

მანანა გორდუზიანი

მოლეკულური ბიოლოგია

საღეჭციო კურსი

(ნაწილი I)

ბიოლოგიისა და მედიცინის სპეციალობის სტუდენტებისთვის

თბილისი

2009

UDC (უაკ) 577.3

გ - 702

საღიგეგმარო კერძო არარეგულარული ბიოპოლიმერების - ნუკლეინის მჟავებისა და ცილების სტრუქტურა/ფუნქცია, უჯრედში მიზლინარე პროცესების-ტრანსკრიპციისა და ტრანსლაციის, პროკარიოტული გენის ექსპრესიის რეგულაციის მექანიზმები და თავისებურებები განხილული. პროცესების ამსახველი მრავალფეროვანი საილუსტრაციო მასალა ბიოლოგიისა და მედიცინის საუცხოოების სტუდენტებს გენეტიკური ინფორმაციის შენახვის, აღწარმოქმნის, გადაცემისა და რეალიზების მექანიზმების გაცნობიერებაში დაეხმარება და შემკიდრეობითობისა და ცვალებადობის მოდელური საფუძვლების წვდომას გაუადვილებს.

რედაქტორი პროფ. დავით მიქელაძე

რეკონსენტი ბ.დ. მარინა ტაბატაძე

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

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

მოლეკულური ბიოლოგიის საგანი

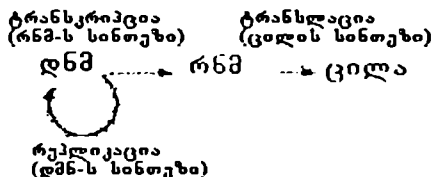
ტერმინი “მოლეკულური ბიოლოგია” ფრენსის კრიკს ეკუთვნის. მისივე განმარტებით ეს არის მეცნიერება გენეტიკური ინფორმაციის შენახვის, მისი აღწარმოქმნის, გადაცემისა და რეალიზების მექანიზმების შესახებ, აზარეულარული ბიოპოლიმერების - ნუკლეინის მჟავებისა და ცილების სტრუქტურისა და ფუნქციის შესახებ.

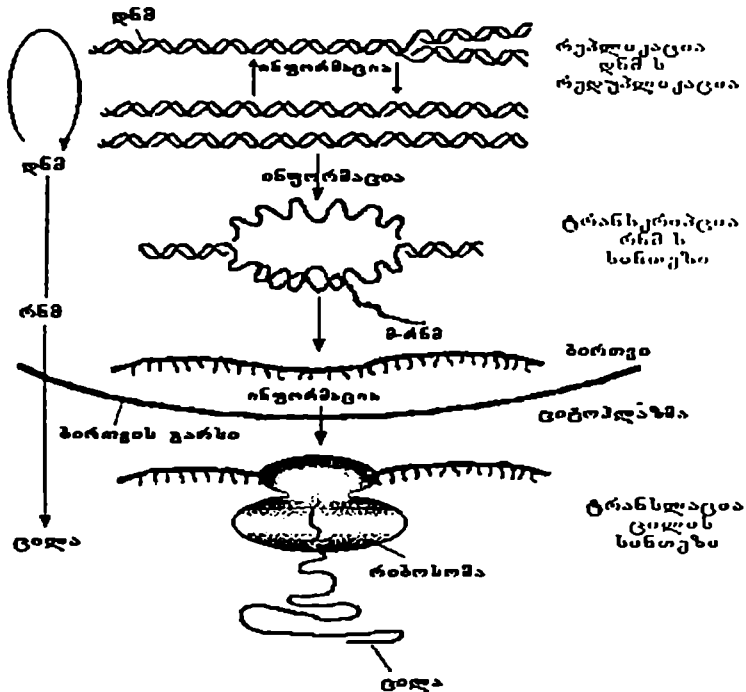
მოლეკულურ და ატომურ დონეზე ბიოლოგიური პროცესების შესწავლიდან, მოლეკულური ბიოლოგია რთული შემოღეკულური უჯრედული სტრუქტურების შესწავლასე გადაერთო, დღეისათვის მეცნიერების ეს მიმართულება წარმატებით წვეერტ გენეტიკის, ფიზიოლოგიის, ევოლუციისა და ეკოლოგიის პრობლემაებს.

ცოცხალი ბუნების მნიშვნელოვანი მაღალმოლეკულური ნაერთების - ცილებისა და ნუკლეინის მჟავების სტრუქტურისა და ფუნქციის, უჯრედში მათი სინთეზის მექანიზმების შესწავლით, მოლეკულური ბიოლოგია მემკვიდრეულობისა და ცვაღებადობის მოლეკულურ მექანიზმებს ადგენს.

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

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





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).

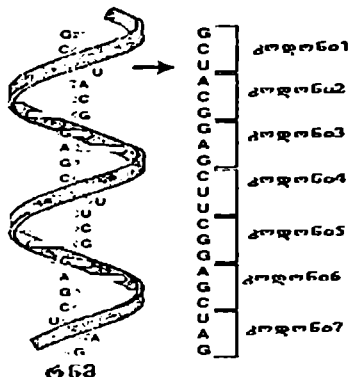
გენეტიკური ინფორმაციის გადაცემა ხდება მხოლოდ ნუკლეინის მჟავებიდან (დნმ, რნმ) ცილებზე. ინფორმაცია არასოდეს გადაიტანება ცილიდან ნუკლეინის მჟავებზე, ანუ ცილა არ შეიძლება იყოს მატრიცა დნმ-ის ან რნმ-ის სინთეზისათვის.

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 გადამტანის საფუძველს რეპლიკაციის პროცესი წარმოადგენს, ცილებით მსგავსი ფუნქციის შესრულების საფუძველი უკვე სინთეზირებული ცილის მოლეკულის კონფორმაციული ცვლილებებია. აღნიშნული მოვლენის დასაბამისად რამდენიმე წლის წინ შემოღებული იყო ახალი ტერმინი "ცილოვანი მემკვიდრეობითობა".

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:

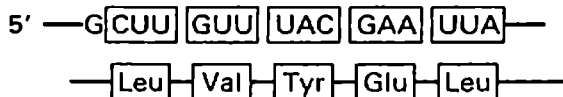
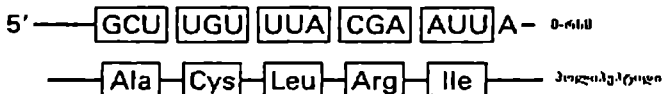
1-დნმ-ში ამინომჟავები კოდირებულია სამ-სამი ნუკლეოტიდის შემცველი ჯგუფებით - ტრიპლეტებით (კოდონი). დნმ-ის შემადგენლობაში შემავალი ოთხი ნუკლეოტიდის ტრიპლეტებად დაჯგუფებისას სულ 64 განსხვავებული კოდონი ფორმირდება. ეინაიდან დნმ მხოლოდ ოთხ განსხვავებულ ნუკლეოტიდს შეიცავს, ერთი ამინომჟავას ერთი ფუძით კოდირებისას 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 წვერისაგან შემდგარი ჯგუფი - კოდონი კოდირებს.



რიბონუკლეინის შედეა

2-ეუკარიოტულ გენებს წვეტილი 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 პოლიპეტიდური ჯაჭვები კოდონების უწყვეტი თანმიმდევრობით კოდირდება.

3-გენეტიკური კოდის ფუძეების თანმიმდევრობა ზუსტად განსაზღვრული წერტილიდან აითვლება. დნმ-ის რაოდენობის ლიმიტირების შემთხვევაში ორგანიზმები გენების ურთიერთგადაფარვის პრინციპს იყენებენ. მაგ. ზოგიერთი ფაგის დნმ უფრო მეტი რაოდენობის ცილებს კოდირებს ვიდრე ამის საშუალებას მის შემადგენლობაში შემავალი ნუკლეოტიდების რაოდენობა იძლევა. დადგენილია, რომ ფაგის ურთიერთგადაფარავი გენების ტრანსკრიპტები სხვადასხვა ათულის წარმოით ტრანსლირდება, რაც განსხვავებული ამინომჟავეური შედგენილობის მქონე ცილების სინთეზს უსრუწველყოფს.



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 შექმნილი, რადგან მხოლოდ ერთი კოდონის გადაგვარება არ იყოს, მაშინ 20 კოდონი 20 ამინომჟავას კოდირებას მოახდენდა, დანარჩენი 44 კი ტრანსლაციის ტერმინაცია.

