება, რომელთანაც ამინომაჟეა არ არის დაკავშირებული. ეინაიდან ცნობილია, რომ -

1- არასპეციფიურ, შეცდომით დაკავშირებულ ამინომაჟეას ნაშთს ფერმენტის ამინომაჟეას დაკავშირების (გააქტიურების) ცენტრის მიმართ ნაკლები სწრაფვა ახასიათებს (გაცილებით მაღალია ასეთი პროდუქტის სწრაფვა ფერმენტის ჰიდროლიზური ცენტრის მიმართ);

2- შესაძლებელია გააქტიურებული ამინომჟავას 2'-დან 3'-მდგომარეობაში და პირიქით სწრაფი გადასვლა; ამიტომ არასპეციფიური ამინომჟავას ნაშთი ადვილად გადაიტანება 2'-დან 3'-მდგომარეობაში და ფერმენტის ჰიდროლიზურ ცენტრში აღმოჩნდება. ჰიდროლიზურ ცენტრში ამინოაცილ ტ-რნმ-ის მოხვედრისას სწრაფად ხდება ჰიდროლიზი და ამინომჟავას ნაშთი ტ-რნმ-დან მოიხლიჩება.



სურ. ჰიდროლიზური კორექცია - უდიტინგი. (A) დაკავშირებაში დაშვებულ საკუთარ შეცდომაზე ტ-რნმ სინთეზა ახორციელებს შეცდომით დაკავშირებული ამინომჟავას ჰიდროლიზური რედაქტირების (კორექციის) მექანიზმის საშუალებით. ფერმენტს ორი აქტიური ცენტრი აქვს: 1- დაკავშირების ცენტრი და 2-ჰიდროლიზური ცენტრი. არასწორად დაკავშირებული ამინომჟავას (არასპეციფიურ ამინოაცილის ნაშთს) ფერმენტის ჰიდროლიზური ცენტრის მიმართ გაცილებით მაღალი სწრაფეა აქვს, ვიდრე დაკავშირების ცენტრის მიმართ. სწორად დაკავშირებული ამინომჟავა კი პირიქით, დაკავშირების ცენტრის მიმართ მაღალი სწრაფეით ხასიათდება და ჰიდროლიზური უზნიდან განიზიდება. (B) გარკვეული მსგავსება აღინიშნება დნმ-პოლიმერაზით განხორციელებული შეცდომის კორექციის პროცესთან, მიუხედავად იმისა, რომ რეპლიკაციის დროს აზოკეის პროცესი მატრიცასთან ნუკლეოტიდის შეცდომით გაწვევლებასზე არის მკაცრად დამოკიდებული, ორივე შემთხვევაში კორექცია "არასწორი" პროდუქტის ჰიდროლიზის გზით ხორციელდება.

ქიმიური კორექციის მექანიზმი - ჰიდროლიზური კორექციის მექანიზმის ალტერნატიულია კორექციის ე.წ. ქიმიური მექანიზმი. ქიმიური კორექცია ფერმენტზე სპეციალური ჰიდროლიზური ცენტრის არსებობას არ ითვალისწინებს. კორექციის აღნიშნული მექანიზმი ემყარება პიპოტეზას არასასურველი, არასწორი შუალედური

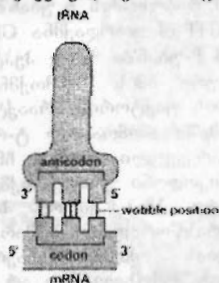
პროდუქტის (ამინოაცილადენილატი) ხსნარში დიფუნდირებისა და იქ ჰიდროლიზის შესახებ. ამინოაცილირების რეაქციის შუალედური პროდუქტი - ამინოაცილადენილატი - წყალხსნარებში საერთოდ არამდგრადია და დიდი სიჩქარით ჰიდროლიზდება. ამასთან არასწორი პროდუქტისთვის დისოციაციის კონსტანტა გაცილებით მაღალია, ეიდრე ამინოაცილ ტ-რნმ-ის წარმოქმნის სიჩქარის კონსტანტა. სწორი შუალედური პროდუქტისთვის კი პირიქით, დისოციაციის კონსტანტა ამინოაცილ ტ-რნმ-ის წარმოქმნის სიჩქარის კონსტანტაზე დაბალია. აღნიშნულიდან გამომდინარე სწორად სინთეზირებული ამინოაცილადენილატი შემდგომ ეტაპზე სატრანსპორტო რნმ-თან ამინოაცილ-ტ-რნმ-ის წარმოქმნით ურთიერთქმედებს, "არასწორი" ამინოაცილადენილატი კი ხსნარში დიფუნდირებს და ჰიდროლიზდება.

კოდონ/ანტიკოდონი ურთიერთქმედების კორექციის მექანიზმი - ტრანსლაციის პროცესის მაღალი სიზუსტით წარმართვისათვის კოდონ/ანტიკოდონი ურთიერთქმედების სტაბილურობა არასკმარისი პირობაა, მით უმეტეს, რომ შეცდომის დაშვება ამინოაცილ-ტ-რნმ-ის მიერ მ-რნმ-ის კოდონის შეცნობის დროსაც შესაძლებელია, ამ დროს მ-რნმ-თან ამინოაცილ-ტ-რნმ-ის არასწორი დაკავშირება და არასწორი კოდონ/ანტიკოდონი ურთიერთქმედების ჩამოვლილება ხდება. ცნობილია, რომ ტრანსლაციის ელონგაციის პროცესში ამინოაცილ-ტ-რნმ რიბოსომის A უბანში EF-Tu-GTP-თან კომპლექსის სახით ხვდება. მომდევნო ეტაპზე GTP-ის გაარდაქმნა GDP-ად კოდონ/ანტიკოდონი დაკავშირების სიგნალს იძლევა, მაგრამ P-უბანში მყოფ პეპტიდსა და A-უბანში განლაგებულ ამინომჟავას შორის პეპტიდური ბმის წარმოქმნა და ტრანსლოკაცია არ განხორციელდება მანამ, სანამ ელონგაციის ფაქტორის არააქტიური ფორმა - EF-Tu-GDP არ დატოვებს რიბოსომას. ვ.ი. რიბოსომაში ამინოაცილ ტ-რნმ-ის მოხვედრასა და პეპტიდური ბმის წარმოქმნას შორის გარკვეული პაუზა ჩნდება. ვინაიდან არასწორი დაკავშირების შემთხვევაში კოდონ/ანტიკოდონი ურთიერთქმედება გაცილებით სუსტია (წარმოქმნება ნაკლები წყალბადური ბმა) ეიდრე სწორი დაკავშირების შემთხვევაში. ასეთი შეყოვნების არსებობა არასწორად დაკავშირებულ ამინოაცილ ტ-რნმ-ს რიბოსომის დატოვების საშუალებას აძლევს. საერთოდ კოდონ/ანტიკოდონი დაკავშირება კოდონის სწორად შეცნობის შემთხვევაშიც არ არის მუდმივი, მაგრამ ამ დროს წარმოქმნილი კავშირი, მეტი რაოდენობით წყალბადური ბმების არსებობის გამო, გაცილებით მტკიცეა, ეიდრე არასწორი შეცნობის შემთხვევაში და ამინოაცილ ტ-რნმ-ის დაკავშირებასა და ელონგაციას შორის წარმოქმნილი პაუზა არ არის საკმარისი დრო ამ კავშირის გაწყვეტისათვის. შედეგად - სწორად დაკავშირებული ამინოაცილ ტ-რნმ, ელონგაციის ფაქტორის ჩამოშორების შემდეგ, თავის ამინომჟავას პოლიპეპტიდის მზარდ ჯაჭვში წართავს.

ამას გარდა ცნობილია, რომ თვითონ რიბოსომებიც აქტიურად მონაწილეობენ ტ-რნმ-ის მოდელელების მიერ მ-რნმ-ის შესაბამისი კოდონის შეცნობაში და რამდენიმე ხარისხით მაღლა სწევნ ამ მექანიზმის ფუნქციონირების სიზუსტეს. აღნიშნული უფექტი განპირობებულია შესაბამისი ამინოაცილირებული ტ-რნმ-ის ამორჩევისას მომქმედი კორექციის სპეციალური, GTP-ის EF-Tu-დამოკიდებულ ჰიდროლიზთან დაკავშირებული, მექანიზმების არსებობით. ექსპერიმენტული გზით დადგენილია, რომ A - უბანში სწორი ტ-რნმ-ის მოხვედრის შემთხვევაში რიბოსომები 10000-ჯერ უფრო სწრაფად ახდენენ GTP-ის ჰიდროლიზს, ეიდრე არასწორი ტ-რნმ-ის შემთხვევაში.

ვარაუდობენ, რომ რიბოსომებს უნდა შეეძლოთ სწორი (cognate) და არასწორი (noncognate) კოდონ/ანტიკოდონი ურთიერთქმედების ერთმანეთისგან განსხვავება და ამ ინფორმაციის სპეციალურ GTP - აზურ ცენტრში გადაცემა. ამ თვისების გამო GTP-ის ჰიდროლიზი და შესაბამისად არააქტიური EF-Tu-GDP-ბინარული კომპლექსის გამოთავისუფლება უპირატესად იმ რიბოსომებიდან ხდება, რომელთა A - უბანში სწორი ამინოაცილ-ტ-რნმ-ია განლაგებული.

არაცალსახა შესაბამისობის პიპოთეზა - რიბოსომის A-უბანში მოხვედრის შემდეგ ტ-რნმ-ის ძირითადი ფუნქციას კოდონის შეცნობა წარმოადგენს. კოდონი-ანტიკოდონი ურთიერთქმედება ფუძეების კომპლემენტური შეუღლების გზით ხდება, მაგრამ ჩვეულებრივ, ტრადიციული კომპლემენტური ურთიერთქმედებისაგან განსხვავებული წესის მიხედვით. კოდონის და ანტიკოდონის ურთიერთქმედებისას ჯაჭვების ანტიპარალელურობის პრინციპი დაცულია, მაგრამ თუ დავუშვებთ, რომ კოდონის თითოეული ფუძე ანტიკოდონის კომპლემენტურ ფუძესთან უოტსონ-კრიკის წყვილს წარმოქმნის, მაშინ თითოეულ კოდონს მხოლოდ ერთი ანტიკოდონის შეცნობა უნდა შეეძლოს. სინამდვილეში ზოგიერთი ტ-რნმ ერთზე მეტ კოდონს შეიცნობს. ამ და სხვა ფაქტორები მასალაზე დაყრდნობით ფ. კრიკის მიერ გამოთქმული იყო მოსაზრება, რომლის მიხედვით კოდონი-ანტიკოდონი ურთიერთქმედებისას კოდონის მესამე და ანტიკოდონის პირველი ფუძის დაწყვილებას დანარჩენ ორ ფუძესთან შედარებით ნაკლებად მკაცრი სტერიული შეზღუდვები გააჩნია, ანუ დასაშვებია ერთგვარი სტერიული თავისუფლება - "რხევა", ანუ არაცალსახა შესაბამისობა. აღნიშნული მოსაზრება კოდონი-ანტიკოდონი ურთიერთქმედებისას ფუძეთა დაწყვილების განსხვავებული კომბინაციების არსებობას დასაშვებად მიიჩნევს.



bacteria		eucaryotes	
wobble codon base	possible anticodon bases	wobble codon base	possible anticodon bases
U	A, G, or C	U	G or C
C	G or U	C	G or U
A	U or I	A	U
G	C or U	G	C

სურ. კოდონი-ანტიკოდონის არაცალსახა ურთიერთქმედება. პირველ გრაფაში მოცემულია კოდონის მესამე, ანუ მერვე (არაცალსახა) მდგომარეობაში განლაგებული ნუკლეოტიდები. მეორე გრაფაში მოცემულ ყოველ ნუკლეოტიდთან მათ ფუძეთა წვეილების წარმოქმნა შეუძლიათ. ამრიგად, თუ მაგალითად ინოზინი (I) ტ-რნმ-ის ანტიკოდონის მერვე მდგომარეობაში არის განლაგებული, მაშინ ტ-რნმ-ს ბაქტერიულ უჯრედებში სამი, ეუკარიოტებში კი ორი განსხვავებული კოდონის შეცნობა შეუძლია. ინოზინი გუანინის დეზამინირების შედეგად მიიღება. აღნიშნული ქიმიური მოდიფიკაცია ტ-რნმ-ის სინოზის დასრულების შემდეგ ხდება. არასტანდარტული ფუძეთა წვეილები, ინოზინის მოსაწოდებლად წარმოქმნილი წვეილების სათვლით, როგორც წესი ტრადიციულ ფუძეთა წვეილებთან შედარებით უფრო სუსტია. აღსანიშნავია, რომ კოდონი-ანტიკოდონი ურთიერთქმედებისას ფუძეთა წვეილების წარმოქმნა კოდონის 1 და 2 მდგომარეობაში მეტად არის განსაზღვრული: აქ მხოლოდ ტრადიციული წვეილებია დასაშვები. როგორც ეარაულობენ, პროკარიოტებისა და ეუკარიოტების ფუძეთა არაცალსახა შესაბამისობაში არსებული სხვაობის მიხედვით მათი რიბოსომების განსხვავებული სტრუქტურული ორგანიზაცია უნდა იყოს.

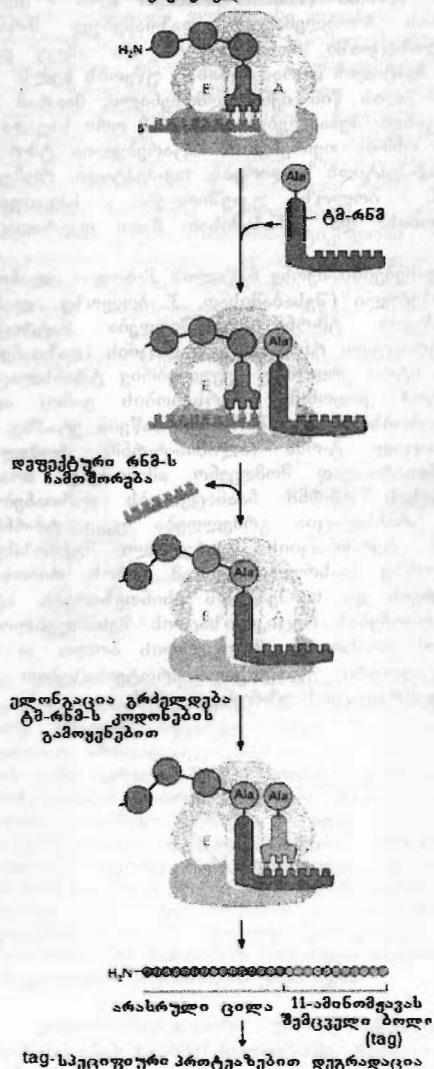
კოდონი-ანტიკოდონი ურთიერთქმედების წესები შეჯამებულია არაცალსახა შესაბამისობის (wobble) პიპოთეზაში, რომლის თანახმად კოდონი-ანტიკოდონის წვეილის წარმოქმნა კოდონის პირველი ორი მდგომარეობისათვის ყოველთვის მკაცრად განსაზღვრული წესის მიხედვით მიმდინარეობს, მესამე მდგომარეობისთვის კი შესაძლებელია "რხევა", ანუ არაცალსახა შესაბამისობა. ვარაუდობენ, რომ ტ-რნმ-ის ანტიკოდონის მარჯვენის კონფორმაცია, რომელიც ანტიკოდონის პირველი ფუძის მნიშვნელოვანი ძეგადობის საშუალებას იძლევა, არაცალსახა ურთიერთქმედების საფუძველს წარმოადგენს.

სატრანსპორტო-მატრიცული რნმ - ტმ-რნმ (Transfer-messenger RNA - tmRNA) ბაქტერიული რიბონუკლეინის მექანიზმის პრობლემატურ, დაზიანებულ ტმ-რნმ-ზე შეჩერებული 70S რიბოსომების რეკიკლიზაციაში მონაწილეობს და ამავე დროს ნაწილობრივ სინთეზირებული, არასრული პეპტიდის დერადაცემაზე უწყობს ხელს.

ტმ-რნმ - *E. coli* -ის უჯრედებში 20 წლის წინ იქნა აღმოჩენილი, მაგრამ მისი ფუნქციის დადგენა მხოლოდ 1996 წელს გახდა შესაძლებელი. ტმ-რნმ ორი სხვადასხვა რნმ-ის -სატრანსპორტო და მატრიცული რნმ-ის თვისებების მატარებელია. ტმ-რნმ-ის მატრიცული თვისებების მქონე ნაწილი tag-პეპტიდის კოდირებს. tag-პეპტიდი, რომელიც სინთეზირებადი ცილის მოლეკულებს C - ბოლოზე უკავშირდება, სპეციფიური პროტეინაზებით ამ მოლეკულების შეცნობისა და შესაბამისად მათი დეგრადაციის სიგნალს წარმოადგენს.

ტმ-რნმ-ის სატრანსპორტო რნმ-ის თვისებების მქონე ნაწილის 3'-ბოლო ალანინ-ტმ-რნმ-სინთეტაზას მიერ არის ამინოაცილირებული (შესაბამისად, 3' ბოლოზე ალანინი აქვს დაკავშირებული). ამინოაცილირებული ტმ-რნმ უკავშირდება მატრიცაზე შეჩერებულ რიბოსომებს, რომელსაც მატრიცული რნმ-ის დეგრადაციის (დაზიანების) გამო, ცილის სინთეზის გაგრძელება და სტოპ კოდონზე ჩვეულებრივ ტრანსლაციის ტერმინაცია (გაყვითლდ მატრიცაზე სტოპ კოდონის არარსებობის გამო) აღარ შეუძლიათ. ასეთ რიბოსომებს ტმ-რნმ შეიცნობს და უკავშირდება. საწყის ეტაპზე, ტმ-რნმ-ი ფუნქციონირებს როგორც ამინოაცილ ტ-რნმ (ალანინ-ტ-რნმ), რომელსაც სინთეზირებადი ცილის მოლეკულაში ჩასართავად მომდევნო ამინომჟავა მოაქვს. შეჩერებულ რობოსომასთან დაკავშირებისას ტმ-რნმ ჩაანაცვლებს დაზიანებულ, დეგრადირებულ მ-რნმ-ს. ამის შემდეგ ტრანსლაცია გრძელდება უკვე ტმ-რნმ-ის მატრიცულ ნაწილზე და ტრანსლაციის ტერმინაციის უჯრედული მექანიზმების გამოყენებით ჩვეულებრივ, სტოპ კოდონზე დასრულდება. ამ დროს რიბოსომა მატრიცად ტმ-რნმ-ის ნუკლეოტიდებს იყენებს და tag-პეპტიდის ასინთეზირებს. სტოპ კოდონზე ტრანსლაციის ტერმინაცია რიბოსომების რეკიკლიზაციის შესაძლებლობას ქმნის, ამგვარად სინთეზირებული ცილის არასრული მოლეკულის ბოლო კი tag-პეპტიდით იქნება მონიშნული, რაც სპეციფიური უჯრედული პროტეინაზებით tag-ნიშნული პეპტიდის შეცნობასა და სწრაფ დეგრადაციას უზრუნველყოფს.

**დეფექტურ მ-რნმ-ზე
შენერებული რიბოსომა**



სურ. დეფექტურ, არასრულყოფილ მ-რნმ-ზე შესერებული ბაქტერიული რიბოსომის რეციკლიზაცია. სურათზე ნაჩვენებია 36S რიბონუკლეოპროტეინის შემცველი ბაქტერიული ტმ-რნმ. ტმ-რნმ (სატრანსპორტო-მატრიცული რნმ) ორი სახის რნმ-ის - ტ-რნმ-ის და მ-რნმ-ის ფუნქციების მატარებელია და მისი სახელწოდებაც სწორედ აქედან არის წარმოქმნილი. ტმ-რნმ ალაანინის გადაამტანია, მას შეუძლია შევიდეს მ-რნმ-თან დაკავშირებული რიბოსომის თავისუფალ A-უბანში, რათა ეს ალაანინი პოლიპეპტიდურ ჯაჭვს დაუკავშიროს. შექმნას მატრიცის იმიტაცია და პროცესიდან გამოირიცხოს სხვა ტ-რნმები. რომელია დაკავშირებული კოდონები აღნიშნულ მატრიცაზე არ არის რიბოსომა ტმ-რნმ-ზე ათ კოდონს ტრანსლირებს და ცილის სინთეზს მოლეკულის ბოლოზე 11-ამინომჟავისაგან (ალაანინი) შემდგარი თანმიმდევრობის მიერითი ასრულებს. ამ გზით ხდება დეფექტურ მ-რნმ მატრიცაზე სინთეზირებული ცილის მოლეკულების მონიშვნა აღნიშნულ თანმიმდევრობას შეიცავს პრიტეაზები. რომლებიც ცილის მთელი მოლეკულის დეგრადაციის განახორციელებენ.

გენის ექსპრესიის რეგულაცია

გენის აქტივობა მისი პროდუქტების (რნმ და ცილები) რაოდენობით განისაზღვრება. გენის აქტივობის ხარისხს გენის ექსპრესია ეწოდება. გენების ექსპრესიის რეგულაციის საშუალებით ორგანიზმი მოცემულ მომენტში ხელმისაწვდომ ენერგეტიკულ რესურსებს ირჩევს, რაც რეპროდუქციის მაქსიმალურ სიჩქარეს უზრუნველყოფს და გარემოს მუდმივად ცვლად პირობებთან შეგუების ერთერთ მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს.

ცილის ან ნუკლეინის მჟავების მაკოდირებელი გენების ექსპრესიის შედეგად უჯრედში ფუნქციური თვალსაზრისით სრულყოფილი მაკრომოლეკულები ყალიბდება, რაც საბოლოო ჯამში გარკვეული ფენოტიპის მქონე ორგანიზმის ფორმირებას უზრუნველყოფს. გენის ექსპრესიის პირველ ეტაპზე დნმ-ში კოდირებული გენეტიკური ინფორმაცია მატრიცულ რნმ-ებზე (messenger RNA, mRNA) გადაიწერება (ტრანსკრიპცია). გენეტიკური ინფორმაციის შენახვაში მ-რნმ-ები ერთგვარი შუალედური რგოლის ფუნქციას ასრულებენ. ზოგ შემთხვევაში გენის ექსპრესიის საბოლოო შედეგი თავად რნმ-ებია (რ-რნმ, ტ-რნმ, მბ-რნმ), რომლებიც რიგი ფერმენტული მოდიფიკაციების შემდეგ უშუალოდ ერთვებიან უჯრედულ პროცესებში. გენეტიკური ინფორმაციის რეალისაციის მეორე ეტაპზე (ტრანსლაცია) მ-რნმ-ის ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობა სინთეზირებადი ცილის მოლეკულის ამინომჟავურ თანმიმდევრობას განსაზღვრავს.

ამგერად, გენის ექსპრესია ორი გლობალური მოლეკულურ-გენეტიკური მექანიზმით - ტრანსკრიპციითა და ტრანსლაციით - არის უზრუნველყოფილი. თუმცა აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ გენების ექსპრესიის პროცესი მხოლოდ მათი ტრანსკრიპციითა და ტრანსლაციით არ შემოიფარგლება. გენების ექსპრესიისთვის ასევე მნიშვნელოვანია მ-რნმ-ისა და ცილების პოსტტრანსკრიპციული და პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციები. რნმ-წინამორბედების პოსტტრანსკრიპციული მოდიფიკაციები მ-რნმ-ის ტრანსლაციისთვის მომზადებას უზრუნველყოფს და ციტოპლაზმაში მისი სიცოცხლის ხანგრძლივობას განსაზღვრავს. პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციები კი ცილის სრულფასოვანი ფუნქციონირებისთვის არის აუცილებელი.

დნმ-ის თანმიმდევრობები პირობითად ორ ჯგუფად შეიძლება დაეყოს - რეგულატორული უბნები (რეგულატორული გენები) და სტრუქტურული გენები.

- რეგულატორული უბნები არ ტრანსკრიბირდება ანუ ჩვეულებრივ მათ არცერთი ტიპის რნმ არ შეესაბამება;
- სტრუქტურული გენები - ტრანსკრიბირდება და ტრანსკრიპციის შედეგად მატრიცული, რიბოსომული და სატრანსპორტო რნმ-ები სინთეზირდება.

გენი

პრომოტორი

ოპერატორი

სტრუქტურული გენები

ტერმინატორი

სტრუქტურული გენები თავის მხრივ კონსტიტუციურ და ინდუციბელურ გენებად იყოფა:

კონსტიტუციური გენები მუდმივად ჩართულია, ისინი ონტოგენეზის ყველა სტადიაზე და ყველა ქსოვილში ფუნქციონირებენ. კონსტიტუციურ გენებს მიეკუთვნება:

- მატრიცული სინთეზის პროცესებში მონაწილე კომპონენტებისა და ფერმენტების (ტ-რნმ, რ-რნმ, დნმ-პოლიმერაზები, რნმ-პოლიმერაზები, რიბოსომული ცილები) მაკოდირებელი გენები;

- უჯრედის აუცილებელი სტრუქტურული კომპონენტების (მაგ. ჰისტონური ცილები) მაკოდირებელი გენები;
- უჯრედში მუდმივად მიმოცვლითი პროცესების (მაგ. გლიკოლიზი) მაკონტროლებელი გენები.

კონსტიტუციური გენებს ხშირად “საოჯახო მეურნეობის” გენებსაც უწოდებენ. ფაქტორად კონსტიტუციური გენების და მათი პროდუქტების გარეშე უჯრედს არსებობა არ შეუძლია.

ინდუციბელური გენები ონტოგენეზის გარკვეულ ეტაპებზე სხვადასხვა ქსოვილებში ფუნქციონირებენ. ინდუციბელური გენები შეიძლება ჩაითოს ან გამოირთოს. მათი აქტიუობა “შეტ-ნაკლებობის” პრინციპით რეგულირდება. ინდუციბელური გენები ქსოვილსპეციფიური გენებია, სხვაგვარად მათ “ფუნქციების” გენებსაც უწოდებენ. ინდუციბელური გენების პროდუქტები (ინდუციბელური ფერმენტები) მხოლოდ საჭიროების შემთხვევაში სინთეზირდება. ინდუციბელურ გენთა ჯგუფს მიეკუთვნება როგორც ონტოგენეზის მაკონტროლებელი გენები, ისე გენები რომლებიც პირდაპირ განსაზღვრავენ უჯრედისა და მთელი ორგანიზმის კომპონენტების სტრუქტურასა და ფუნქციას.

ცნობილია რომ, დნმ-ის ერთსა და იმავე უბანს განსხვავებული ფუნქციების შესრულება შეუძლია, აქედან გამომდინარე განსხვავებები სემიოთანამოთვლილ გენთა ჯგუფებს შორის, ძალიან მკაცრად განსაზღვრული არ არის.

არსებობს ინდუციბელური გენები, რომლებიც ჩვეულებრივ (ნორმაში) ჩართულია და ინდუციბელური გენები რომლებიც ნორმაში გამორთულია. გამორთული ინდუციბელური გენების ჩართვას *ინდუქცია*, ჩართული გენების გამორთვას კი *რეპრესია* ეწოდება.

გენების აქტიუობის რეგულაციას *მართვის მოლეკულურ-გენეტიკური ხისტემა* განახორციელებს. გენების ინდუქციასა და რეპრესიაზე მრავალრიცხოვანი და სრულიად განსხვავებული ფაქტორები შეიძლება ახდენდეს გავლენას. ასეთ ფაქტორებს ეფექტორებს უწოდებენ. ეფექტორები სხვადასხვა წარმოშობისაა, სოფი ეფექტორი:

- უშუალოდ ორგანიზმის გენოშით არის კოდირებული (მაგ. სითბური შოკის ცილები);
- ნივთიერებათა ცვლის შუალედურ პროდუქტს წარმოადგენს;
- უჯრედში გარეშო არიდან ან ორგანიზმის სხვა უჯრედებიდან და ქსოვილებიდან მზა სახით ხედება;
- გარემოს ფიზიკური ფაქტორების (მაგ. ექსტრემალური ტემპერატურა, ულტრაიისფერი გამოსხივება) ზეგავლენით პირდაპირ უჯრედში წარმოიქმნება და ა.შ.

ეფექტორების კონსტიტუციური გენების მიერ კოდირებული პროდუქტები, რომლებიც სხვადასხვა ბირთვული მემბრანის ცილებს, ცილების დამატება და სხვა კონსტრუქციული ფაქტორების ზემოქმედება ქაჩნავენ სინთეზირდება. უშუალოდ, თვითონ ორგანიზმის სითბური შოკის ცილები, კონსტრუქციული ცილები, ისინი სრულიად განსხვავებულ ორგანიზმებს, აღნიშნული სტრუქტურის სითბური შოკის ცილები ეხიფრსაღერ ეფექტორებს წარმოადგენენ.

გენების აქტიუობის რეგულაციის შესაძლებლობით ხსნიან იმ ფაქტს, რომ იდენტური გენოტიპის მიუხედავად, მრავალუჯრედიანი ორგანიზმის უჯრედებს სრულიად განსხვავებული სტრუქტურა და ფუნქციები გააჩნიათ. ერთი სახის ცილების სინთეზიდან სხვა სახის ცილების სინთეზზე გადართვა საფუძვლად უდევს განვითარების ისეთ განსხვავებულ ფორმებს როგორიცაა: ვირუსების რეპროდუქცია ინფიცირებულ უჯრედებში, ზრდა და სპორთწარმოქმნის პროცესი ბაქტერიებში, ემბრიონის განვითარება ან ქსოვილთა დიფერენცირება. აღნიშნული პროცესების თითოეულ ეტაპზე სპეციფიური ცილები სინთეზირდება. ცნობილია რამდენიმე მექანიზმი, რომელთა მეშვეობით ერთი და იგივე გენების კრებული ცილის სინთეზის

დეტერმინირებას ახდენს ორგანიზმის ცხოველქმედების განსხვავებულ პირობებში და განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე.

გენის ექსპრესიის რეგულაცია რამდენიმე განსხვავებულ დონეზე შეიძლება განხორციელდეს:

1. გენური დონე;
2. ტრანსკრიპციული დონე;
3. ტრანსლაციური დონე;
4. ფუნქციური დონე.

1. გენურ დონეზე გენების ექსპრესიის რეგულაცია შესაბამისი ნიშან-თვისების მაკონტროლირებელი გენების რაოდენობისა და მათი ლოკალიზაციის ადგილის შეცვლასთან არის დაკავშირებული;

2. ტრანსკრიპციის დონეზე რეგულაცია განსაზღვრავს რომელი და რამდენი მ-რნმ-ის სინთეზი არის აუცილებელი მოცემულ მომენტში;

3. ტრანსლაციის დონეზე გენის ექსპრესიის რეგულაციის მექანიზმი რიბოსომებში ტრანსლაციისათვის მ-რნმ-ების გადარჩევას უზრუნველყოფს;

4. ფუნქციურ დონეზე გენის ექსპრესიის რეგულაცია ფერმენტების აქტივობის ალოსტერულ რეგულაციას უკავშირდება.

აღნიშნულის გარდა გენების აქტივობის კონტროლი შესაძლებელია განხორციელდეს პოლიპეტიდების პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციების მეშვეობით, მ-რნმ-ის პოსტტრანსკრიპციული მოდიფიკაციების გზით და სხვ.

პროკარიოტებში გენების აქტივობა ძირითადად ტრანსკრიპციის დონეზე რეგულირდება.

გენის ექსპრესიის რეგულაცია პროკარიოტებში - გენური გადართვები და გენეტიკური აქტივობის რეგულაციის მექანიზმები პროკარიოტებში უკვე არის შესწავლილი ვიდრე ეუკარიოტებში. პროკარიოტებში გენების ექსპრესიის რეგულაციის ერთეულია ოპერონი. ოპერონი - გენების ჯგუფია, რომელთა ფუნქციონირების შედეგად უჯრედის მოთხოვნილების შესაბამისი ცილები სინთეზირდება. ოპერონი ორი განსხვავებული სახის გენებს შეიცავს:

- სტრუქტურული გენები უჯრედული პროცესების ნორმალური მიმდინარეობისთვის აუცილებელ ცილებს აკოდირებენ (მაგ. შაქრების მეტაბოლიზმში მონაწილე ცილები). სტრუქტურული გენები ერთად არიან დაჯგუფებული და მათი ტრანსკრიპციის შედეგად პოლიციტრონული მ-რნმ-ის ერთი მოლეკულა სინთეზირდება.
- რეგულატორული გენები სხვა გენების რეგულაციაში მონაწილე ცილებს აკოდირებენ.