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

გენეტიკური კოდის ცხრილი

პირველი წუქი

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

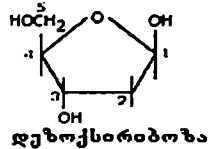
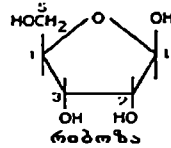
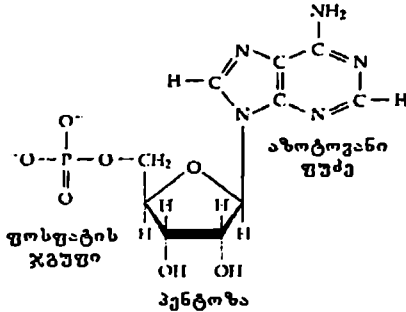
მეორე წუქი

ნუკლეინის მჟავების სტრუქტურა

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

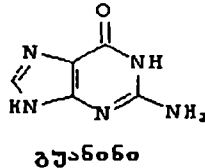
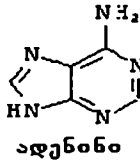
ნუკლეინის მჟავების სრული პიდროლიზისას გამოიყოფა:

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

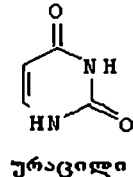
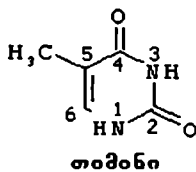
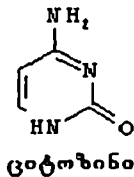


მონოსაქარიდების სტრუქტურა

ნუკლეოტიდი



პურინის ფუძეების სტრუქტურა



პირიმიდინის ფუძეების სტრუქტურა

ნუკლეინის მჟავებს განსხვავებული შედგენილობა აქვთ. კერძოდ, დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა (დნმ) შეიცავს დეზოქსირიბოზას, რიბონუკლეინის მჟავა (რნმ) კი რიბოზას. ნუკლეინის მჟავების შედგენილობაში არსებული განსხვავებები მოყვანილია ცხრილში.

ერთნაირი კომპონენტები	განსხვავებული კომპონენტები	
	დნმ	რნმ
ადენინი	დეზოქსირიბოზა	რიბოზა
გუანინი	თიმიზი	ურაცილი
ციტოზინი		

დნმ

ზოტოვანი ფუძეები

ფუძვალის ჯგუფი

რნმ

დნმ

ციტოზინი [C]

Nc1cc[nH]c1=O

გუანინი [G]

Nc1nc2[nH]cnc2c(=O)[nH]1

ადენინი [A]

Nc1ncnc2[nH]cnc12

ურაცილი [U]

O=c1cc[nH]c(=O)[nH]1

ცელის ოპონის დნმში

აზოტოვანი ფუძეები

[C] ციტოზინი

Nc1cc[nH]c1=O

[G] გუანინი

Nc1nc2[nH]cnc2c(=O)[nH]1

[A] ადენინი

Nc1ncnc2[nH]cnc12

[T] თიმიზი

Cc1c[nH]c(=O)c(=O)[nH]1

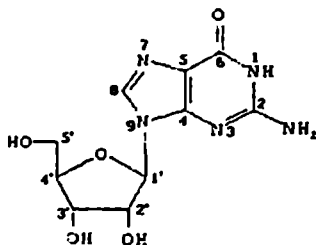
აზოტოვანი ფუძეები

რიბონუკლეინის მჟავა და დეზოქსირიბონუკლეინის მჟავა

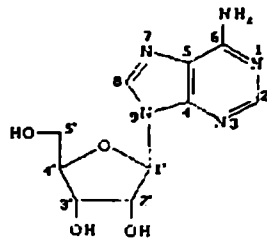
ნუკლეოზიდები - აზოტოვანი ფუძისა და ნახშირწყლების (რიბოზა ან დეზოქსირიბოზა) შენაერთებია. ნუკლეოზიდების წარმოქმნისას აზოტოვანი ფუძეების ასოტის ატომსა (აზოტის მეცხრე ატომი პურინის ფუძეებში და აზოტის პირველი

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

პურინის ფუძის
შემცველი
ნუკლეოზიდები

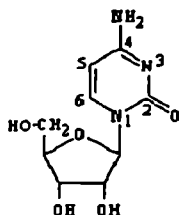


გუანოზინი

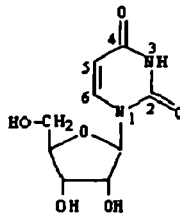


ადენოზინი

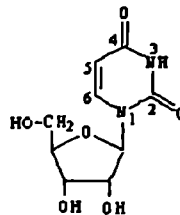
პირიმიდინის
ფუძის
შემცველი
ნუკლეოზიდები



ციტიდინი



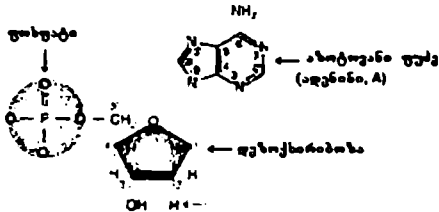
ურაცილი



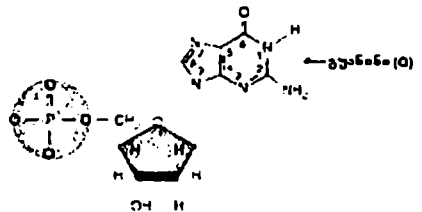
თიმიდინი

ნუკლეოტიდები აზოტოვანი ფუძის, მონოსაქარიდისა და ფოსფორმჟავას ნაშთისაგან შედგება. ნუკლეოტიდის შემადგენლობაში შემაჯავალი მონოსაქარიდი პენტოზების კლასის 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, თიმიინი, ურაცილი).

ნუკლეოტიდები პურინის ფუძით

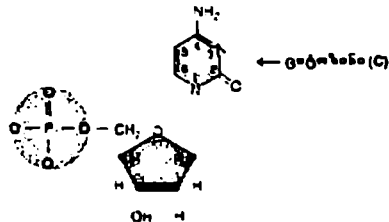


დეზოქსიადენოზინი - მონოფოსფატი (dAMP)

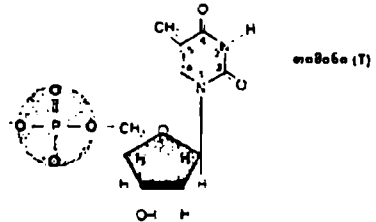


დეზოქსიგუანოზინი - მონოფოსფატი (dGMP)

ნუკლეოტიდები პირიმიდინის ფუძით



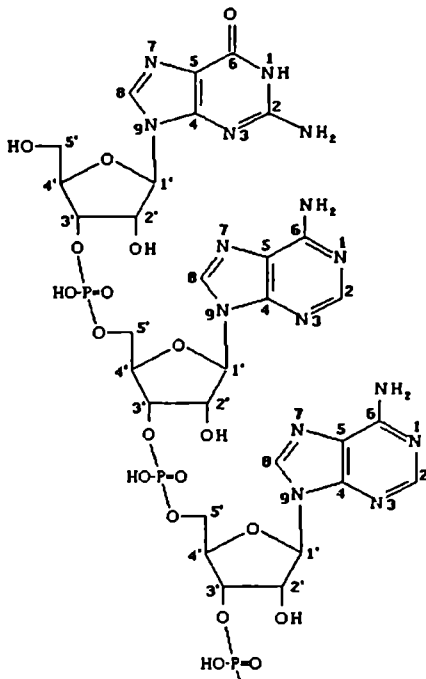
დეზოქსიციტადინი - მონოფოსფატი (dCMP)



დეზოქსითიმიდინი - მონოფოსფატი (dTMP)

ნუკლეოტიდები ნუკლეოსიდებისაგან ფოსფორმჟავას (ერთიდან სამამდე) ნაშთის შემცველობით განსხვავდებიან. ნუკლეოტიდებში ფოსფორმჟავას ნაშთი უბრალოდ ეუბრებიან ბაზის დაკავშირებული ნახშირწყლის (რიბოზა ან დეზოქსირიბოზა) მეხუთე ნახშირბადის ატომის პიდროქსილის ჯგუფთან. ფოსფორმჟავას ნაშთების შემცველობის მიხედვით განასხვავებენ მონო-(NMP), დი-(NDP) და ტრიფოსფორუნუკლეოტიდებს (NTP). მათი ნომენკლატურა მოცემულია ცხრილში:

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



საკუთრი ნუკლეინის მეაგები
 პოლინუკლეოტიდმოზოფოსფატებია.
 ნუკლეინის მეაგების პოლიმერული ჯაჭვის
 ჩამოყალიბებისას ერთი ნუკლეოტიდის 3'-
 იოდროქსილსა და მეორე ნუკლეოტიდის 5'-
 იოდროქსილის ჯგუფებს შორის
 ფოსფორდიეთერული - კოვალენტური ბმები
 წარმოიქმნება. ერთი ჯაჭვის ნუკლეოტიდების
 ერთმანეთთან დაკავშირებაში აზოტოვანი
 ფუძეები მონაწილეობას არ ღებულობენ.
 პოლინუკლეოტიდური ჯაჭვი პოლარულია
 ჯაჭვის ერთ ბოლოზე თავისუფალი
 იოდროქსილის 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
 ნასაწერად 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 მეაგები ადვილად დაკავშირებენ
 ცილებს ნუკლეოპროტეინების წარმოქმნით.
 ცილების მსგავსად ნუკლეინის
 მეაგებისთვისაც დამახასიათებელია
 პირველადი, მეორეული და მესამეული
 სტრუქტურების არსებობა.