გენი
რეგულატორი



ტრანსკრიპციის
მაკონტროლირებელი უბანი

სტრუქტურული გენები

სურ ტიპური პროკარიოტული ოპერონი - lac ოპერონი. lac ოპერონი რეგულატორულ უბანს და 4 გენს შეიცავს:

- სამი გენი LacZ, LacY, LacA. ლაქტოზას მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტებს კოდირებს;
- LacI გენით ექსპრესიის რეგულატორული ცილა - lac-რეპრესორია კოდირებული;
- რეგულატორული უბანი (ტრანსკრიპციის მაკონტროლირებელი უბანი) პრომოტორსა და ოპერატორს შეიცავს.

ოპერონული ორგანიზაცია ბაქტერიულ უჯრედებს ერთგვარ უპირატესობას ანიჭებს. ევოლუციური განვითარების პროცესში ფუნქციურად მონათესავე გენების ოპერონებში გაერთიანება და ოპერონული სტრუქტურის ჩამოყალიბება ბაქტერიებს მოცემულ მომენტში მათთვის აუცილებელი ფუნქციების ერთი რეგულატორული აქტით შეძენის საშუალებას აძლევს. გენების ოპერონული ორგანიზაცია ეუკარიოტებისთვის დამახასიათებელი არ არის.

პროკარიოტებში გენების ექსპრესიის ყველაზე მარტივი და ეფექტური კონტროლი ტრანსკრიპციის დონეზე ხორციელდება. ცნობილია გენების ექსპრესიის რეგულაციის რამდენიმე ტიპი: პოზიტიური კონტროლი, ნეგატიური კონტროლი, რამდენიმე ოპერონის ტრანსკრიპციის ერთდროული კონტროლი და სხვ.

გენის ექსპრესიის რეგულაციის მექანიზმების ანალიზის საფუძველზე გამოვლენილია რეგულატორული ელემენტების სამი განსხვავებული ტიპი:

1. **რეგულატორული თანმიმდევრობები** - დნმ-ის ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობების უბნები (პრომოტორი, ტერმინატორი და სხვ.), რომლებთანაც რეგულატორული ცილების ურთიერთქმედების შედეგად მ-რნმ-ის სინთეზის (ტრანსკრიპციის) რეგულაცია ხორციელდება.
2. **რეგულატორული ცილები** - ცილები, რომლებიც დნმ-ის (ტრანსკრიპციის ერთეულის) რეგულატორულ ელემენტებთან ურთიერთქმედებენ. რეგულატორული ცილების აქტივობა ხშირად დაბალმოლეკულური ეფექტორის მოლეკულებთან სპეციფიური დაკავშირებით რეგულირდება.
3. **ეფექტორები** - არაცილოვანი ბუნების სასიგნალო მოლეკულები, რომლებიც ცილა-რეგულატორებთან ურთიერთქმედებენ და მათ აქტივობას განსაზღვრავენ.

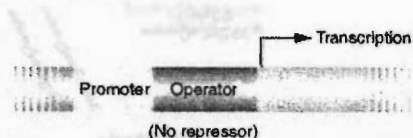
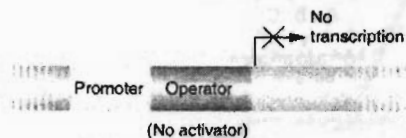
გენების აქტივობის რეგულაციის ზოგადი პრინციპები - ოპერონებში გენური აქტივობის რეგულაციის ზოგადი პრინციპები 1961 წელს ფრანსუა ჯაკობისა და ჯაკ მონროს მიერ არის შემუშავებული (ნობელის პრემია 1965წ). მათი კონცეფციის თანახმად პროკარიოტებში გენების აქტივობის რეგულაციის ერთეულზე (ოპერონი) სტრუქტურული გენების ჯგუფის ტრანსკრიპცია ორი რეგულატორული ელემენტით - გენი-რეგულატორით და ოპერატორის უბნით - რეგულირდება. ოპერატორი უმეტესწილად პრომოტორსა და სტრუქტურულ გენებს შორის არის განლაგებული; გენი-რეგულატორი კი შესაძლებელია ოპერონის გვერდით, ან ოპერონიდან გარკვეული მანძილის დაშორებით, იყოს ლოკალიზებული.

გენი-რეგულატორი რეგულატორულ ცილას (რეპრესორი ან აქტივატორი) კოდირებს. თუ გენი-რეგულატორის პროდუქტი ცილა-რეპრესორია, მაშინ ოპერატორთან მისი (რეპრესორი) დაკავშირება პრომოტორთან რნმ-პოლიმერაზას სპეციფიურ დაკავშირებას ხელს უშლის და ამით სტრუქტურული გენების ტრანსკრიპციის ბლოკირებას ახდენს (ნეგატიური რეგულაცია). და პირიქით, თუ გენი-რეგულატორის პროდუქტი ცილა-აქტივატორია (აქტიური აპოინდუქტორი), ოპერატორთან ან ოპერატორის მიმდებარე უბანთან მისი (აქტივატორი) დაკავშირება ტრანსკრიპციის ინიციაციის ხელშეწყობა პირობებს ქმნის (პოზიტიური რეგულაცია).

პოზიტიური რეგულაცია



ნეგატიური რეგულაცია



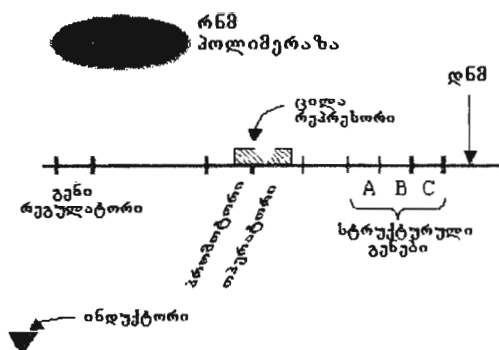
ოპერონის შემადგენლობაში შემავალი სტრუქტურული გენების ექსპრესიის რეგულაციაში დაბალმოლეკულური ნივთიერებები - ეფექტორებიც - მონაწილეობენ. ეფექტორებს განსხვავებული რეგულატორული ფუნქციების შესრულება შეუძლიათ - ზოგი მათგანი ფუნქციონირებს, როგორც ინდუქტორი (მაგ. ალოლაქტოზა), ზოგიც სტრუქტურული გენების კორეპრესორის (მაგ. ტრიფტოფანი) ფუნქციას ასრულებს.

ოპერონის ფუნქციონირებაზე ეფექტორის მოლეკულების გადუნის ტიპის მიხედვით განასხვავებენ *ინდუცირებად* (ჩართვადი) და *რეპრესირებად* (გამორთვადი) ოპერონებს:

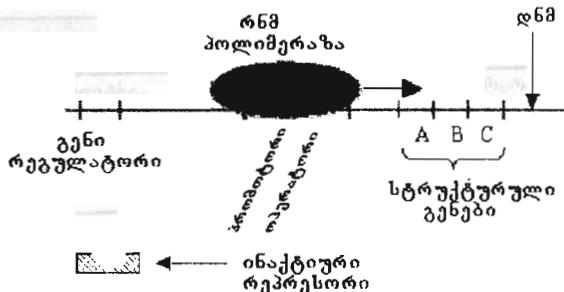
	სტრუქტურული გენები	რეპრესორი
ინდუცირებადი ოპერონები	არააქტიური	აქტიურია (ტრანსკრიპციას აინიბირებს)
რეპრესირებადი ოპერონები	აქტიური	არააქტიურია (ტრანსკრიპციას გააქტივების შემდეგ აინიბირებს)

რეპრესორთან ეფექტორის მოლეკულის დაკავშირების შედეგი (ინდუქცირებადობა) ინდუცირებად და რეპრესირებად სისტემებს შორის უმთავრესი განსხვავებაა:

ინდუცირებად სისტემაში - ცილა რეპრესორთან ეფექტორის მოლეკულის ურთიერთქმედების შედეგად რეპრესორი ოპერატორს ვეღარ უკავშირდება. რეპრესირებად სისტემაში - ცილა რეპრესორთან ეფექტორის მოლეკულის ურთიერთქმედების შედეგად რეპრესორი ოპერატორს უკავშირდება.



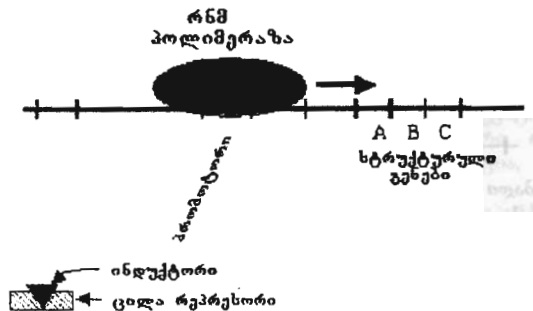
სურ. ინდუცირებადი ოპერონი - ნორმაში გამოთვლილია. ინდუცირებადი ოპერონის ცილა რეპრესორი ჩვეულებრივ აქტიურია, აქვს მაღალი სიჩქარე ოპერატორის უბნის მიმართ და მტკიცედ უკავშირდება მას. ოპერატორთან დაკავშირებისას რეპრესორი ნაწილობრივ პრომოტორის თანმიმდევრობებსაც გადაფარავს. რნმ-პოლიმერაზა პრომოტორის ევლარ უკავშირდება და სტრუქტურული გენები არ ტრანსკრიბდება.



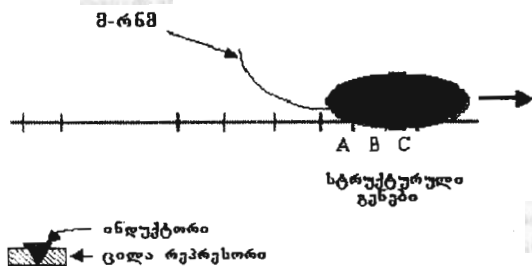
სურ. რეპრესირებადი ოპერონი - ნორმაში ჩართულია. რეპრესირებადი ოპერონის ცილა რეპრესორი არააქტიურია, დამოუკიდებლად ის ოპერატორის უბანს უკავშირდება. დნმ-ზე რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირების უბანი - პრომოტორი - თავისუფალია, ფერმენტი უკავშირდება პრომოტორს და ოპერონის სტრუქტურულ გენებს ტრანსკრიბირებს. ინდუცირებადი ოპერონებისგან განსხვავებით რეპრესირებადი ოპერონების ტრანსკრიპცია განუწყვეტლივ მიმდინარეობს.

- ოპერონი ინდუცირებადია - თუ რეგულატორულ ცილასთან უფექტორის დაკავშირება ოპერონის ჩართვას, ანუ სტრუქტურული გენების აქტიურ ტრანსკრიპციას უზრუნველყოფს. მაგ. lac-ოპერონი ინდუცირებადი სისტემაა.

A



B



სურ. ინდუცირებადი ოპერონის რეგულატორული გენის პროდუქტთან (აქტიური ცილა-რეპრესორი) ეფექტორის (ინდუქტორი) მოლეკულის დაკავშირება ოპერონის ჩართვას იწვევს. არეში ინდუქტორის არსებობის შემთხვევაში ინდუქტორის მოლეკულა უკავშირდება აქტიურ ცილა რეპრესორს. ამ დაკავშირების შედეგად იცვლება რეპრესორის კონფორმაცია, ის კარგავს სწრაფვას ოპერატორის უბნის მიმართ, დნმ-დან დისოცირდება და პრომოტორს ათავისუფლებს (A). რნმ-პოლიმერაზა უკავშირდება თავისუფალ პრომოტორს და სტრუქტურულ გენებს ტრანსკრიბირებს (B).

- ოპერონი რეპრესირებადია - თუ რეგულატორულ ცილასთან ეფექტორის დაკავშირება ოპერონის გამორთვას, ანუ სტრუქტურული გენების ტრანსკრიპციის ბლოკირებას იწვევს. მაგ. trp-ოპერონი რეპრესირებადი სისტემაა.



სურ. რეპრესირებადი ოპერონის რეგულატორული გენის პროდუქტთან (არააქტიური ცილა რეპრესორი) ეფექტორის (კორეპრესორი) მოლეკულის დაკავშირება ოპერონის გამორთვას იწვევს. სვეულბრივ, ნორმაში რეპრესირებადი ოპერონების ცილა რეპრესორი არააქტიურია, ის ოპერატორის უბანს ვერ უკავშირდება და შესაბამისად პრომოტორთან რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირებასა და სტრუქტურული გენების ტრანსკრიპციას ხელს არ უშლის.

არეში ეფექტორის (კორეპრესორი) არსებობის შემთხვევაში კორეპრესორის მოლეკულა უკავშირდება არააქტიურ ცილა რეპრესორს. ამ დაკავშირების შედეგად რეპრესორი აქტიურ კონფორმაციას იძენს. გააქტივებული რეპრესორი (ეფექტორი/რეპრესორი კომპლექსი) ოპერატორის უბანს უკავშირდება, ხელს უშლის პრომოტორთან რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირებას და სტრუქტურული გენების ტრანსკრიპციის ინიცირებას, ბლოკირებას იწვევს.

ინდუცირებადი და რეპრესირებადი ოპერონების მაგალითზე განხილული ტრანსკრიპციის კონტროლის ორივე მექანიზმი გენის ექსპრესიის ნეგატიური რეგულაციის მაგალითია, ვინაიდან ორივე შემთხვევაში ოპერატორთან რეპრესორის დაკავშირება ტრანსკრიპციის ბლოკირებას იწვევს. ერთ შემთხვევაში ტრანსკრიპციას აქტიურ რეპრესორი ინიცირებას (ინდუცირებადი ოპერონი), მეორე შემთხვევაში კი ტრანსკრიპციის ბლოკირებისთვის არააქტიური რეპრესორის წინასწარი გააქტივება არის საჭირო (რეპრესირებადი ოპერონი).

		სტრუქტურული გენები	რეპრესორი ან რეგულატორი
ნეგატიური კონტროლი (აქტიური რეპრესორი ტრანსკრიპციას ინიცირებს)	ინდუცირებადი ოპერონები	არააქტიურია	აქტიურია (ტრანსკრიპციას ინიცირებს)
	რეპრესირებადი ოპერონები	აქტიურია	არააქტიურია (ტრანსკრიპციას მხოლოდ გააქტივების შემდეგ ინიცირებს)
პოზიტიური კონტროლი (აქტიური ცილა რეგულატორი ტრანსკრიპციას ხელს უწყობს)		არააქტიურია	არააქტიურია (ტრანსკრიპციის ხელშეწყობის მხოლოდ გააქტივების შემდეგ ხდება)

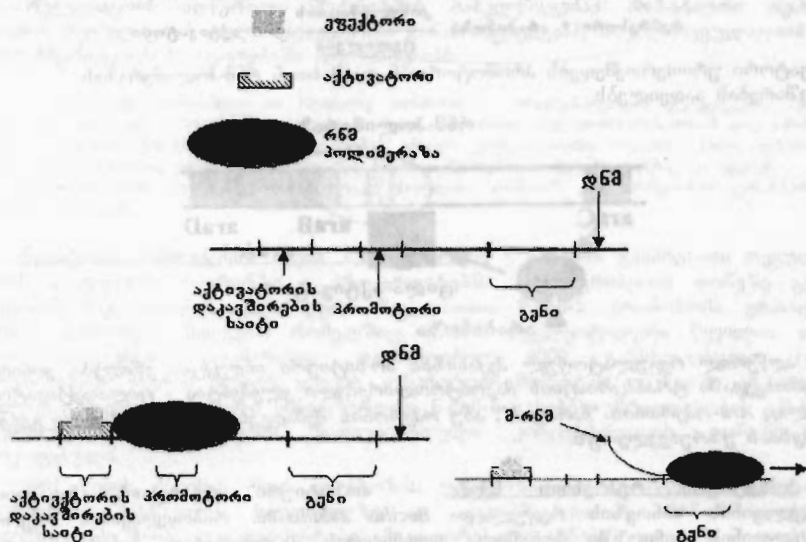
გენის ექსპრესიის ნეგატიური რეგულაციის შემთხვევაში ეფექტორის მოლეკულა რეგულატორულ ცილა-რეპრესორთან ურთივრობედებს. ეფექტორი/რეპრესორი დაკავშირება ცილა-რეპრესორის ინაქტივაციას ან პირიქით აქტივირებას იწვევს და შესაბამისად ოპერონზე ტრანსკრიპციის ინდუქციას (ნეგატიური ინდუქცია) ან რეპრესიას (ნეგატიური რეპრესია) განსაზღვრავს.