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

ნუკლეინის მეაგების მეორეული სტრუქტურა - ნუკლეინის მეაგების 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
 დახვეული. ჯაჭვები ანტიპარალელურია, ანუ ურთიერთსაწინააღმდეგო მხარესაა
 მიმართული.

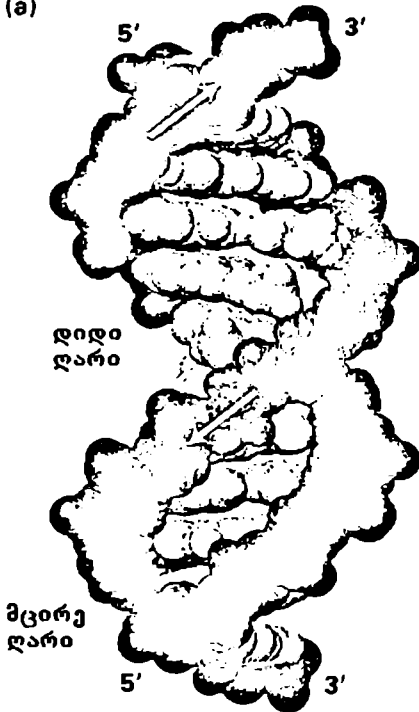
პურინისა და პირიმიდინის ფუძეები სპირალის შიდა მხარეს არის განლაგებული.
 ფოსფატისა და დეზოქსირიბოზას ნაშთები კი გარეთ.

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 3,4
 Å-ს შეესაბამება.

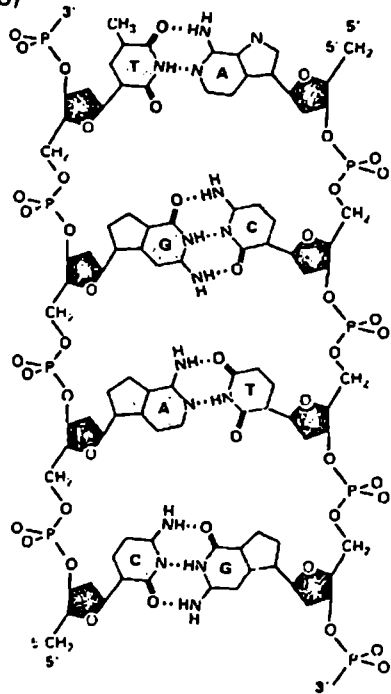
სპირალის ორი ჯაჭვი ფუძეთა წყვილებს შორის არსებული წყალბადური ბმებით არის ერთმანეთთან დაკავშირებული. ამასთან, ადენინი ყოველთვის თიმინს უწყვილდება, გუანინი კი ციტოზინს.

- ფუძეების განსაზღვრული თანმიმდევრობა კონკრეტული გენეტიკური ინფორმაციის მატარებელია.

(a)



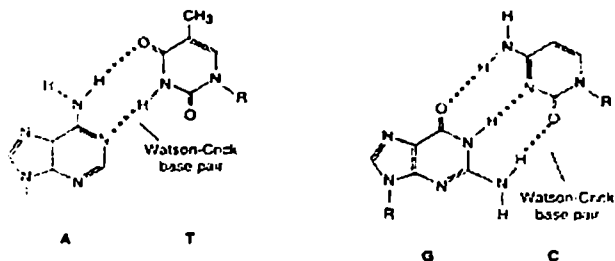
(b)



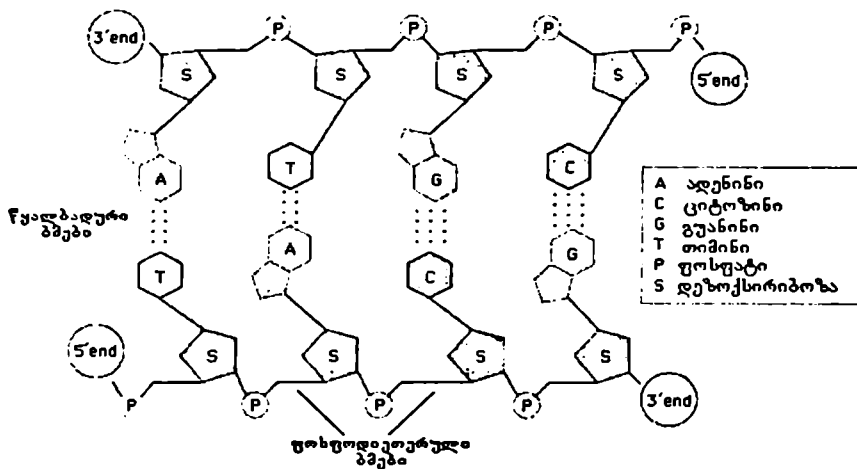
ამრიგად, დნმ-ის მეორეული სტრუქტურა სპირალურად დახვეული ორი ურთიერთკომპლემენტური და ანტიპარალელური ჯაჭვით არის წარმოდგენილი. მეორეული სტრუქტურის ჩამოყალიბების საფუძველს ფუძეთა კომპლემენტარობა (წყალბადური ბმები) და სტეინგ-ურთიერთქმედებები წარმოადგენს.

კომპლემენტარობა — ნუკლეოტიდების თანმიმდევრობა დნმ-ის ერთ ჯაჭვში, ავტომატურად განსაზღვრავს კომპლემენტური ჯაჭვის ნუკლეოტიდურ შედგენილობას. მაგ., დნმ-ის მოლეკულის ერთი ჯაჭვის ასოციაციური ფუძე ადენინი (A) ურთიერთქმედებს მეორე ჯაჭვში მხოლოდ მის კომპლემენტურ ასოციაციურ 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 (კალკულ უბნებში აზოტოვანი ფუძე ადენინი მის კომპლემენტურ აზოტოვან ფუძე ურაცილთან (U) ამყარებს ურთიერთქმედებას.



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



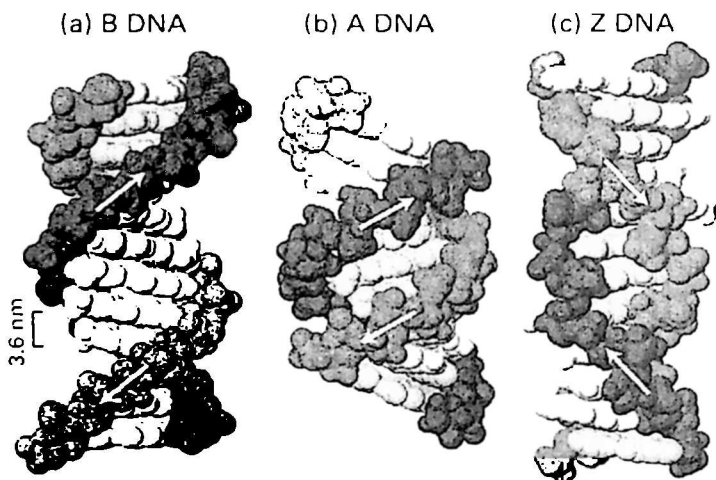
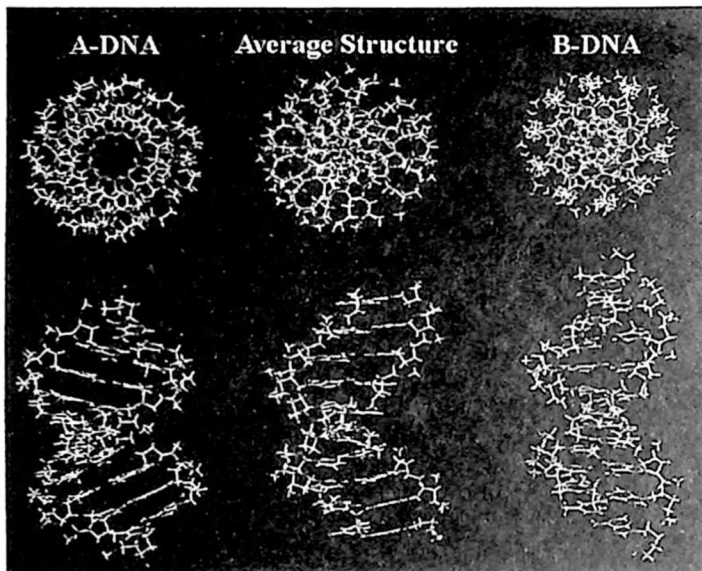
$(G+C)/(A+T)=K$ – სპეციფიურობის კოეფიციენტი, მუდმივი სიდიდეა თითოეული სახეობის დნმ-სთვის.