თუ ინდუცირებადი ოპერონის აქტიურ ცილა-რეპრესორთან ეფექტორის მოლეკულის დაკავშირება ოპერატორის უბანთან რეპრესორის დაკავშირების ბლოკირებას იწვევს, ასეთ შემთხვევაში ეფექტორი ფუნქციონირებს, როგორც

ინდუქტორი. ამ ტიპის რეგულაციას *ნეგატიური ინდუქცია* ეწოდება, რომელსაც მოგვიანებით ლაქტოზას ოპერონის მაგალითზე განვიხილავთ.

თუკი გენის ექსპრესიის ნეგატიური რეგულაციისას ეფექტორი კორეპრესორის ფუნქციას ასრულებს, მაშინ ის არააქტიურ ცილა-რეპრესორს უკავშირდება და მის გააქტივებას იწვევს. გააქტივებული ცილა-რეპრესორი ოპერატორთან დაკავშირებისა და შესაბამისად ოპერონის შემადგენლობაში შემავალი სტრუქტურული გენების ტრანსკრიპციის ბლოკირების უნარს იძენს. ამ ტიპის ნეგატიური რეგულაცია *ნეგატიური რეპრესიის* სახელით არის ცნობილი. ნეგატიური რეპრესიის სქემის საუკეთესო მაგალითია ტრიფტოფანის ოპერონის რეგულაცია, რომელიც ასევე მოგვიანებით იქნება უფრო დაწვრილებით განხილული.

ნეგატიური რეგულაციის გარდა ინდუცირებადი ოპერონები პოზიტიურ კონტროლსაც ექვემდებარებიან. გენის ექსპრესიის პოზიტიური კონტროლის მექანიზმი პრომოტორთან რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირებისთვის სპეციალური ცილა აქტივატორის არსებობას მოითხოვს. თავის მხრივ, ცილა აქტივატორი დნმ-თან დაკავშირებამდე ინდუქტორის მოდელეულას უკავშირდება და მხოლოდ ამის შემდეგ იკავებს დნმ-ზე მისი (აქტივატორის) დაკავშირების საიტს.



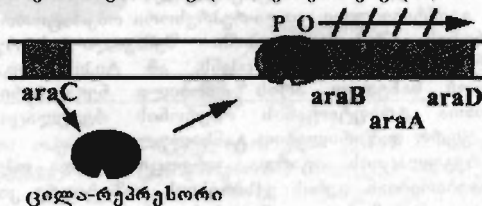
სურ. პოზიტიური კონტროლი

პოზიტიური რეგულაციის შემთხვევაში ეფექტორის მოდელეულა უკავშირდება რეგულატორულ ცილა-აქტივატორს (აპოინდუქტორი) და არა რეპრესორს. იმისდა მიხედვით, თუ როგორ ფორმას მიიღებს ამ დაკავშირების შედეგად აპოინდუქტორი - აქტიურს თუ არააქტიურს - ტრანსკრიპციის გააქტივება (პოზიტიური ინდუქცია) ან ბლოკირება (პოზიტიური რეპრესია) ხდება.

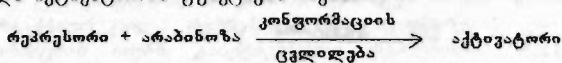
გენის ექსპრესიის რეგულაციის ნეგატიური და პოზიტიური კონტროლი დამახასიათებელია როგორც ინდუცირებადი ისე რეპრესირებადი ოპერონებისთვის.

პოზიტიური ინდუქციის სქემა - პოზიტიური ინდუქციის საილუსტრაციოდ შეიძლება განვიხილოთ E.coli-ის არაბინოზას ოპერონის (Ara-ოპერონი) რეგულაცია. Ara-

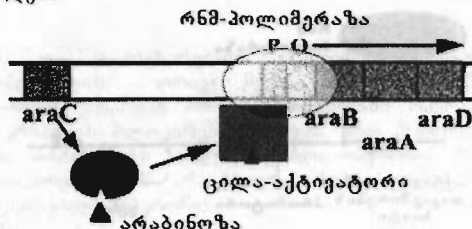
ოპერონი სამ ცისტრონს შეიცავს, რომლებიც არაბინოზას გახლეჩაში მონაწილე ფერმენტებს კოდირებენ. ნორმაში ცილა-რეპრესორი ოპერატორის უბანთან არის დაკავშირებული და ოპერონი გამორთულია (რეპრესირებულია).



როდესაც უჯრედში მოხვდება არაბინოზა, ის ცილა-რეპრესორთან ურთიერთქმედებს. ამ ურთიერთქმედების შედეგად ცილა-რეპრესორი იცვლის კონფორმაციას და აქტივატორის ფუნქციებს იძენს:

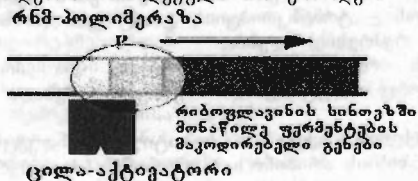


აქტივატორი ურთიერთქმედებს პრომოტორთან და მასთან რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირებას აადვილებს.

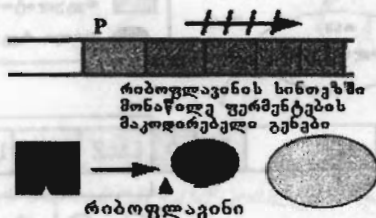


აღწერილ რეგულატორულ მექანიზმს პოზიტიური ინდუქცია ეწოდება, ვინაიდან ამ შემთხვევაში ტრანსკრიპციის მაკონტროლირებელი ელემენტია - ცილა-აქტივატორი, რომელიც Ara-ოპერონის "ჩართვას", ანუ ოპერონის შემადგენლობაში შემაველი გენების ექსპრესიას უზრუნველყოფს.

პოზიტიური რეპრესიის სქემა - პოზიტიური რეპრესიის მაგალითია რიბოფლავინის სინთეზის რეგულაცია *Bacillus subtilis*-ში. რიბოფლავინის ოპერონი რიბოფლავინის სინთეზში მონაწილე ფერმენტების მაკოდირებელ გენებს შეიცავს. ოპერონი რეგულირდება ცილა-აქტივატორით, რომელიც პრომოტორთან რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირებას უზრუნველყოფს. ნორმაში ოპერონი ჩართულია, ანუ ოპერონის შემადგენლობაში შემაველი გენები ექსპრესირებულია და შესაბამისი ფერმენტების სინთეზი მიმდინარეობს. შედეგად რიბოფლავინის გარკვეული საკმარისი რაოდენობა, ანუ N-რაოდენობით მოდელკულა სინთეზირდება.



N+1 მოლეკულა უკვე რიბოფლავინის ჭარბი რაოდენობაა, ასეთ შემთხვევაში რიბოფლავინის "ხედმეტი" მოლეკულა ურთიერთქმედებს ცილა-აქტივატორთან. აღნიშნული ურთიერთქმედების შედეგად აქტივატორი პრომოტორთან რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირების ხელშემწყობი ფაქტორის ფუნქციას კარგავს. შესაბამისად რნმ-პოლიმერაზა ვეღარ უკავშირდება პრომოტორს და ოპერონში თავმოყრილი გენები აღარ ექსპრესირდება.



რეგულაციის აღწერილი მექანიზმის სახელწოდებაა პოზიტიური რეპრესია, ენიიდან რეგულაციის ცილა-აქტივატორი განახორციელებს, თავად რეგულაციის არის კი ტრანსკრიპციის ბლოკირებაში მდგომარეობს.

კოპრესორი (corepressor or repressing metabolite) - რეპრესირებადი გენეტიკური ჩიხეგმის ექსპრესიის მოლეკულაა, რომელიც რეგულატორულ ცილაზას ანუ აპოტრანსკრიპტორთან დაკავშირებისას ოპერონის გენების ტრანსკრიპციის ინჰიბირებას იწვევს. კოპრესორი, როგორც წესი, პერმეაბილური გენების სახელით არის ცნობილი. რას გამოე მის ხშირად რეპრესირებადი მეტაბოლიტად ეწოდება.

აპოინდუკტორი (apoinductor) - ცილაა, რომელიც დნმ-თან დაკავშირებისას ტრანსკრიპციის დაწყებას იწვევს.

ნეგატიური ინდუქციის სქემა - Lac-ოპერონი - გენების ექსპრესიის რეგულაცია E.coli-ს ლაქტოზას ოპერონზე - პროკარიოტებში ტრანსკრიპციის დონეზე გენური აქტივობის რეგულაციის კლასიკური მაგალითია. E.coli-ს ქრომოსომა ერთადერთი წრიული დნმ-ისგან შედგება, რომელშიც 4,7.10-6 ნუკლეოტიდური წყვილია. დნმ-ის ასეთი რაოდენობა საკმარისია დაახლოებით 4000 განსხვავებული ცილის სინთეზისთვის, მაგრამ დროის ყოველ კონკრეტულ მომენტში უჯრედში ამ ცილების მხოლოდ გარკვეული ნაწილი სინთეზირდება. E.coli-ს გენების უმრავლესობის ექსპრესია სპეციფიკური მეტაბოლიტების შიდაუჯრედული კონცენტრაციის დონეზე არის დამოკიდებული.

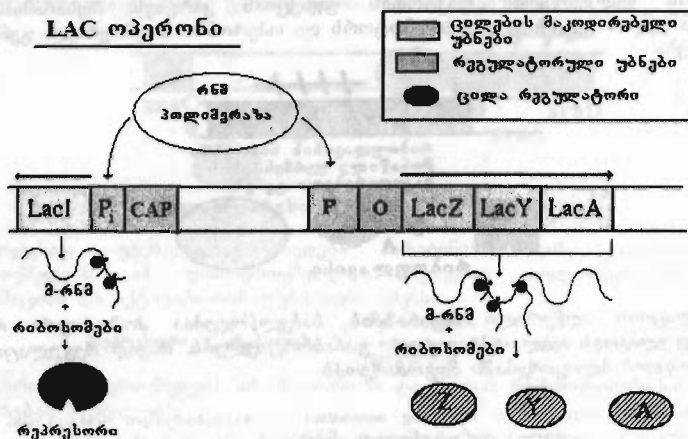
1961 წელს, E.coli-ს მიერ ლაქტოზას უტილიზაციის პროცესების გენეტიკური კონტროლის შესწავლის საფუძველზე, ფ. ჯაკობმა და ჯ. მონომ ლაქტოზას უტილიზაციაში მონაწილე ფერმენტების მკოდირებელი გენების ჯგუფის - ლაქტოზას ოპერონის (Lac-ოპერონი) - სტრუქტურულ-ფუნქციური მოდელი შექმნეს. ამ მოდელის მიხედვით E.coli-ს Lac-ოპერონი ლაქტოზას უტილიზაციაში მონაწილე ფერმენტების მკოდირებელ სამ სტრუქტურულ გენს და რეგულატორულ უბნებს (პრომოტორი (P), ოპერატორი (O), ტერმინატორი (T)) შეიცავს. მაშასადამე, Lac-ოპერონი - ბაქტერიული ქრომოსომის უბანია, რომლის შემადგენლობაში შედის დნმ-ის უბნები:

- P -პრომოტორი;
- O -ოპერატორი;
- Z, Y, A -სტრუქტურული გენები;
- T -ტერმინატორი.

სტრუქტურული გენების რაოდენობა სხვა ოპერონებში შესაძლებელია 10-ზე მეტიც იყოს.

სტრუქტურული გენებისგან განცალკევებით, დნმ-ზე განლაგებულია მონოციტრონული გენი-რეგულატორი (*LacI*), რომელიც ცილა-რეპრესორს კოდირებს.

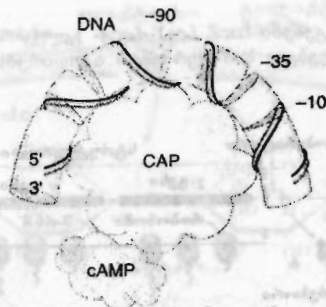
LAC ოპერონი



Lac-ოპერონის შემადგენლობაში შემავალი ელემენტები და მათი ფუნქციები მოცემულია ცხრილის სახით:

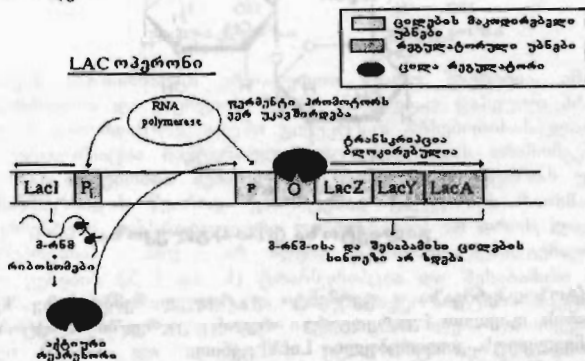
ელემენტი	ფუნქცია
სტრუქტურული გენები (<i>LacZ, LacY, LacA</i>)	ლაქტოზას მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტების მკოდირებელი გენები
ოპერატორი (<i>LacO</i>)	რეპრესორის დაკავშირების საიტი
პრომოტორი (<i>LacP</i>)	რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირების საიტი
რეპრესორი (<i>LacI</i>)	<i>lac</i> -რეპრესორის მკოდირებელი გენი <i>LacI</i> გენის პროდუქტი - ცილა რეპრესორი უკავშირდება ოპერატორის უბანს და პრომოტორთან რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირების ბლოკირებას იწვევს
P _i	<i>LacI</i> -ის პრომოტორი
CAP	cAMP/CAP კომპლექსის დაკავშირების საიტი

პრომოტორი - დნმ-ის რეგულატორული უბანია, რომელიც დნმ-თან რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირებას უზრუნველყოფს. *Lac*-ოპერონის შემთხვევაში პრომოტორთან რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირება CAP-cAMP-კომპლექსის მონაწილეობით ხდება. CAP-სპეციფიური რეგულატორული ბუნების მქონე ცილაა (CAP-catabolite activator protein), თავისუფალ მდგომარეობაში ის არააქტიურია, cAMP-თან კომპლექსში (cAMP-ციკლური ადენოზინმონოფოსფორმევა) კი პრომოტორის მიმდებარე დნმ-ის უბანთან (CAP-დაკავშირების საიტი) დაკავშირების უნარს იძენს. დნმ-ის CAP-საიტთან CAP-cAMP-კომპლექსის დაკავშირება პრომოტორთან რნმ-პოლიმერაზას სპეციფიურ დაკავშირებას აადვილებს.



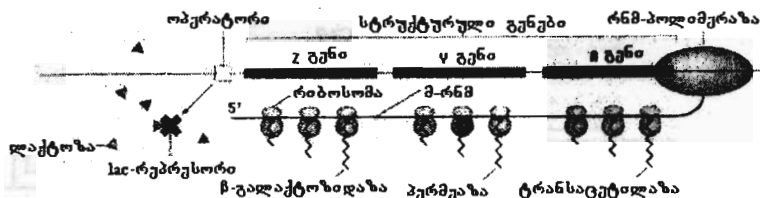
სურ. დნმ-თან CAP-cAMP-კომპლექსის დაკავშირება

ოპერატორი - დაახლოებით 21 ნუკლეოტიდური წყვილის შემცველი დნმ-ის რეგულატორული უბანია, რომელიც მის მეზობლად განლაგებული რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირების უბნით - პრომოტორით - გადაიფარება, ანუ პრომოტორისა ოპერატორის უბნები ურთიერთგადამფარავი უბნებია. ოპერატორს გენი რეგულატორით (lacI) კოდირებული ცილა-რეპრესორის დაკავშირების უნარი აქვს. ოპერატორთან ცილა-რეპრესორის დაკავშირების შემთხვევაში პრომოტორთან რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირება, დნმ-ის გასწვრივ ფერმენტის გადაადგილება და მ-რნმ-ის სინთეზი შეუძლებელი ხდება. მთელი დროის განმავლობაში, სანამ რეპრესორი ოპერატორთან არის დაკავშირებული, რნმ-პოლიმერაზასთვის დნმ-ზე მისი დაკავშირების უბანი მიუწვდომელია და აღნიშნული პრომოტორის შესაბამისი დნმ-ის უბნების ტრანსკრიპცია არ ხდება.



სურ. Lac-ოპერონის რეპრესიის სქემა. თავისუფალ lac-რეპრესორს აქტიური კონფორმაცია აქვს და დნმ-ის ოპერატორის უბნის მიმართ ძლიერი სწრაფვით გამოირჩევა. ამიტომ, ინდუქტორის არარსებობის შემთხვევაში, ის მტკიცედ შეკავშირდება ოპერატორს და ნაწილობრივ პრომოტორის თანმიმდევრობებზეც გადაფარავს. ოპერატორთან ცილა-რეპრესორის დაკავშირების შემთხვევაში პრომოტორთან რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირება, დნმ-ის გასწვრივ ფერმენტის გადაადგილება და სტრუქტურული გენების ტრანსკრიპცია შეუძლებელი ხდება. ე.ი., ოპერატორთან რეპრესორის დაკავშირების შედეგი არის Lac-ოპერონის რეპრესია.

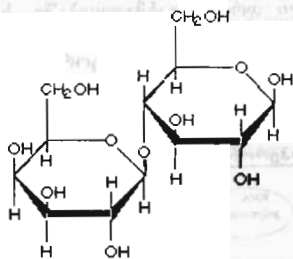
სტრუქტურული გენები *LacZ*, *LacY*, *LacA*- გლუკოზად და გალაქტოზად ლაქტოზას გახლეჩისათვის აუცილებელ სამ ფერმენტს აკოდირებს.



ლაქტოზას დეგრადაციაში მონაწილე ფერმენტებია:

1. β - გალაქტოზიდაზა - კოდირებულია *LacZ* გენით. ფერმენტი გლუკოზას და გალაქტოზას შორის არსებული ბმის ჰიდროლიზს ახდენს და უზრუნველყოფს ლაქტოზას გახლეჩას გლუკოზად და გალაქტოზად:

ლაქტოზა $\rightarrow$ გლუკოზა + გალაქტოზა



ლაქტოზა

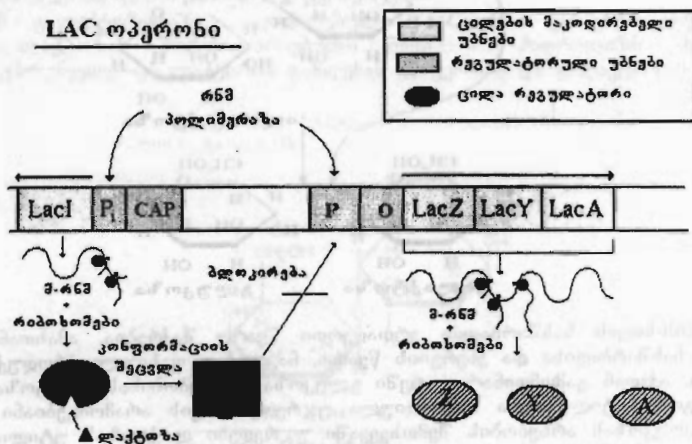
გალაქტოზა (β 1 $\rightarrow$ 4) გლუკოზა

2. გალაქტოზიდპერმეაზა - ფერმენტი უჯრედულ მემბრანაზე შეშოქმედებს და მემბრანის გავლით უჯრედგარე არეიდან უჯრედში ლაქტოზას გადართანს უზრუნველყოფს, კოდირებულია *LacY* გენით.
3. თიოგალაქტოზიდტრანსაცეტილაზა - 'სუსტი' ფიზიოლოგიური როლი ჯერჯერობით უცნობია. სავარაუდოდ, გალაქტოზას აცეტილირებაში მონაწილეობს. კოდირებულია *LacA* გენით.

ATP-დან cAMP-ის წარმოქმნას აკატალიზებს, cAMP კი თავის მხრივ პრომოტორთან რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირებისთვის არის აუცილებელი. თუ უჯრედში არის გლუკოზა, მაშინ ადენილატციკლაზა ურთიერთქმედებს გლუკოზასთან და არააქტიურ ფორმაში გადადის. ინაქტივირებული ადენილატციკლაზა ევლარ უზრუნველყოფს cAMP-ის წარმოქმნას და შესაბამისად რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირება პრომოტორთან შეუძლებელი ხდება. ამრიგად, cAMP-ის სინთეზის ბლოკირებით გლუკოზა Lac-ოპერონზე ტრანსკრიპციის ინიზირებას (კატაბოლური რეპრესია) ახდენს, მაშასადამე გლუკოზა ლაქტოზას ოპერონის რეპრესორია.

უჯრედში ლაქტოზას არსებობის შემთხვევაში, ლაქტოზა აქტიურ ცილა-რეპრესორთან ურთიერთქმედებს. ამ ურთიერთქმედების შედეგად რეპრესორის არააქტიური ფორმა მიიღება. რეპრესორი/ლაქტოზას კომპლექსს ოპერატორთან დაკავშირება არ შეუძლია და შესაბამისად პრომოტორთან რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირებას ხელს ვერ შეუშლის. ამრიგად ლაქტოზა lac-ოპერონის ინდუქტორია.

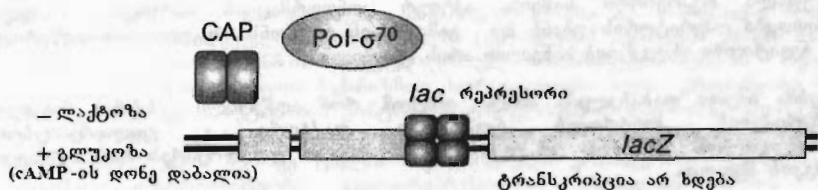
გ.ი. ლაქტოზას ოპერონი ორმაგ კონტროლს - ინდუქტორისა (ლაქტოზა) და რეპრესორის (გლუკოზა) კონტროლს ექვემდებარება.



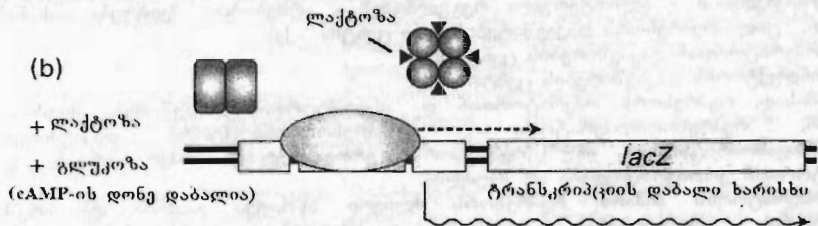
სურ. Lac-ოპერონის ინდუქციის სქემა. როდესაც არეში არის ლაქტოზა (ან დაბალმოლეკულური ეფექტორი - ალალაქტოზა) ის მოქმედებს როგორც ოპერონის ინდუქტორი - შედის უჯრედში, უკავშირდება lac-რეპრესორს და რეპრესორის კონფორმაციულ ცვლილებას აინდუცირებს. კონფორმაციის შეცვლის შედეგად რეპრესორი კარგავს დნმ-ის მიმართ სწრაფვას და ოპერატორის უბანს წაიშორდება. დნმ-იდან რეპრესორის წაშორების შედეგად რნმ-პოლიმერაზას პრომოტორთან დაკავშირების, დნმ-ის გასწვრივ გადაადგილებისა და ოპერონის სამი გენის შესაბამისი მრნმ-ის სინთეზის შესაძლებლობა ეძლევა. შესაბამისად, შესაძლებელი ხდება ლაქტოზას მეტაბოლიზმი და უტილიზაცია.

როგორ ფუნქციონირებს lac-ოპერონი?

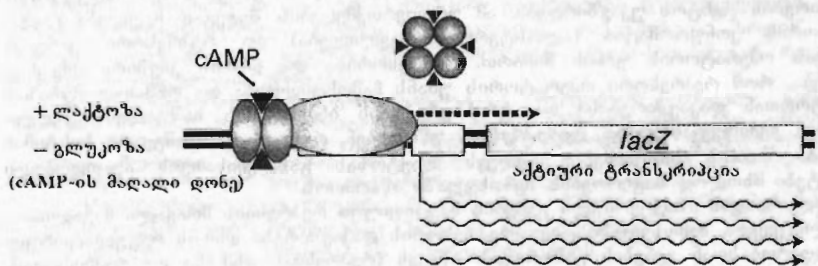
დავუშვათ, რომ თავდაპირველად უჯრედში არის მხოლოდ გლუკოზა. ამ შემთხვევაში აქტიური ცილა-რეპრესორი ოპერატორთან არის დაკავშირებული, რნმ-პოლიმერაზა პრომოტორს ვერ უკავშირდება, ოპერონი არ ფუნქციონირებს და სტრუქტურული გენები გამოთრულია.



თუკი უჯრედში გლუკოზასთან ერთად ლაქტოზაც არსებობს, მაშინ ცილა-რეპრესორი იკავშირებს ლაქტოზას და ინაქტივირდება. არააქტიური რეპრესორი ოპერატორს წამოსცილდება და რნმ-პოლიმერაზას პრომოტორთან დაკავშირების საშუალება ეძლევა, მაგრამ ეინიდან უჯრედში გლუკოზას არსებობის გამო c-AMP-ის სინთეზი ბლოკირებულია, ფერმენტი კვლავ ვერ უკავშირდება პრომოტორს. სტრუქტურული გენები კვლავ გამოირთვლია და ოპერონი არ ფუნქციონირებს, ან ტრანსკრიპციის ხარისხი ძალიან დაბალია.



როდესაც უჯრედში არის მხოლოდ ლაქტოზა, მაშინ ცილა-რეპრესორი იკავშირებს ლაქტოზას, წამოსცილდება ოპერატორს და დნმ-ზე რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირების უბანს ათავისუფლებს. გლუკოზას უჭონლობისას ადენილატციკლაზა c-AMP-ის სინთეზს აკატალიზებს, CAP/c-AMP კომპლექსი წარმოიქმნება და რნმ-პოლიმერაზა პრომოტორს უკავშირდება. სტრუქტურული გენები წაირთვება და ფერმენტი ასინთეზირებს მ-რნმ-ს, რომლის ტრანსლირების შედეგად სტრუქტურული გენებით კოდირებული სამი ფერმენტი სინთეზირდება და ლაქტოზას უტილიზაციის პროცესში ერთეუბა.



ლაქტოზას მიეწოდება არსებული რაოდენობის გადამუშავების შემდეგ, როდესაც უჯრედში აღარ დარჩება, ან ძალიან მცირე რაოდენობით იქნება ლაქტოზას მოლეკულები, ინდუქტორი (ლაქტოზა) ინდუქტორი/რეპრესორი კომპლექსიდან გამოთავისუფლება.

თავისუფალი რეპრესორი საწყის, აქტიურ კონფორმაციას იბრუნებს, კვლავ უკავშირდება ოპერატორის უბანს და გამორთავს ოპერონს. რეგულაციის აღწერილი სქემა ნეგატიური ინდუქციის სახელით არის ცნობილი.

პროცესმა ასეთი დასახელება მიიღო იმიტომ, რომ აღწერილი სქემის მიხედვით ტრანსკრიპციის კონტროლს ნეგატიური ფაქტორი - ცილა-რეპრესორი განახორციელებს. ინდუქცია კი ოპერატორის მიმართ ცილა-რეპრესორის სწრაფვის დაკარგვის შედეგია.

ალოსტერული რეგულაცია - ლაქტოზას ოპერონის ცილა-რეპრესორი პასუხისმგებელია იმაზე, რომ ლაქტოზას გახლეჩაში მონაწილე აუცილებელი ფერმენტების სინთეზის დონე უჯრედის მოთხოვნილებებს შეესაბამებოდეს. lac-რეპრესორი თავის მხრივ მცირე ზომის ნახშირწყლის მოლეკულის - ალოლაქტოზას - კონტროლის ქვეშ იმყოფება. ალოლაქტოზა უჯრედში ლაქტოზას არსებობისას წარმოიქმნება.

ინდუქტორის საშუალებით ტრანსკრიპციის ინდუქცია განსაკუთრებული ურთიერთქმედების - ალოსტერული რეგულაციის - არსებობით შეიძლება აიხსნას. კერძოდ, ცილა-რეპრესორს დაკავშირების ორი ცენტრი აქვს:

1. ოპერატორთან დაკავშირების ცენტრი;

2. ინდუქტორის დაკავშირების ცენტრი.

შესაბამისად, რეპრესორს ოპერატორთან და ინდუქტორთან დაკავშირება შეუძლია. ამასთან, რეპრესორი/ოპერატორი - რეპრესორი/ინდუქტორი დაკავშირება ურთიერთგამომრიცხავია, ანუ რეპრესორს ერთდროულად ოპერატორთან და ინდუქტორთან ურთიერთქმედება არ შეუძლია.

ოპერატორის მიმართ რეპრესორს ძლიერი სწრაფვა გააჩნია და არეში ინდუქტორის უქონლობისას მტკიცედ უკავშირდება ოპერატორის უბანს. დაკავშირებისას რეპრესორი ნაწილობრივ პრომოტორის თანმიმდევრობებსაც გადაფარავს და რნმ-პოლიმერაზას პრომოტორთან დაკავშირებისა და ტრანსკრიპციის დაწყების შესაძლებლობას არ აძლევს. როგორც შედეგი - ოპერონი რეპრესირებულია და სტრუქტურული გენების ტრანსკრიპცია არ მიმდინარეობს.

არეში ინდუქტორის არსებობისას, როდესაც ალოლაქტოზას შიდაუჯრედული შემცველობა შესაბამის მაღალ დონეს მიაღწევს, იგი (ალოლაქტოზა) იწყებს ალოსტერული რეგულატორის ფუნქციის შესრულებას - ანუ ახდენს კონფორმაციულ ცვლილებებს რეპრესორის მოლეკულაში. ამ დროს ლაქტოზა ან ალოლაქტოზას ორი მოლეკულა ურთიერთქმედებს ცილა-რეპრესორთან და რეპრესორზე ინდუქტორის დაკავშირების ცენტრს უკავშირდება. ამ ურთიერთქმედების შედეგად იცვლება ცილა-რეპრესორის კონფორმაცია (ალოსტერული ცვლილება) და რეპრესორი კარგავს სწრაფვას ოპერატორის უბნის მიმართ. რეპრესიონისა და დნმ-ის კავშირი იშვანად სუსტდება, რომ რეპრესორი ოპერატორის უბანს ჩამოსცილდება და რნმ-პოლიმერაზას პრომოტორთან დაკავშირებისა და ტრანსკრიპციის ინიცირების საშუალება ეძლევა. აღწერილ შემთხვევას გენის *დერეგულირება* უწოდებენ. რეგულაციის ამგვარი სისტემის არსებობა *E.coli*-ს საშუალებას აძლევს ლაქტოზას გახლეჩისათვის აუცილებელი ფერმენტები მხოლოდ საჭიროების შემთხვევაში აწარმოოს.