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.

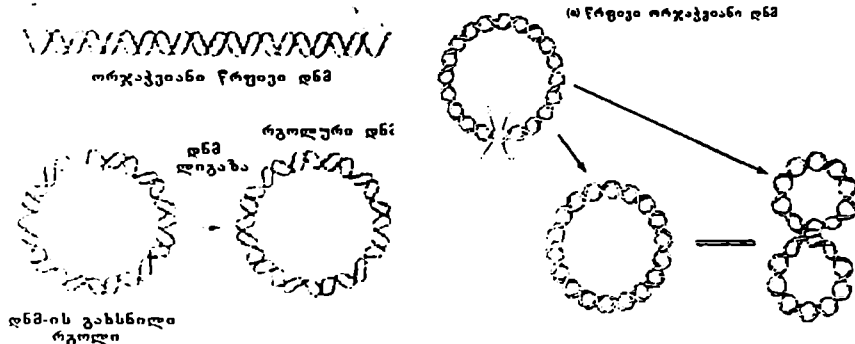
- B ფორმა - წყალხსარებში დნმ ჩვეულებრივ B ფორმით არის წარმოდგენილი. დნმ-ის B-ფორმა მარჯვნივ დახვეული სპირალია, აზოტოვანი ფუძეები განლაგებულია პორიზონტალურად. ამ ფორმის სტაბილურობაში მნიშვნელოვანია სტეკინგ-ურთიერთქმედებები. ორგანული გამსხნელებისა და ცილების ზემოქმედებით შესაძლებელია B ფორმის გადასვლა 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 წონის 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 შეიძინევა 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 წონის კონფიგურაცია B ფორმისაგან განსხვავებულია.

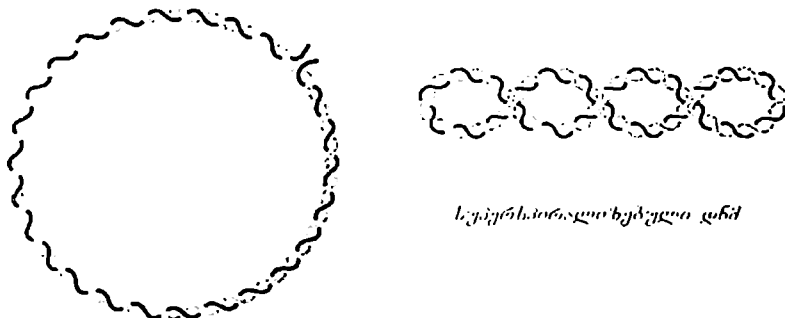
[illegible]

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.



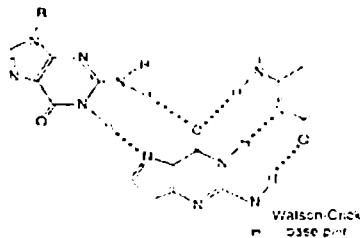
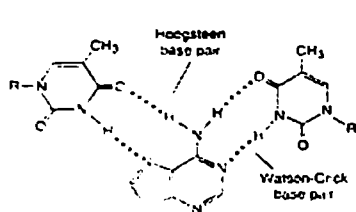
სურ. მწებვარე ბოლოების მქონე ორჯაჭვიანი წრფივი დნმ-ის მოლეკულისგან ჩაქერილი რგოლის ფორმის მქონე დნმ-ის ჩამოყალიბების სქემა.

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



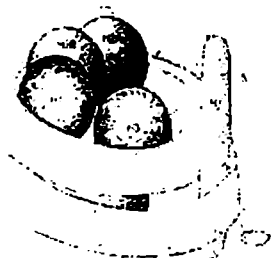
უეკარიოტებში, პროკარიოტებისაგან განსხვავებით, მესამეული სტრუქტურის ჩამოყალიბებისას დნმ-ის სუპერსპირალიზაციას თან სდევს ცილებთან კომპლექსების წარმოქმნა. ამ დროს დნმ-ის სიგრძე საგრძნობლად იკლებს. მაგ. ადამიანის დნმ-ის სიგრძე მესამეული სტრუქტურის წარმოქმნისას საშუალოდ 100 ათასჯერ მცირდება.

ნუკლეინის მჟავების მესამეული სტრუქტურის ფორმირებისას შესაძლებელია სამ- და 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



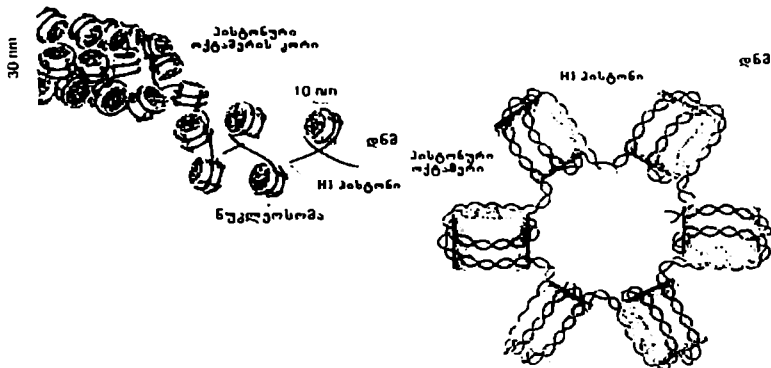
G G C

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

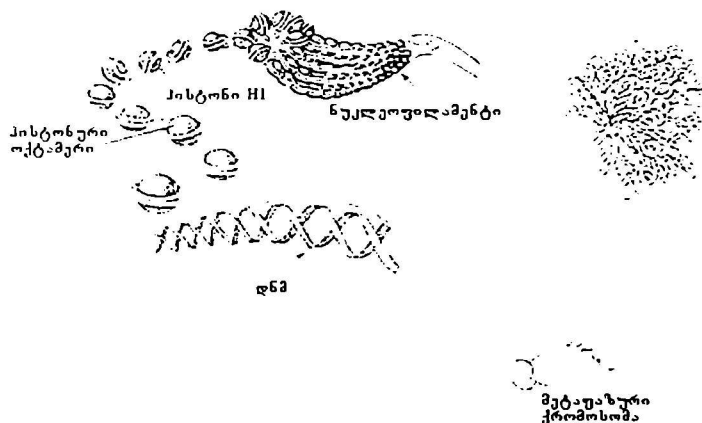
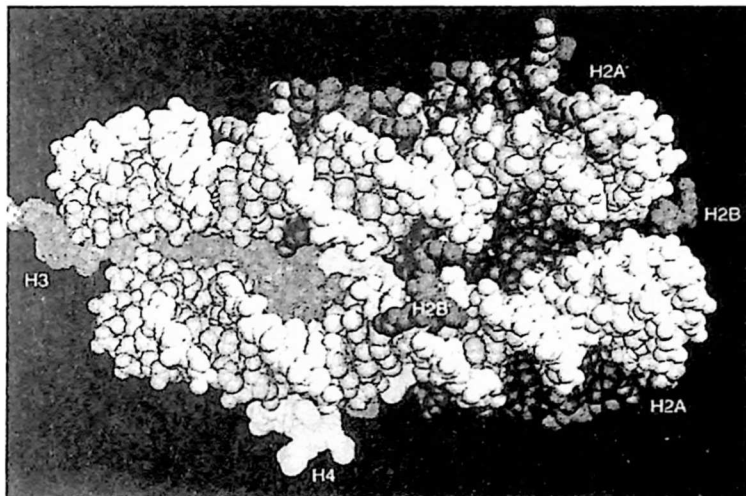


ნუკლეოსომა

დნმ-ის უზარმაზარი მოლეკულის (რამდენიმე სმ სიგრძის) ეუკარიოტულ ქრომოსომაში განლაგება მისი განსაკუთრებული "შეფუთვის" გარეშე შეუძლებელია. ქრომატინი საკუთრივ დნმ-ის გარდა პისტონებს, არაისტონურ 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 ეალიბდება კომპლექსში ცალკე ერთეულები დაიბეჭდებიან ცილა პისტონი H1. წარმოქმნილ სტრუქტურას ნუკლეოსომა ან ქრომატოსომა ეწოდება (სურ.)



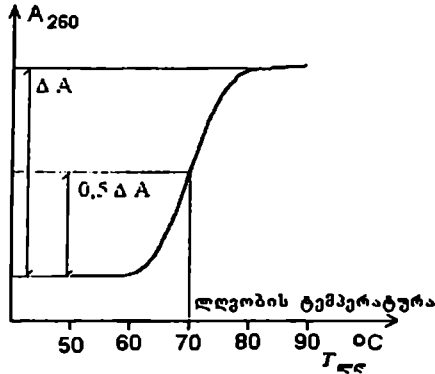
ორჯაჭვიან დნმ სპირალზე ქრომატოსომები (ნუკლეოსომები) ერთმანეთისაგან გარკვეული მანძილის დაშორებით წარმოიქმნება. მანძილი ქრომატოსომებს შორის 20-დან 90-მდე ფუძეთა წვეილის ტოლია და მას ლინკერი ეწოდება. ჩამოყალიბებული სტრუქტურა ძაფზე აცემულ მიღეს წააგავს. რომელიც შემდგომ ეტაპზე სპირალურად ეხვევა. სპირალი თავის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



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

დნმ-ის ფიზიკო-ქიმიური თვისებები

დნმ-ის დენატურაცია - დნმ-ის ორჯაჭვანი სტრუქტურის რღვევის პროცესი, რობლის 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 გადართვით მიმდინარეობს. დენატურაციის ხარისხზე მსჯელობენ ულტრაიისფერ უბანში ($\lambda = 260 \text{ nm}$) შთანთქმის ინტენსივობის ცვლილების მიხედვით.



დენატურაციას სხვაგვარად ლეღობას. ეწოდებენ. ტემპერატურას, რომელსაც ირღვევა დნმ-ის სპირალური სტრუქტურის ნახევარი (50%), ლეღობის ტემპერატურა ეწოდება T_{50} . ლეღობის ტემპერატურა ყველა დნმ-სთვის განსხვავებულია. დნმ-ის ლეღობა ადვილად რეგისტრირდება 260 ნმ ტალღის სიგრძეზე, ამ დროს ტემპერატურის გაზრდასას დნმ-ის ოპტიკური სიმკვრივის ზრდა შეიმჩნევა, ტემპერატურის შემცირებისას კი კლება (სურ.). დნმ-ის მოლეკულის ლეღობის ტემპერატურა მასში შემავალი ნუკლეოტიდების ტიპზეა დამოკიდებული - G-C წყვილებით მდიდარ დნმ-ის მოლეკულებს, უპირატესად A-T წყვილების შემცველ დნმ-ზე, მაღალი ლეღობის 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.



რენატურაცია მთლიანად განცალკევებული დნმ ჯაჭვების შემთხვევაშიც კი არის შესაძლებელი, მაგრამ პროცესი ნელა და დამოკიდებულია ხსნარში დნმ-ის ჯაჭვების კონცენტრაციაზე. ეინაიდან ამ შემთხვევაში რენატურაციისათვის აუცილებელია დნმ-ის ორი ჯაჭვის ისეთი ზუსტი თანხედრა, რომელსაც შეიძლება რეასოციაცია მოჰყვეს. ნეეულერზე ღლეობის ტემპერატურაზე 10-15°C-ით უფრო დაბალი ტემპერატურა და ხსნარის საშუალო იონური ძალა, რენატურაციისთვის ოპტიმალური პირობებია. რეასოციაცია დნმ-ის ორი განცალკევებული ჯაჭვის ნუკლეოტიდების მოკლე, კომპლემენტური თანმიმდევრობების ურთიერთქმედებით იწყება. ამ დროს წამოყალიბებული ორჯაჭვიანი სტრუქტურის სტაბილურობა ასოცირებული უბნის მესობელ უბნებზეა დამოკიდებული. თუკი დნმ-ის მესობელი უბნების ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობები არაკომპლემენტური აღმოჩნდება, მაშინ ასოცირებული უბანი ძალიან სწრაფად დისოცირდება. პროცესი თავიდან იწყება და ისეე მეორდება მანამ, სანამ არ მოხდება დნმ-ის ორი განცალკევებული ჯაჭვის "საჭირო" უბნების ასოცირება, ანუ ორი ისეთი უბნის ერთმანეთთან დაკავშირება, რომელთა მესობელი 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

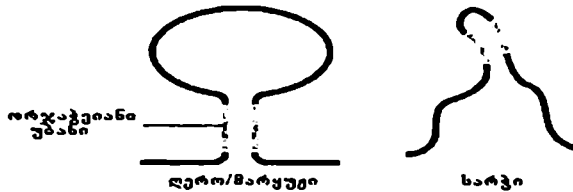
ფუქცია რეპლიკაციის პროცესით არის უზრუნველყოფილი

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

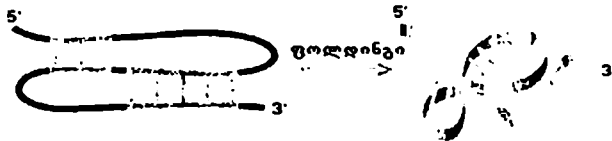
ფუქცია განხორციელებას ტრანსკრიპციისა და ტრანსლაციის პროცესები უზრუნველყოფს.

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

(ა) მეორეული სტრუქტურა



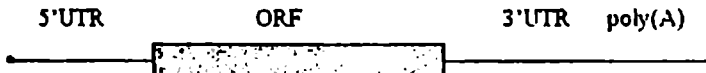
(ბ) მესამეული სტრუქტურა



მ-რნ-მს გენეტიკური ინფორმაცია გადააქვს დნმ-დან ცილაზე. ნებისმიერი მატრიცული რნმ-ის ფუნქციაა დნმ-ის ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობების ამინომჟავების გარკვეულ თანმიმდევრობებში გადაყვანა, მაგრამ ეუკარიოტულ და პროკარიოტულ მ-რნ-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 (პროცესინგე), 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 გამოიჯანულებს ერთმანეთისგან ღრითი და სივრცით. ეუკარიოტული მ-რნმ მონოცისტრონულია, ანუ შეიცავს ინფორმაციას მხოლოდ ერთი პოლიპეპტიდური ჯაჭვის შესახებ და ტრანსლაციის პროცესში მასზე მხოლოდ რომელიმე ერთი ცილა სინთეზირდება. ეუკარიოტული მ-რნმ საკმაოდ სტაბილურია.

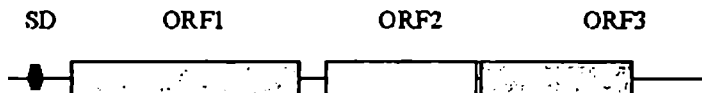
• ეუკარიოტების მონოცისტრონული მ-რნმ



- cap AUG UGA poly(A)
- რიბოსომები უკავშირდებიან მ-რნმ-ის 5'-ბოლოს და იწყებენ მოძრაობას პოლინუკლეოტიდური ჯაჭვის გასწვრივ ტრანსლაციის ინიციაციის კოდონისკენ
- ტრანსკრიპცია და ტრანსლაცია გაშიჯანულია ღრთში და სივრცეში

2 - პროკარიოტული მ-რნმ პირიქით, არასტაბილურია და ხანმოკლე სიცოცხლის პერიოდს აქვს. პროკარიოტებში ტრანსკრიპცია და ტრანსლაცია არ არის დროითა და სპერციზ... გაუფიქრე, ორივე ეს პროცესი თითქმის ერთდროულად მიმდინარეობს, ანუ პროკარიოტული მატრიცული რნმ-ის ტრანსლირება ტრანსკრიპციის დასრულებამდე იწყება. ეუკარიოტული მ-რნმ-სგან განსხვავებით პროკარიოტული მ-რნმ-ების უმრავლესობა პოლიცისტრონულია, რაც გულისხმობს, რომ პროკარიოტულ მ-რნმ-ში კოდირებულია ინფორმაცია რამდენიმე ცილის შესახებ. პოლიცისტრონული 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. II ცისტრონის შეცვლილი მ-რნმ-ის ცისტრონთა ტრანსლირების რიგი შეიძლება იყოს - $\alpha_6 \alpha_2 \alpha_1 \alpha_4 \alpha_3 \dots$).