დღეისათვის ბაქტერიული გენების სპეციფიური რეპრესიის მრავალი მაგალითია ცნობილი. ყველა შემთხვევაში ცილა-რეპრესორის დაკავშირება დნმ-ის რეგულატორულ თანმიმდევრობასთან გენების გამორთვას იწვევს (რეპრესია). დნმ-ისა და რეპრესორის დაკავშირების პროცესი ყოველთვის ალოლაქტოზას ანალოგიური სასიგნალო მოლეკულებით რეგულირდება. ზოგჯერ, როგორც ეს ლაქტოზას ოპერონის რეპრესორის შემთხვევაში იყო აღწერილი, უჯრედში სასიგნალო მოლეკულების არსებობა, დნმ-ის რეგულატორული თანმიმდევრობების მიმართ ცილა-რეპრესორის ლტოლვის შემცირების საშუალებით ჩართავს გენს ან ტრანსკრიპციულ ერთეულს

(ექსპრესიის). მაგრამ ზოგჯერ სასიგნალო მოლეკულები შესაძლოა გენის გამორთვისთვის იყოს გამოყენებული. მაგ. რეპრესორისა და სასიგნალო მოლეკულის დაკავშირების გამოწვევამა ალოსტერულმა ცვლილებამ შეიძლება კი არ შეამციროს, არამედ გაზარდოს დნმ-ის რეგულატორულ თანმიმდევრობასთან რეპრესორის დაკავშირების უნარი. ასეთი მექანიზმით ხორციელდება ხუთი ერთმანეთის გვერდით განლაგებული გენის აქტივობის კონტროლი ტრიფტოფანის ოპერონზე (trp-ოპერონი). ამ გენებით E.coli-ს უჯრედში ტრიფტოფანის სინთეზისთვის აუცილებელი ფერმენტები არის კოდირებული. ხუთივე ცილის მკოდირებელი ერთადერთი გრძელი მ-რნმ-ის სინთეზი კონტროლირდება ცილა-რეპრესორით, რომელიც დნმ-ს მხოლოდ ტრიფტოფანთან კომპლექსის (ტრიფტოფანი/რეპრესორი) სახით უკავშირდება, ე.ი. ტრიფტოფანი trp-ოპერონის ჩამრთველი სასიგნალო მოლეკულაა.

აღწერილ ურთიერთმედებას ალოსტერული კონტროლი ან ალოსტერული რეგულაცია ეწოდება. ვინაიდან დნმ-ს შეიძლება დაუკავშირდეს მხოლოდ ერთი ცილა - ან რეპრესორი, ან რნმ-პოლიმერაზა - დნმ-თან რეპრესორ/რნმ-პოლიმერაზა დაკავშირება ურთიერთგამომრიცხავია.

სასიგნალო მოლეკულების კონცენტრაციის გაზრდა lac-ოპერონის შემთხვევაში რეპრესორისგან დნმ-ის გათავისუფლებას და ტრანსკრიპციის გააქტივებას, trp-ოპერონის შემთხვევაში კი რეპრესორისა და დნმ-ის დაკავშირებას და ტრანსკრიპციის დათრგუნვას იწვევს. ორივე აღწერილი მექანიზმი ნუკლეოთიდული რეგულაციის მაგალითია, ვინაიდან როგორც ერთ ისე მეორე შემთხვევაში ოპერატორთან რეგულატორული ცილის დაკავშირების შედეგად ტრანსკრიპციის ბლოკირება.

lac-ოპერონის პოზიტიური კონტროლი - lac-ოპერონი ნუკლეოთიდული ინდექსის სქემის კონტოლის ქვეშ იმყოფება და ამავდროულად პოზიტიურ რეგულაციასაც ექვემდებარება.

ნუკლეოთიდული რეგულაციის შემთხვევაში ცილა-რეპრესორი ოპერატორის უბანს უკავშირდება და თრგუნავს ტრანსკრიპციას. უკუწინა აქტივობის რეგულაციის ალტერნატიული გზა კი ცილა-აქტივატორების მოქმედებაზეა დაფუძნებული. ცილა-აქტივატორი დნმ-ის რეგულატორულ უბანთან რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირებისთვის ხელსაყრელ პირობებს ქმნის, ზრდის პრომოტორთან ფერმენტის დაკავშირების ალბათობას და შესაბამისად ტრანსკრიპციის გააქტივებას იწვევს, ანუ პოზიტიურ რეგულაციას განახორციელებს. E.coli-ისთვის პოზიტიური რეგულაცია მნიშვნელოვან როლს თამაშობს იმ ტრანსკრიპციული ერთეულების აქტივირებაში, რომლებსაც შედარებით სუსტი პრომოტორები აქვთ და ამიტომ თავისთავად საკმაოდ ცუდად იკავშირებენ რნმ-პოლიმერაზას. ასეთ შემთხვევაში, პრომოტორის მიმდებარე უბანში, დნმ-ის სპეციფიურ თანმიმდევრობასთან ცილა-აქტივატორის მიერთება პრომოტორთან ფერმენტის დაკავშირებას და ტრანსკრიპციის გააქტივებას უზრუნველყოფს. ვინაიდან დნმ-თან რეგულატორული ცილის (აქტივატორი) დაკავშირება ზრდის მ-რნმ-ის სინთეზის ეფექტურობას, გენების ტრანსკრიპციული აქტივობის ამგვარ რეგულაციას პოზიტიური რეგულაცია ეწოდება.

ცილა-აქტივატორებისა და ცილა-რეპრესორების მოქმედებაში არსებული განსხვავებების მიუხედავად მრავალი თვისების მიხედვით ისინი საკმაოდ მსგავსნი არიან. მაგ. ცნობილია, რომ გარკვეულ ბაქტერიულ ცილა-რეგულატორებს როგორც რეპრესორის, ისე აქტივატორის ფუნქციების შესრულება შეუძლიათ, ისინი დნმ-ის განსხვავებულ საიტებს უკავშირდებიან და ზოგიერთ მათგანში ტრანსკრიპციის დათრგუნვას, ზოგშიც კი ტრანსკრიპციის აქტივირებას იწვევენ.

აქტივატორები, ისევე როგორც რეპრესორები, ხშირად იკავშირებენ სპეციფიურ სასიგნალო ლიგანდებს, რომლებიც ზრდიან ან აქტივობებზე მათ სწრაფვას დნმ-ის მიმართ და შესაბამისად წართავენ ან გამორთავენ გენებს.

ერთერთ ყველაზე უკეთ შესწავლილ ცილა-აქტივატორს E.coli-ის კატაბოლიზმის ცილა-აქტივატორი (CAP) წარმოადგენს. ეს ცილა საშუალებას აძლევს ბაქტერიას გამოიყენოს ნახშირბადის ალტერნატიული წყაროები ნახშირბადის ძირითადი წყაროს - გლუკოზას უქონლობის შემთხვევაში.

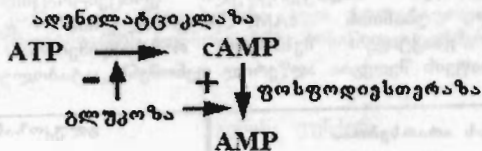
ბაქტერიული რეპრესია - დნმ-თან lac-რეპრესორისა და CAP-ცილის ურთიერთქმედება გენის ექსპრესიის დამახასიათებელ სურათს იძლევა. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ლაქტოზას არსებობის შემთხვევაში ალოლაქტოზა განაცალკევებს რეპრესორსა და დნმ-ს, მაგრამ lac-ოპერონის ტრანსკრიპციის აქტივირებისთვის ეს საკმარისი პირობა არ არის, ვინაიდან lac-პრომოტორი მხოლოდ მიახლოებით მოგვაგონებს E.coli-ის პრომოტორების კონსენსუს თანმიმდევრობებს (სუსტი პრომოტორი) და შესაბამისად რნმ-პოლიმერაზას მიმართ ძალიან სუსტი სწრაფვით ხასიათდება. lac-პრომოტორიდან ტრანსკრიპციის ინიცირებისთვის აუცილებელია, რომ პრომოტორთან რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირების გარდა, უშუალოდ პრომოტორის წინმდებარე უბანში (CAP-ის დაკავშირების საიტი) CAP-ცილის დაკავშირებაც მოხდეს. ასეთივე მოთხოვნა დამახასიათებელია შაქრების მეტაბოლიზმში მონაწილე გენების პრომოტორების უმრავლესობისთვის.

აღსანიშნავია, რომ დნმ-ის რეგულატორულ უბანთან CAP-ის დაკავშირება მხოლოდ CAP/cAMP-კომპლექსის სახით არის შესაძლებელი. ბაქტერიებსა და ეუკარიოტებში cAMP სასიგნალო მოლეკულის როლს ასრულებს. cAMP-თან CAP-ის დაკავშირებისას ცილის კონფორმაცია იმგვარად იცვლება, რომ იგი დნმ-ის რეგულატორულ თანმიმდევრობასთან მიერთებისა და ახლოსმდებარე გენების ტრანსკრიპციის აქტივირების უნარს იძენს. ამასთან, cAMP-ის შიდაუჯრედული კონცენტრაცია, შესაბამისად CAP/cAMP-კომპლექსის წარმოქმნის ალბათობა და საბოლოო ჯამში პოზიტიური რეგულაცია გლუკოზით რეგულირდება. გლუკოზას მაღალი კონცენტრაცია cAMP-ის შიდაუჯრედული დონის შემცირებას, გლუკოზას ნაკლებობა კი cAMP-ის კონცენტრაციის ზრდას განაპირობებს. სწორედ ამის შედეგია ის რომ უჯრედი ნახშირბადის სხვა წყაროებს მხოლოდ გლუკოზას არარსებობის შემთხვევაში იყენებს.

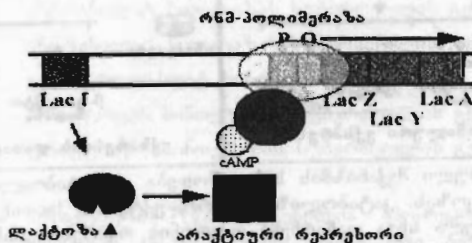
არეში გლუკოზას დიდი რაოდენობით შემცველობისას cAMP-ის რაოდენობა მცირდება და cAMP/CAP კომპლექსი იშლება (ან არ წარმოიქმნება). კომპლექსიდან გამოთავისუფლებული CAP-ცილა არააქტიურ ფორმაში გადადის, დნმ-თან დაკავშირების უნარს კარგავს და როგორც შედეგი, უჯრედი გლუკოზას უტილიზაციაზე გადაერთევა. ეი ოპერონის პოზიტიური რეგულაციის განმსაზღვრელია უჯრედში cAMP-ის კონცენტრაცია, რომელიც თავის მხრივ ორი ფერმენტით - ადენილატციკლაზა და ფოსფოდიესთერაზა - რეგულირდება.

ATP-დან cAMP-ის სინთეზს ფერმენტი ადენილატციკლაზა უზრუნველყოფს. ფოსფოდიესთერაზა კი cAMP-ს AMP-ად გარდაქმნის. გლუკოზა თრგუნავს ადენილატციკლაზას და ააქტივებს ფოსფოდიესთერაზას, შესაბამისად (რაც მეტია გლუკოზა, მით ნაკლებია cAMP და პირიქით) არეში გლუკოზას მაღალი კონცენტრაციით შემცველობისას cAMP-ის დონე დაბალია და პირიქით არეში გლუკოზას არარსებობის (ან მცირე კონცენტრაციის) შემთხვევაში აქტიური ადენილატციკლაზა ATP-დან cAMP-ის სინთეზს განახორციელებს და cAMP-ის შემცველობა არეში იზრდება:

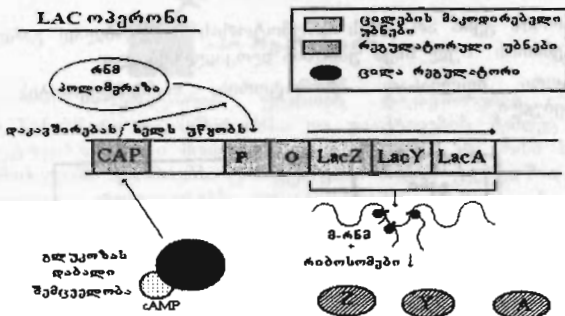
1. გლუკოზას მაღალი კონცენტრაცია → აქტიური ფოსფოდიესთერაზა → cAMP-ის დაბალი კონცენტრაცია → cAMP/CAP არ წარმოიქმნება.
2. გლუკოზას დაბალი კონცენტრაცია → აქტიური ადენილატციკლაზა → cAMP-ის მაღალი კონცენტრაცია → cAMP/CAP კომპლექსის წარმოქმნა.



გლუკოზას უკონტროლებს, უჯრედში cAMP-ის დიდი რაოდენობით შემცველობის შედეგად, იზრდება cAMP-CAP კომპლექსის წარმოქმნის ალბათობა. წარმოქმნილი კომპლექსი უერთდება ოპერონზე CAP-ის დაკავშირების საიტს და ხელს უწყობს პრომოტორთან რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირებას. ამ დროს არეში ლაქტოზას არსებობის შემთხვევაში lac-ოპერონი ჩაირთება და LacZ, LacY და LacA გენები ტრანსკრიბირდება.

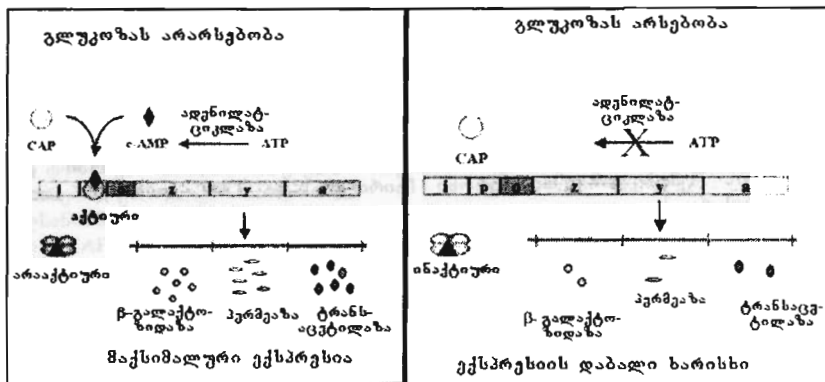


თუ არეში ლაქტოზასთან ერთად არის გლუკოზაც (ენერგიის უფრო ეკონომიური წყარო), მაშინ cAMP მცირე რაოდენობით ან საერთოდ არ სინთეზირდება, შესაბამისად cAMP-CAP კომპლექსის ფორმირება არ ხდება. ამავ დროს, არეში ლაქტოზას არსებობის გამო ცილა-რეპრესორი ოპერატორს ვერ უკავშირდება (აღოსტერული რეგულაცია). შესაბამისად რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირების უბანი - თავისუფალია და ფერმენტს პრომოტორთან დაკავშირება შეუძლია, მაგრამ დამატებითი ინდუქციის გარეშე (CAP-ცილით პოზიტიური რეგულაცია) lac-ოპერონის მუშაობა არაფევექტურია.



სურ. lac ოპერონის CAP-დაკავშირების ხსოვნის cAMP-CAP-კომპლექსის დაკავშირება პრომოტორთან რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირების ხელსაყრელ პირობებს ქმნის.

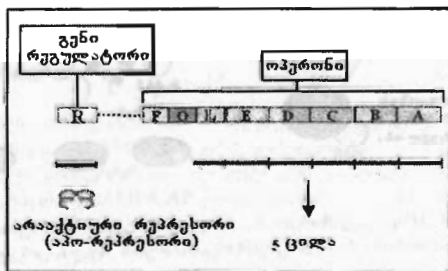
გლუკოზას დაბალი შიდაუჯრედული კონცენტრაციის პირობებში დნმ-ის რეგულატორულ უბანთან cAMP-CAP-კომპლექსის დაკავშირების შედეგად ტრანსკრიპციის გააქტივება შესაძლოა რნმ-პოლიმერაზას მიმართ პრომოტორის გაზრდილი სწრაფვის შედეგია. აღწერილ ფენომენს *კატაბოლური რეპრესია* ეწოდება.



რეგულატორული მექანიზმის სახელწოდება - "კატაბოლური რეპრესია"-ნათლად გამოხატავს გლუკოზას კატაბოლიზმის პროდუქტებით lac-ოპერონისა და შაქრების მეტაბოლიზმის ყველა სხვა დანარჩენი ოპერონის რეპრესირების ფაქტს. კატაბოლური რეპრესიის რეგულატორული მექანიზმის მეშვეობით გლუკოზა (და მისი კატაბოლიზმის პროდუქტები) სხვა შაქრების მეტაბოლიზმის ოპერონების ტრანსკრიპციას აინიბირებს, რის გამოც უჯრედი ნახშირბადის ალტერნატიულ წყაროებს მხოლოდ გლუკოზას უპონდლობის შემთხვევაში იყენებს.

ნეგატიური რეპრესიის სქემა. Trp-ოპერონი - *trp*-ოპერონი რეპრესირებადი სისტემაა. ყველა სხვა ოპერონის მსგავსად *trp*-ოპერონიც შეიცავს რეპრესორის გენს, პრომოტორს, ოპერატორსა და სტრუქტურულ გენებს. lac-ოპერონისგან განსხვავებით ამ სისტემაში:

- რეპრესორის გენი არ არის პრომოტორის მახლობლად განლაგებული და *E. coli*-ს გენომის სულ სხვა უბანშია ლოკალიზებული.
- ოპერატორი მთლიანად პრომოტორის თანმიმდევრობის შიგნით არის მოთავსებული.