• პროკარიოტების პოლიცისტრონული მ-რნმ

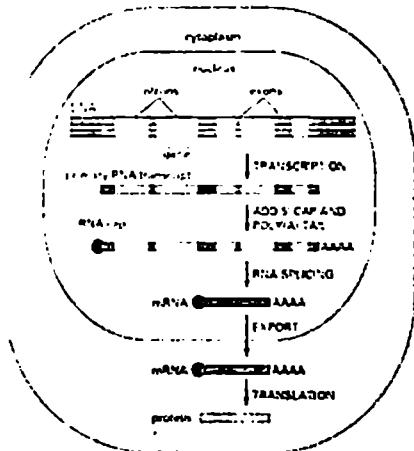


GGAGGA(N)₅₋₁₂AUG

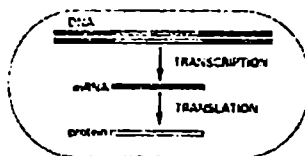
ტრანსლაციის ინიციაციას შაინ-დალგარნოს თანმიმდევრობისა და AUG კოდონის ერთობლიობა უზრუნველყოფს

ტრანსკრიპცია და ტრანსლაცია ერთდროულად მიმდინარეობს

ა ეუკარიოტები



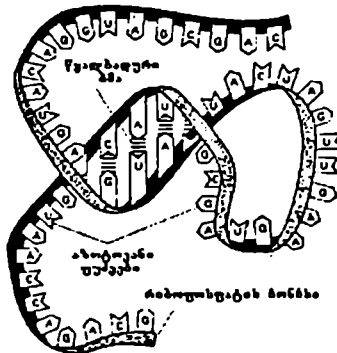
ბ პროკარიოტები



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

პროკარიოტებისაგან განსხვავებით, ეუკარიოტული მ-რნმ წარმოქმნის კომპლექსებს ცილებთან (რნა, ან მესხეჯერ-რიბონუკლეოპროტეიდები, ან ინფორმოსომები), რაც მის მეტაბოლურ სტაბილურობას უზრუნველყოფს. და როგორც შედეგი, ეუკარიოტული მ-რნმებისთვის შედმივი 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.

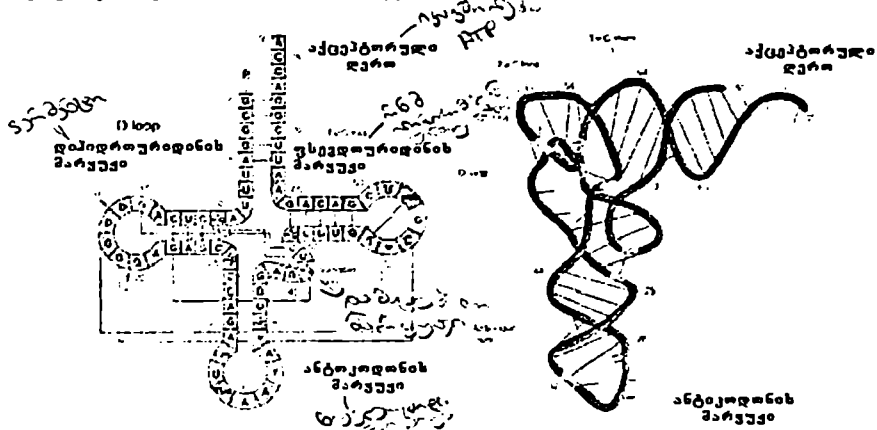
ტ-რნმ-ები - რიბოსომების სტრუქტურულ და ფუნქციურ ელემენტებს წარმოადგენენ, მათი უშუალო ფუნქციაა ტრანსლაციის პროცესში მ-რნმ-ისა და ტ-რნმ-ის დაკავშირება. რიბოსომული რნმ-ის მოლეკულები ერთიანი წინამორბედის სახით ტრანსკრიბირდება. ეუკარიოტული უჯრედების რნმ-წინამორბედი სტაბილურია და მისი გამოყოფა ადვილად არის შესაძლებელი. პროკარიოტული რნმ-წინამორბედი კი პირიქით არასტაბილურია, ადვილად ექვემდებარება ნუკლეაზების (ფერმენტი, რომელიც კვეთს ფოსფოდიეირულ 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 მარუეებს 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 მალალი 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-რნმს ერთი, საერთო მეორეული სტრუქტურა გააჩნია, რომელსაც სამყურას ფოსფის 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 (ანკეპტარული) შტო ბილილეება ერთჯაჭვიანი

უბნით (CCA-თანმიმდევრობა), დანარჩენი სამი შტოს (ფსევდოურიდინის, დიდიდროურიდინისა და ანტიკოდონის შტოები) ბოლოებზე გაუწყვილებული ნუკლეოტიდებისაგან წარმოქმნილი მარყუებია განლაგებული.



სურ. ტ-რნმ-ის მეორეული და მესამეული სტრუქტურები

მეორეული სტრუქტურის ყველა შტოს მკაცრად განსაზღვრული ფუნქციური დატვირთვა აქვს:

1. აქცეპტორული შტოს CCA-დაბოლოება ამინომჟაეებს იკავშირებს, რეაქცია ატფ-ის (ATP) მონაწილეობით მიმდინარეობს;
2. დიდიდროურიდინის მარყუევი უზრუნველყოფს ტ-რნმ-ის დაკავშირებას სპეციფიურ ფერმენტთან;
3. ფსევდურიდინის მარყუევი ეოველთეს შვიცავს დამახასიათებელ ნუკლეოტიდურ თანმიმდევრობას 5'-T ψ CG-3', სადაც ψ ატიოური ფუჟე - ფსევდურიდინია. აღნიშნული მარყუევის მეშვეობით ტ-რნმ რიბოსომასთან ურთიერთქმედებს;
4. ანტიკოდონის მარყუევი შვიცავს სამ ნუკლეოტიდს (ანტიკოდონი), რომელიც ტ-რნმ-ზე მოცემული ამინომჟაეას 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 სომები ცვალებადია და 74-დან 95-მდე ფუჟის ფარგლებში მერყეობს. ტ-რნმ-ის მოლეკულის სომების აღნიშნული ცვლილება ძირითადად განპირობებულია ცვლილებებით ე.წ. დამატებით მარყუევაში, რომელიც ფსევდურიდინისა და ანტიკოდონის მარყუევების შორის არის განლაგებული. დამატებითი მარყუევის სომასე დამოკიდებულებით ტ-რნმ-ში ორ კლასად იყოფა:

- I კლასის ტ-რნმ-ის დამატებითი მარყუევი 3-5 ფუჟისაგან შედგება;
- II კლასის ტ-რნმ-ების დიდი სომის 13-21 ფუჟის შემცველი დამატებითი მარყუევი აქვთ.

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

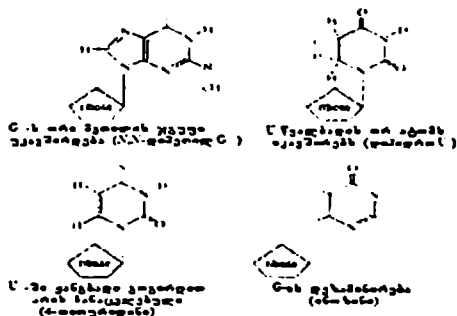
ამინომჟავების რაოდენობის შესაბამისად (20). უჯრედში მესამეული სტრუქტურის მიხედვით განსხვავებული ტ-რნმ-ების 20 ჯგუფია. ტ-რნმ-ებს, რომლებსაც განსხვავებული პირველადი, მაგრამ ერთნაირი მესამეული სტრუქტურა აქვთ, აქცეპტორებენ ერთსა და იმავე ამინომჟავას, ისოაქცეპტორული ტ-რნმ-ები ეწოდება.

ტ-რნმ-ის პირველადი სტრუქტურისათვის დამახასიათებელია გარკვეული ხარისხით ფუქეთა კონსერვატულობა და ნახევრად კონსერვატულობა. ზოგიერთ პოზიციაში მყოფი ფუქები კონსერვატულია (ინვარიანტულია), ანუ ამ მდგომარეობაში ყოველთვის განსაზღვრული ნუკლეოტიდი იმყოფება. ზოგიერთი პოზიცია კი ნახევრად კონსერვატულია, ანუ ამ მდგომარეობაში შეიძლება იმყოფებოდეს მხოლოდ ერთი ტიპის რომელიმე ფუქი - რომელიმე პურინი (G ან A) ან რომელიმე პირიმიდინი (C ან U). კონსერვატულია ის კომპლემენტური ფუქებიც, რომლებიც ტ-რნმ-ის მეორეულ სტრუქტურას განაპირობებენ, მაგ. აქცეპტორული შტო 7 ასეთ კომპლემენტურ წევრებს შეიცავს. ფსევდოურიდინისა და ანტიკოდონის შტოები 5-5-ს, დიიდროურიდინის მარეუები 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 დამაკავშირებელ 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 - ფუქების გარდა განსხვავებული, ე.წ. "არანეველებური" ფუქების შემცველობა (პურინის ან პირიმიდინის ზირთის შემცველი ნებისმიერი ფუქი) ტ-რნმ-ების კიდევ ერთი თავისებურებაა, რომელიც მათ სხვა რნმ-ებისაგან გამოარჩევს. ყველა განსხვავებული ფუქის წარმოქმნა ოთხი ძირითადი (G.C.A.U) ფუქიდან ერთეულის მოდიფიკაციის შედეგია. G.C.A ან U-ის მოდიფიცირება (და "არანეველებური" ფუქების წარმოქმნა) ტ-რნმ-ის ჯ.ა.კ-ში მათი წართვის შემდეგ ხდება. მოდიფიცირებული ფუქების მრავალფეროვნება ტ-რნმ-ის სტრუქტურულ მრავალფეროვნებას განაპირობებს.



სტრ. ტ-რნმ-ის მოლეკულაში ზოგიერთი "არანეველებური" ნუკლეოტიდი წარმოადგენს ნუკლეოტიდების ნუკლეოტიდების ნუკლეოტიდების კოვალენტური მოდიფიკაციის კვალი მხოლოდ ნუკლეოტიდების მოდიფიკაცია რნმ-ის ჯ.ა.კ-ში მათი წართვის შემდეგ ხდება. ტ-რნმ-ების უმრავლესობაში მოდიფიცირებული ნუკლეოტიდების 10%.

ტ-რნმ-ის სტრუქტურის თავისებურებები, რომელიც "არაჩვეულებრივი" ნუკლეოტიდების თიმიინის (T), ფსევდოურიდინის (ψ), დიიდროურიდინის 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

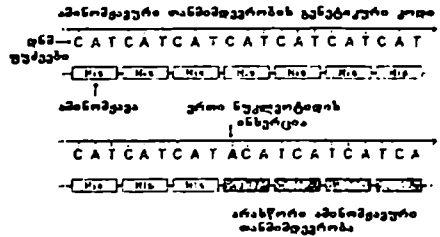
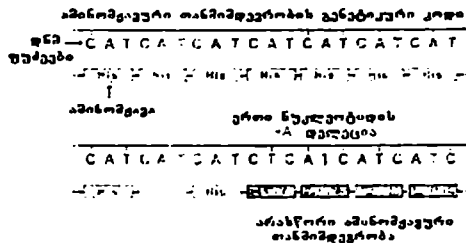
	დნმ	რნმ
მონოსაქარიდი	დეზოქსირიბოზა	რიბოზა
აზოტოვანი ფუძეები	A, T, G, C	A, U, G, C
ჯაჭვების რაოდენობა მოლეკულაში	99.99% ორმაგი სპირალი 0.01% ერთჯაჭვიანი	99.99% ერთჯაჭვიანი 0.01% ორჯაჭვიანი
მოლეკულის ფორმა	ყველა ერთჯაჭვიანი მოლეკულა რგოლურია. ორჯაჭვიანი მოლეკულების უმრავლესობა წრფივია, ნაწილი რგოლური.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

რნმ-ის ტიპები

რნმ-ის ტიპი	ზომა - ნუკლეოტიდების რაოდენობა
ც-რნმ - გენომური რნმ	10000-100000
თ-რნმ - ინფორმაციული ან მატრიცული რნმ	100-100000
ტ-რნმ - სატრანსპორტო რნმ	70-90
რ-რნმ - რიბოსომული რნმ	რამდენიმე დისკრეტული კლასი 100-დან 500000-მდე
ს-რნმ - მცირე რნმ-ები	100-300

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

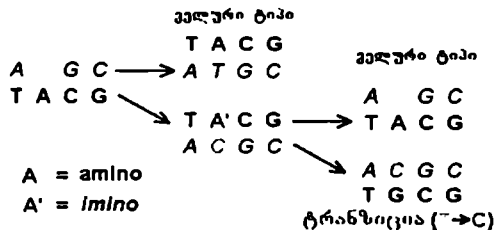
1. ფუძეების ერთი ან რამდენიმე წყვილის ამოვარდნა (დელეცია).
2. ფუძეების ერთი ან რამდენიმე წყვილის ჩართვა (ინსერცია).
3. ფუძეების ერთი ან რამდენიმე წყვილის შეცვლა სხვა წყვილით.



სურ. სტრუქტურა სარეგულაციო ერთი ნუკლეოტიდის (ამ სტრუქტურაში აღვნიშნავთ დელეციას ინსერციის შედეგად გუგუტორით კოდის და შესაბამისად, სინთეზირებადი პოლიპეტიდის ანონიმური შედეგების ცვლილება.

ფუძეების ერთი ან რამდენიმე წყვილის სხვა წყვილით შეცვლა მუტაციების ყველაზე გაერცხლებული ტიპია. თავის მხრივ, ამ ტიპის მუტაციების ორი სახე არსებობს — ტრანსიცია და ტრანსვერსია. ტრანზიციის შემთხვევაში პურინის ფუძე ისევ პურინით იცვლება, პირიმიდინი კი პირიმიდინით. მაგ. A→G და T→C ცვლილებები ტრანსიციაა. ტრანსვერსია პურინის ფუძის პირიმიდინით, ან პირიმიდინის პურინით შეცვლა. მაგ. A→T, A→C, G→C, G→T ცვლილებები ტრანსვერსიაა.

ტრანზიციის სინტანური წარმოშობის კიბოთუზა — უოტსონისა და კრიკის მიერ მოწოდებული ტრანსიცის სინტანური წარმოშობის კიბოთუზა ფუძეთა ტაუტომერული ფორმების წარმოქმნის შესაძლებლობას ეყრდნობა. ამ კიბოთუზის თანახმად, თითოეული ანტოკენი ფუძის სოგიერთი წყაბადის ატომმა შეიძლება შეიცვალოს მდგომარეობა (დაკავშირების კუთხის ცვლილება), რაც ფუძეთა იმეოთი ტაუტომერული ფორმების ფორმირების საფუძველი ხდება. საყურდლებოა, 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. აღვნიშნავთ ტაუტომერული იმინოფორმა (A'-imino) რეპლიკაციის პროცესში შეიძლება დაუწვევილდეს ციტოზინის (A'/C).



სურ. ტრანსიცის ინდექსია სინტანური ტაუტომერული ცვლილების შედეგად.

ჩვეულებრივ ორჯატეიანი დნმ-მოლეკულის რეპლიკაციის პროცესში აღვნიშნავთ სტანდარტული ამინოფორმა (A-amino) თიშინს T უწყვილდება, მაგ. ლიგაზამაზე წარმოადგენილი 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 გაწყველების 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 ნეუტრალ მდგომარეობას და კვლავ თიმიანთან გაწყველების უნარის მქონე ამინოფორმად (A) გარდაიქმნება. რეპლიკაციის მომდევნო ციკლში სპირალის დაშორიშორებისა 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 ციტოზინს მისი კომპლემენტური გუანინი უწყვილდება (G/C წყვილი).

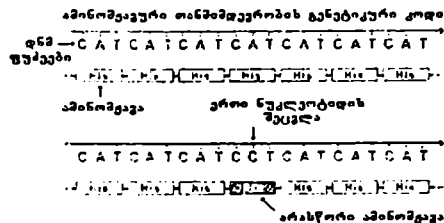
მაშასადამე, რეპლიკაციის ორი ციკლის დასრულების შემდეგ დნმ-ის ორი შეიღებული მოლეკულიდან ერთ-ერთში A/T წყვილი ნანაცვლეული იქნება G/C წყვილით.

საწყისი დნმ-მოლეკულისა და ორი სარეპლიკაციო ციკლის შემდეგ მიღებული შეიღებული დნმ-ების შედარება გვიჩვენებს, რომ ადენინის ტაუტომერული ცვლილების შედეგად ერთ-ერთ შეიღებულ 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 ტრანსიციებია).