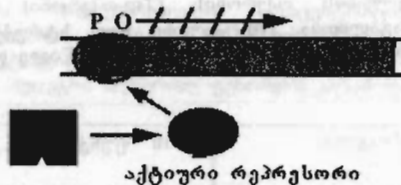
E.coli-ის ტრიფტოფანის ოპერონის (*Trp*-ოპერონი) რეგულაცია ნეგატიური რეპრესიის ტიპური მაგალითია. *Trp*-ოპერონი ხუთ სტრუქტურულ გენს (*E,D,C,B,A*) შეიცავს, რომლებიც ტრიფტოფანის ბიოსინთეზში მონაწილე ფერმენტებს კოდირებენ.

<i>trp</i> ოპერონი გენები	გენის ფუნქცია
<i>P/O</i>	პრომოტორი; ოპერატორის თანმიმდევრობა ჩასმულია პრომოტორში
<i>trp L</i>	ლიდერული თანმიმდევრობა; ატენუატორი (A) ლიდერული თანმიმდევრობის უბანშია განლაგებული
<i>trp E</i>	ანტრანილატ სინთეზას სუბერთეულის გენი
<i>trp D</i>	ანტრანილატ სინთეზას სუბერთეულის გენი
<i>trp C</i>	გლიცეროფოსფატ სინთეზას გენი
<i>trp B</i>	ტრიფტოფან სინთეზას სუბერთეულის გენი
<i>trp A</i>	ტრიფტოფან სინთეზას სუბერთეულის გენი

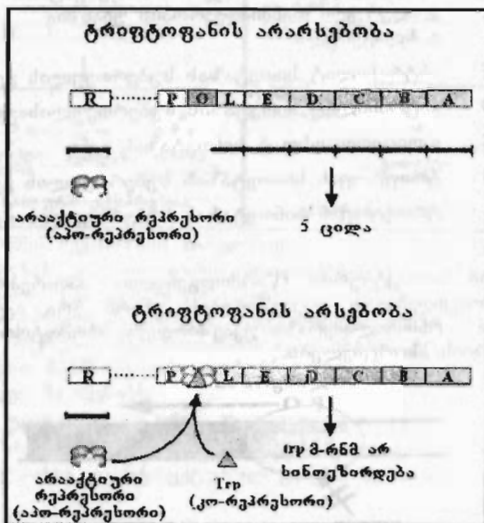
Trp-რეპრესორი არააქტიურია (წარმოდგენილია აპო-რეპრესორის სახით) და ოპერატორთან დამოუკიდებლად დაკავშირების უნარი არა აქვს, ამიტომ ნორმაში ოპერონი ჩართულია - რნმ-პოლიმერაზა უკავშირდება პრომოტორს და სტრუქტურული გენების ტრანსკრიპციას ახორციელებს.



Trp-რეპრესორი ოპერატორის უბანთან დაკავშირების უნარს მხოლოდ ტრიფტოფანთან წინასწარი დაკავშირებისა და გააქტივების შემდეგ იძენს. საერთოდ, უჯრედში ტრიფტოფანზე დიდი მოთხოვნილება არ არის და მისი სინთეზი მხოლოდ საჭიროების შემთხვევაში წარმოებს. ტრიფტოფანი თავის უჯრედშიდა კონცენტრაციას ერთგვარად თვითონვე არეგულირებს. თუ დაეუშვებით, რომ უჯრედს ტრიფტოფანის მოლკულების N - რაოდენობა ესაჭიროება, საჭიროსე მეტი რაოდენობით ტრიფტოფანის სინთეზის შემთხვევაში $N+1$ -მოლკულა ურთიერთქმედებს და უკავშირდება *Trp*-რეპრესორს. ამ დაკავშირების შედეგად ცილა-რეპრესორი იცვლის კონფორმაციას (აღოსტერული ცვლილება) და აქტიურ ფორმაში გადადის. გააქტივებული ცილა-რეპრესორი ტრიფტოფან/რეპრესორი კომპლექსის სახით მტკიცედ უკავშირდება ოპერატორს და *Trp*-ოპერონის რეპრესიას, ანუ ოპერონის სტრუქტურული გენების ტრანსკრიპციის ბლოკირებას იწვევს (აღოსტერული რეგულაცია).



ვინიდან ოპერატორთან ცილა-რეპრესორის დაკავშირება ოპერონის რეპრესიას იწვევს, რეგულაციის აღწერულ სტრუქტურას ნეგატიური რეპრესია ეწოდება.



აპო-რეპრესორი (aporepressor) - ცილა-რეპრესორის რეგულატორია. აპო-რეპრესორი სხვა ცილასთან (მაგ. კო-რეპრესორთან) დაკავშირებისას აღიქმავს ტრანსკრიპციის დათრეგების საშუალებას აძლევს. მაგ. E. coli-ს ჰისტიდინის სისტემაში აპო-რეპრესორთან კო-რეპრესორის ფუნქციების მქონე ჰისტიდინის დაკავშირების შედეგად ფუნქციურად აქტიური რეპრესორი წარმოიქმნება. რომელიც თავის მხრივ უკავშირდება λ -ოპერატორს და ოპერონის შემადგენლობაში შემავალი ათი სტრუქტურული გენის ტრანსკრიპციის ინაიბიტორებას იწვევს. აზვარი ურთიერთქმედების კიდევ ერთი მაგალითია Trp-ოპერონის სისტემა. Trp-ოპერონის ცილა-რეპრესორი აპო-რეპრესორის სახით არის წარმოდგენილი, ტრიფტოფანი კი კო-რეპრესორის ფუნქციას ასრულებს. აპო-რეპრესორის და კო-რეპრესორის დაკავშირების (რეპრესორი ტრიფტოფანი კომპლექსი) შედეგად Trp-რეპრესორი ოპერატორის უბანთან დაკავშირებისა და Trp-ოპერონის რეპრესირების უზარს იღებს.

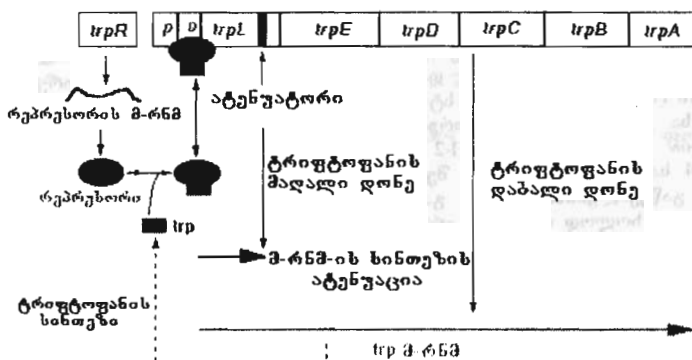
ნეგატიური რეპრესიის გარდა ტრიფტოფანის ოპერონის აქტივობა სპეციალური მაკონტროლირებადი ელემენტის - ატენუატორის მოქმედებითაც რეგულირდება. ატენუაციის მექანიზმის მეშვეობით უჯრედში ტრიფტოფანის შემცველობის ზედმიწევნით ზუსტი და ფაქიზი კონტროლი ხორციელდება.

გენების აქტივობის რეგულაციის განსაკუთრებული ტიპები - ატენუაცია - ტრანსკრიპციის რეგულაცია ინიციაციის ეტაპის კონტროლის გარდა ნაადრევი ტერმინაციითაც არის შესაძლებელი. ნაადრევი ტერმინაციით რეგულაციის

შემთხვევაში, უჯრედის საჭიროებიდან გამომდინარე, ტრანსკრიპციული აპარატი არჩევანს პროცესის ელონგაციასა და ტერმინაციას შორის აკეთებს.

ცნობილია, რომ პროკარიოტებში ტრანსკრიპციისა და ტრანსლაციის პროცესები ერთმანეთთან მჭიდროდ არის დაკავშირებული და თითქმის ერთდროულად მიმდინარეობს: მატრიცული რნმ-ის სინთეზი ჯერ კიდევ არ არის დასრულებული, როდესაც რიბოსომები მასზე ცილის სინთეზს იწყებენ (კოტრანსკრიპციული ტრანსლაცია). ამრიგად, მ-რნმ ერთდროულად დაკავშირებულია რნმ-პოლიმერაზასთან და რიბოსომებთან. აღნიშნულის შედეგად, ზოგიერთი ოპერონის (მაგ. *his*-ოპერონი, *trp*-ოპერონი, პირიმიდინის ოპერონი) აქტივობის რეგულაცია ხშირად პროკარიოტებში ფართოდ გავრცელებული სპეციალური მაკონტროლირებული ელემენტის - ატენუატორის (attenuate-შესუსტება) - აქტივობასთან არის დაკავშირებული. ატენუატორი ოპერატორსა და პირველ სტრუქტურულ გენს შორის განლაგებული დნმ-ის ლიდერული თანმიმდევრობის (*trp-L*) უბანია, რომელიც უზრუნველყოფს ოპერონის დასაწყისში მ-რნმ-ის სინთეზის შეწყვეტას და ტრანსკრიპციის ნაადრევ ტერმინაციას.

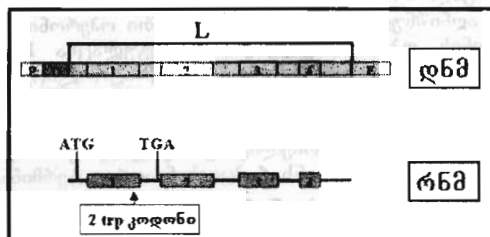
trp ოპერონის სტრუქტურა



ს.კრ. ტრიფტოფანის დიდი რაოდენობით შემცველობის შემთხვევაში ტრანსკრიპცია *Trp*-ოპერონის ატენუატორის უბანში წყდება, ტრიფტოფანის სიმკვრივის კი რნმ-პოლიმერაზა ოპერონის ბოლომდე ტრანსკრიბირებს და სრულყოფილი მ-რნმ სინთეზირდება.

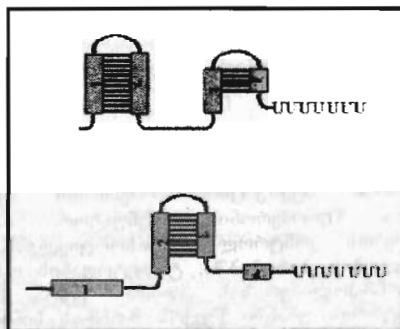
E.coli-ს *Trp*-ოპერონი ატენუაციით ოპერონის აქტივობის რეგულაციის შესანიშნავი მაგალითია. *Trp*-ოპერონის ატენუატორი ბაქტერიულ უჯრედებში ტრიფტოფანის ბიოსინთეზის კონტროლს განახორციელებს. ტრიფტოფანის ჰარბი შიდაუჯრედული შემცველობის პირობებში, ტრიფტოფანის ოპერონზე ტრანსკრიპციის ინიცირების შემდეგ, რნმ-პოლიმერაზას ათიდან ცხრა მოლეკულა ლიდერული თანმიმდევრობის ატენუატორის უბანში წყვეტს მ-რნმ-ის სინთეზს. შედეგად მხოლოდ მხოლოდ რნმ-ები, ე.წ. ლიდერული რნმ-ები, სინთეზირდება. უჯრედში ტრიფტოფანის შემცველობის შემცირებისას იზრდება რნმ-პოლიმერაზების რიცხვი, რომლებიც გადალახავენ ატენუატორის უბანს და ოპერონის ბოლომდე ტრანსკრიბირებენ, რაც საბოლოო ჯამში ტრიფტოფანის ბიოსინთეზში მონაწილე ფერმენტების შიდაუჯრედული შემცველობის მომატებას იწვევს.

trp-ოპერონის პირველი სტრუქტურული გენის წინ (*trpE*-გენის 5' ბოლოზე) განლაგებული, დაახლოებით-160-180 ნუკლეოტიდური წყვილის შემცველი ლიდერული თანმიმდევრობა (L) *trp*-ოპერონის ერთერთი ელემენტია. ლიდერული თანმიმდევრობა, ატენუაციის განსაკუთრებული მექანიზმის მეშვეობით, *trp*-ოპერონის ექსპრესიის კონტროლს ახორციელებს.



trp-ოპერონის ლიდერული თანმიმდევრობა ცენტრალური სიმეტრიის მქონეა და ოთხ ურთიერთკომპლემენტურ უბანს - დომენს (1, 2, 3 და 4 უბნები) შეიცავს. ასეთი სიმეტრიის არსებობის გამო და უბნების ურთიერთკომპლემენტარობიდან გამომდინარე (კომპლემენტურია 1-2; 2-3; 3-4 უბნები) ლიდერული თანმიმდევრობის კომპლემენტურ მ-რნმ-ს რამდენიმე განსხვავებული და ურთიერთგამომრიცხავი ლერო/მარწყუქის ტიპის სტრუქტურის (1-2; 2-3; 3-4 სარჯის სტრუქტურები) წარმოქმნა შეუძლია. მაგ. 2-3 უბნების გაწყვილებისა და სარჯის ფორმირების შემთხვევაში 1-2 და 3-4 სარჯის წარმოქმნა შეუძლებელია და პირიქით, თუ 1-2 სარჯის სტრუქტურა ჩამოყალიბდა, ასეთ დროს მხოლოდ 3-4 სარჯის ფორმირებაა შესაძლებელი, რაც თავისთავად გამორიცხავს 2 და 3 უბნების გაწყვილებას. აქედან გამომდინარე, სინთეზირებულ ლიდერულ მ-რნმ-ში შესაძლებელია მხოლოდ ორი ალტერნატიული სტრუქტურის ფორმირება:

1. გაწყვილება 1/2 და 3/4 უბნები;
2. გაწყვილება 2/3 დომენი.



ლიდერული რნმ-ის 3/4 სარჯი ρ -დამოუკიდებელ ტერმინატორში არსებული სარჯის მსგავსია, სარჯის მომდევნო თანმიმდევრობა ამ შემთხვევაშიც ოლიგო- π -ით არის წარმოდგენილი და შესაბამისად ატენუაციის პროცესში ტერმინატორული ფუნქციის მატარებელია.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ლიდერული თანმიმდევრობის კომპლემენტური მ-რნმ-ის დომენი-3 შეიძლება გაუწყვილდეს დომენ-2-ს ან დომენ-4-ს. თუ ერთმანეთს დომენი 3 და 4 გაუწყვილდება, მაშინ სინთეზირებად მ-რნმ-ში ურაცილებით დაბოლოებული ღერო/მარყუჟის ტიპის (3/4-ტერმინატორული სარტყის სტრუქტურა) სტრუქტურა ჩამოყალიბდება, რაც ტრანსკრიპციის ნაადრევ ტერმინაციას და ტრანსკრიპციული კომპლექსიდან ლიდერული რნმ-ის გამოთავისუფლებას უზრუნველყოფს. 3/4-ტერმინატორული სარტყის სტრუქტურის ფორმირება ხდება მაშინ, როდესაც ტრიფტოფანის კონცენტრაცია უჯრედში მაღალია. ლიდერული თანმიმდევრობის დომენი-4-ის დელეციის შემთხვევაში სინთეზირებად მ-რნმ-ში ტერმინატორული 3/4-სარტყის სტრუქტურის ჩამოყალიბება აღარ ხდება და უჯრედში ტრიფტოფანის მაღალი შემცველობის პირობებშიც კი ოპერონი სრულად ტრანსკრიბირდება. მაშასადამე, დომენი-4 ტერმინატორული სარტყის წარმოქმნასა და შესაბამისად ტრანსკრიპციის ნაადრევ ტერმინაციაზე პასუხისმგებელი. ეინაიდან უჯრედში ტრიფტოფანის დიდი რაოდენობით შემცველობისას მ-რნმ-ის ტრანსკრიპციის შემცირებისა და ნაადრევი ტერმინაციისთვის დომენი-4-ის არსებობა აუცილებელია, მას ატენუატორი უწოდეს.

როდესაც ტრიფტოფანის უჯრედშია კონცენტრაცია დაბალია, მაშინ ერთმანეთს 2 და 3 დომენები უწყვილდება, ასეთი გაწყვილების შემთხვევაში ტერმინატორული 3/4-სარტყის სტრუქტურის ფორმირება აღარ ხდება და რნმ-პოლიმერაზა ოპერონს ბოლომდე ტრანსკრიბირებს. შედეგად ტრიფტოფანის ბიოსინთეზში მონაწილე ხუთივე ფერმენტი სინთეზირდება.

აღწერილი პროცესი მარტივი სქემის სახით შეიძლება წარმოვადგინოთ:

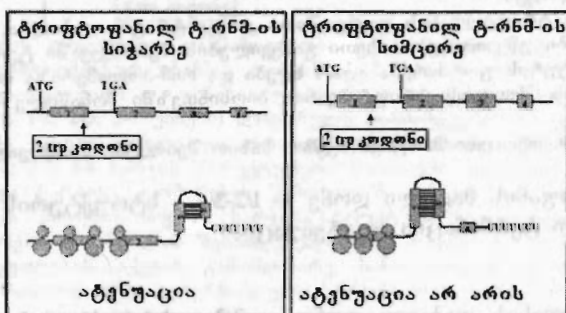
1. ტრიფტოფანის მაღალი დონე $\rightarrow$ 1/2-3/4 - სტრუქტურის ფორმირება $\rightarrow$ ნაადრევი ტერმინაცია $\rightarrow$ ატენუაცია
2. ტრიფტოფანის დაბალი დონე $\rightarrow$ 2/3 - სტრუქტურის ფორმირება $\rightarrow$ ოპერონის სრული ტრანსკრიპცია $\rightarrow$ სტრუქტურული გენების ექსპრესია

მაშასადამე :

- მ-რნმ-ის ლიდერული თანმიმდევრობის ორი ალტერნატიული მეორეული სტრუქტურიდან - ერთი (1/2; 3/4 სტრუქტურა) ნაადრევი ტერმინაციის ხელშეწყობა, მეორე (2/3 სტრუქტურა) არა.
- ალტერნატიული სტრუქტურებიდან ერთერთის სტაბილიზაცია განსაზღვრავს ჩაერთვება ატენუაციის მექანიზმი, თუ ოპერონი სრულად ტრანსკრიბირდება.
- ალტერნატიული მეორეული სტრუქტურებიდან ერთერთის ფორმირებასა და სტაბილიზაციას ტრიფტოფანის შიდაუჯრედული კონცენტრაცია განაპირობებს. საინტერესოა რა მოლეკულური მექანიზმი უდევს საუფოგლად ატენუაციის პროცესს? როგორ ხდება ტრიფტოფანის კონცენტრაციის შეცნობა და როგორ ფუნქციონირებს ატენუატორი არეში ტრიფტოფანის დიდი ან მცირე რაოდენობით შემცველობის პირობებში?

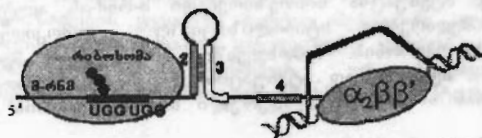
trp-ოპერონის ტრანსკრიპცია ტრიფტოფანის მაღალი კონცენტრაციის შემთხვევაში - უნდა აღინიშნოს, რომ ატენუაციის პროცესისთვის აუცილებელი კომპონენტია ლიდერული თანმიმდევრობის დომენი-1, რომელიც 14 ამინომჟავას შემცველ მცირე ზომის პეპტიდს კოდირებს. ამასთან, მცირე ზომის პეპტიდის მე-10-ე და მე-11-ე მდგომარეობაში ზედღიხედ ორი ტრიფტოფანის ნაშთია განლაგებული. როდესაც ტრიფტოფანის შიდაუჯრედული დონე მაღალია, უჯრედში დიდი

რაოდენობით არის ტრიფტოფანილ ტ-რნმ-ებიც. ამიტომ, სინთეზირებადი მ-რნმ-ის ტრანსლირებისას რიბოსომები ტრიფტოფანის კოდონებზე არ შეყოვნდებიან, სწრაფად გადაადგილდებიან რნმ-პოლიმერაზას მოძრაობის მიმართულებით და ღომენი-1-ით კოდირებული მცირე ზომის პეპტიდიც სწრაფად სინთეზირდება. ტრანსლაციის სისწრაფეს უჯრედში ტრიფტოფანილ-ტ-რნმ-ის დიდი რაოდენობით შემცველობა განაპირობებს. ტრანსლაციის მაღალი სიჩქარის გამო რიბოსომები სწრაფად გადაიან ღომენი-1-დან ღომენი-2-ზე, შედეგად ორივე ღომენი რიბოსომებით ერთდროულად არის დაკავებული, რაც ამ ეტაპზე 1/2 სარჯის სტრუქტურის ჩამოყალიბების საშუალებას არ იძლევა. რიბოსომებთან ასოცირებული ღომენი-2 ეერც მის კომპლემენტურ ღომენ 3-ს უწყვილდება (არ წარმოიქმნება 2/3 სარჯი). ასეთ სიტუაციაში, როდესაც ღომენები 1 და 2 ასოცირებულია რიბოსომებთან, ღომენი 3 კი თავისუფალია, ღომენი 4-ის ტრანსკრიპციის დასრულებისთანავე 3 და 4 უბნების გაწყვილება ტერმინატორული 3/4 სარჯის ფორმირებას უზრუნველყოფს, რაც ატენუაციის მექანიზმის ამოქმედების წინაპირობას წარმოადგენს.



trp-ოპერონის ტრანსკრიპცია ტრიფტოფანის დაბალი კონცენტრაციის შემთხვევაში - როდესაც ტრიფტოფანის შიდაუჯრედული დონე დაბალია და ტრიფტოფანილ-ტ-რნმ-ების რაოდენობაც არასაკმარისია, მაშინ რიბოსომა ჩერდება ღომენი-1-ზე ერთმანეთის გვერდით განლაგებულ (10-11 მდგომარეობა) ტრიფტოფანის ორ კოდონზე და შესაბამისად 14 ამინომჟავას შემცველი მცირე ზომის პეპტიდის ტრანსლაციის პროცესი ნელა მიმდინარეობს. ღომენი-1-ზე შეყოვნებისა და აქედან გამომდინარე ტრანსლაციის დაბალი სიჩქარის გამო, რიბოსომები ღომენი-2-ის ტრანსლირებას ეერ იწყებენ და ღომენ-1-თან ასოცირებული რჩებიან. ასეთ სიტუაციაში, როდესაც ღომენი-2 თავისუფალია (არ არის ასოცირებული რიბოსომებთან) ღომენი-1 კი რიბოსომებით არის ბლოკირებული. 1 და 2 უბნების ურთიერთქმედება და 1/2 სარჯის სტრუქტურის ფორმირება შეუძლებელია. შესაბამისად, ღომენი-3-ის ტრანსკრიპციის დასრულებისთანავე, თავისუფალი ღომენი-2 უწყვილდება ღომენ-3-ს და 2/3 სარჯი ყალიბდებდება. შედეგად 3/4 ტერმინატორული სარჯის წარმოქმნა და ტრანსკრიპციის ნაადრევი ტერმინაცია (ატენუაცია) არ ხდება და რნმ-პოლიმერაზა ოპერონის სრულად ტრანსკრიბირებს.

ტრიფტოფანის სიმცირე

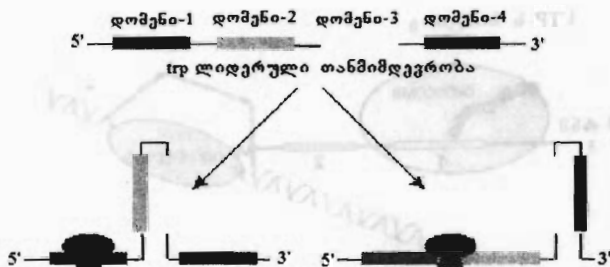


ტრიფტოფანის სიჭარბე



სურ. უჯრედში ტრიფტოფანის სიმცირის შემთხვევაში რიბოსომა ჩერდება 3-რნ-ის დომენი-1-ის უბანში ერთმანეთის გვერდით განლაგებულ ტრიფტოფანის ორ UGG კოდონზე. რიბოსომებით დომენი-1-ის ბლოკირების შედეგად ფორმირდება და სტაბილიზირდება 2/3 სტრუქტურა. ტერმინატორული სარჭი აღარ წარმოიქმნება და რნპ-პოლიმერაზა ოპერონს სრულად ტრანსკრიბირებს. ტრიფტოფანის ჭარბი რაოდენობით შემცველობის შემთხვევაში რიბოსომა სწრაფად ტრანსლირებს დომენი-1-ს და დომენი-2-ზე გადადის, რიბოსომასთან ასოცირებული დომენი-2 დომენი-3-ს ევლარ უწყვილდება. ტრანსკრიბირებისთანავე დომენი-4 თავისუფალ დომენი-3-ს უწყვილდება, ფორმირდება 3/4 ტერმინატორული სარჭის სტრუქტურა და როგორც შედეგი ირ-ოპერონზე ატენუაცია განხორციელდება.

ატენუაცია



ტრიფტოფანის დაბალი დონე

- დომენი-1 პეპტიდის ნელი ტრანსლაცია
- 2-3 დომენის გაწყვილება
- ტენების სრული ტრანსკრიპცია

ტრიფტოფანის მაღალი დონე

- დომენი-1 პეპტიდის სწრაფი ტრანსლაცია
- რიბოსომებით დომენი-2-ის ბლოკირება
- 3-4 დომენის გაწყვილება
- ტრანსკრიპციის ატენუაცია
- 3-რნ-ების მხოლოდ 10%-ის სინთეზი

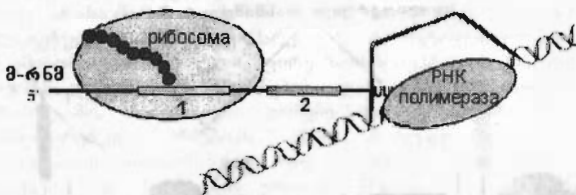
მაშასადამე, ატენუაცია სინთეზირებადი მ-რნმ-ის ალტერნატიული მეორეული სტრუქტურების შედარებით სტაბილიზაციაზე დამოკიდებული რეგულირებადი ტერმინაციაა. ტრ-ოპერონის შემთხვევაში ამა თუ იმ მეორეული სტრუქტურის სტაბილიზაციას - შესაბამისად ატენუაციის მექანიზმის ჩართვას ან სტრუქტურული გენების ექსპრესიას - მ-რნმ-ის ლიდერული თანმიმდევრობის ტრანსლაციის სიჩქარე განსაზღვრავს.

სინთეზირებადი მ-რნმ-ის ერთერთი ალტერნატიული მეორეული სტრუქტურის სტაბილიზაციის მექანიზმები სხვადასხვა ოპერონებისთვის განსხვავებულია. მაგალითად, პირიმიდინის ოპერონისთვის მ-რნმ-ის ალტერნატიული მეორეული სტრუქტურის არჩევისას გადამწყვეტი ფაქტორია რნმ-პოლიმერაზათი ოპერონის ტრანსკრიპციის სიჩქარე.

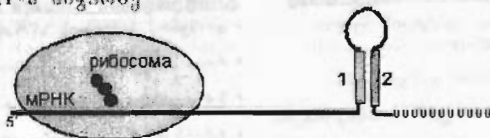
პირიმიდინის ოპერონის რეგულაცია - როდესაც UTP-ს დონე უჯრედში მაღალია, მაშინ რნმ-პოლიმერაზა სწრაფად ტრანსკრიბირებს პირიმიდინის ოპერონის ტერმინატორის ოლიგო-ს თანმიმდევრობას. ასეთ შემთხვევაში რიბოსომა, რომელიც სინთეზირებად მ-რნმ-ს ტრანსლირებს, ვერ ეწევა ფერმენტს, ვერ ასწრებს ტერმინატორის სარტყთან მიახლოებას და მის ბლოკირებას. ლიდერული თანმიმდევრობის შესაბამისი უბნების ტრანსკრიპციის დასრულებისთანავე ყალიბდება ტერმინატორული სარტყის სტრუქტურა და ოპერონის ტრანსკრიპციის ნაადრევი ტერმინაცია ხორციელდება.

როდესაც UTP-ს კონცენტრაცია უჯრედში დაბალია, ე.ი. პირობებში, როდესაც პირიმიდინის ოპერონის ექსპრესია აუცილებელია, რნმ-პოლიმერაზათი ტერმინატორის ოლიგო-ს-თანმიმდევრობის ტრანსკრიპციის სიჩქარე ძალიან დაბალია. ტრანსკრიპციის დაბალი სიჩქარის გამო რიბოსომა ეწევა რნმ-პოლიმერაზას. ამ დროს, ლიდერული თანმიმდევრობის ერთერთი უბნის რიბოსომებთან ასოციაცია, კომპლემენტურ თანმიმდევრობებს შორის ურთიერთქმედებასა და ტერმინატორული სარტყის ფორმირებას ხელს უშლის. შედეგად რნმ-პოლიმერაზა ოპერონის სრულად ტრანსკრიბირებს.

UTP-ს სიმცირე



UTP-ს სიჭარბე



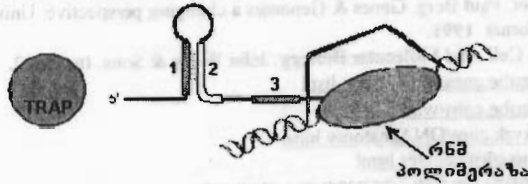
სურ. პირიმიდინის ოპერონის ტრანსკრიპციის რეგულაცია ატენუაციით

B. subtilis-ის trp-ოპერონის რეგულაცია - trp-ოპერონის ტრანსკრიპციის რეგულაციის მიზნით *B. subtilis*-ი სინთეზირებადი მ-რნმ-ის ერთერთი ალტერნატიული სტრუქტურის სტაბილიზირების ყველაზე მარტივ მექანიზმს იყენებს. ტრიფტოფანის მაღალი კონცენტრაციის შემთხვევაში სპეციალური ტრიფტოფან-დამაკავშირებელი ცილა - TRAP ტრანსკრიბირებად მ-რნმ-თან ურთიერთქმედებს და ნაადრევი ტერმინაციის ხელშეწყობი კონფორმაციის მქონე სტრუქტურის სტაბილიზაციას უზრუნველყოფს.

ტრიფტოფანის სიტყვები



ტრიფტოფანის სიტყვები



სურ. *B. subtilis*-ის ტრიფტოფანის ოპერონის ტრანსკრიპციის რეგულაცია ატენუაციით

1. მ. ცარციძე. მატრიცული სინთეზის რეაქციები: ცილის ბიოსინთეზი (მეთოდური მითითებანი) თბილისის უნივერსიტეტის გამომცემლობა. თბილისი 1999.
 2. Б.Албертс, Д.Брей, Дж.Льюис, М.Рэфф, К.Робертс, Дж.Уотсон. Молекулярная биология клетки. Изд. "Мир". Москва. 1994.
 3. Дымшиц Г.М. Молекулярная биология. Библиотека www.MEDLITER.ru - электронные медицинские книги HTML, 200 стр., 2000 .г.
 4. Harvey Lodish, Arnold Berk, S. Lawrence Zipursky, Paul Matsudaira, David Baltimore . James Darnell. Molecular Cell Biology. Edition: 5th. Publisher: W. H. Freeman Company. Date Published: 2003
 5. Bruce Alberts, Dennis Bray, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, Peter Walter. Essential Cell Biology:an introduction to the molecular biology of the cell. Garland Publishing, inc. New York & London.1997.
 6. Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, Peter Walter. Molecular Biology of the Cell. Publisher: Garland Science; 5 edition; 2002; 2008.
 7. Maxine Singer. Paul Berg. Genes & Genomes a changing perspective. University science books. Mill Valley, California. 1991.
 8. Gerald Karp. Cell And Molecular Biology. John Wiley & Sons, Inc. 2002.
- http://www.youtube.com/view_play_list
<http://www.youtube.com/watch>
<http://www.johnkyrk.com/DNAAnatomy.html>
<http://www.cellbio.com/courses.html>
<http://bes.whfreeman.com/lodish5e/pages/bes-main.asp>
<http://www.sumanasinc.com/webcontent/anisamples/molecularbiology/molecularbiology.html>