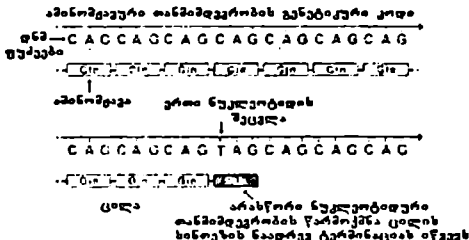
კოდონის ინფორმაციის ცვლილების ფორმები - კოდის სტრუქტურის ცვლილება კოდონში კოდირებული ინფორმაციის შეცვლას განაპირობებს. განასხვავებენ კოდონის ინფორმაციის ცვლილების რამდენიმე ფორმას:

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

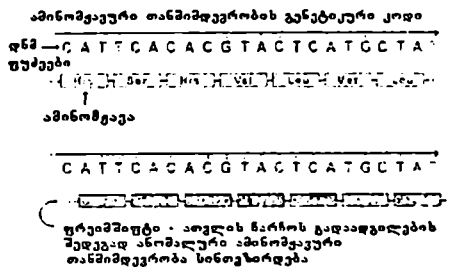
მისენს მუტაცია



ნონსენს მუტაცია



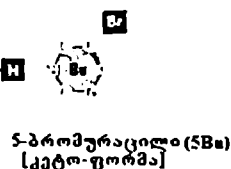
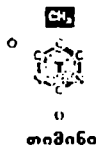
ფრეიმშიფტი



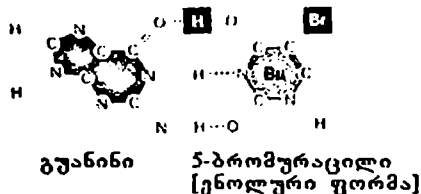
მუტაციების წარმოქმნას შეიძლება განსხვავებული მიზეზები ჰქონდეს. მუტაციები შეიძლება გამოიწვიოს:

- ა. დეფექტურმა დნმ-პოლიმერაზამ;
- ბ. დნმ-ში პურინის ან პირიმიდინის ფუძეების ანალოგების ჩართვამ;
- გ. დნმ-ის ფუძეების ქიმიურმა მოდიფიკაციამ;
- დ. დნმ-ში აკრიდინების ინტერკალირებამ.

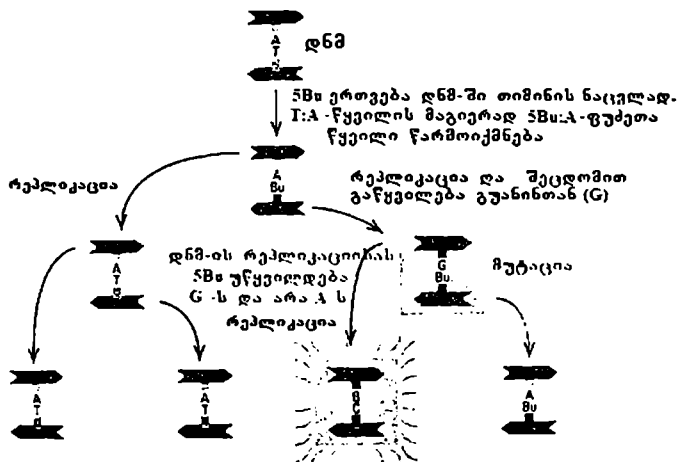
ბ) დნმ-ში ფუძეთა ანალოგების ჩართვა ნორმალური ანოტოვანი ფუძეების მსგავსი სტრუქტურის მქონე ქიმიურ აგენტებს დნმ-ში ინკორპორირებისა და მუტაციების გამოწვევის უნარი აქვთ. ამის საილუსტრაციოდ შეიძლება განვიხილოთ დნმ-ში 5-ბრომურაცილის (თიმილის ანალოგი) ჩართვა.



წარმოდგენილ სურათზე ჩანს, რომ 5-ბრომურაცილის (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 გუანინსა და 5-ბრომურაცილის შორის:



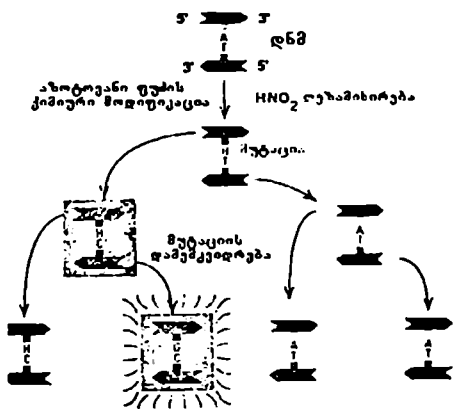
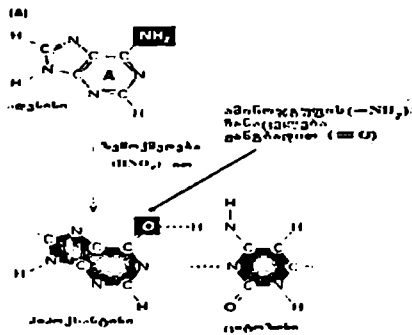
G:5Bu წყვილის ფორმირება მუტაციის მიზეზი ხდება. შემდეგ სქემაზე ნაჩვენებია თუ როგორ იწვევს მუტაციას დნმ-ში ფუძის ანალოგის ჩართვა:



ც) აზოტოვანი ფუძეების ქიმიური მოდიფიცირება ორი გზით არის შესაძლებელი:

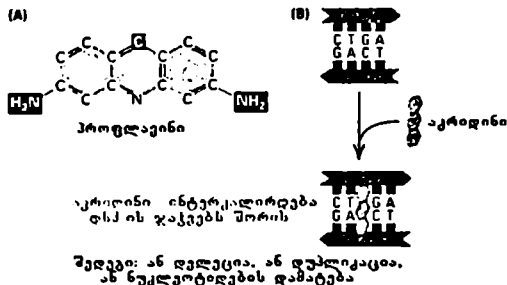
1. აზოტოვანი ფუძეების ამოკვეთა
2. აზოტოვანი ფუძეების ქიმიური ცვლილება კოვალენტური ურთიერთქმედების საშუალებით.

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



წარმოდგენილ სქემაზე ქიმიური მუტაგენების მოქმედების შედეგად აღენიშნება პოპოქსანტინით, რომელიც თიმილის ნაცვლად ციტოზინის იკავშირება. რეპლიკაციის მომდევნო ციკლში ციტოზინის მისი კომპლემენტური გუანინი უწყვილდება. შედეგად დნმ-ში AT წყვილი იცვლება GC წყვილით.

ინტერკალირების უნარის მქონე აგენტები ინტერკალირების უნარის მქონე აგენტები დნმ-ის დიდ ან მცირე ღარს უკავშირდებიან და დელეციებს ან რეპლიკაციისას დნმ-ში ფუძეების ჩამატებას იწვევენ. აღნიშნული ურთიერთქმედების შედეგია ფრეიმშეცემა.



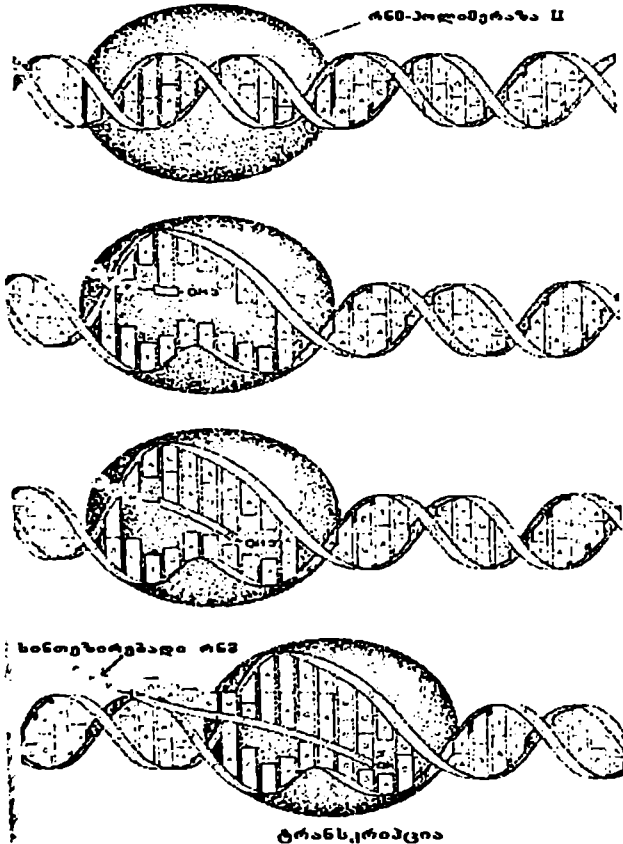
ტრანსკრიპცია

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

(<http://www.sumanginc.com/webcontent/anisamples/molecularbiology/lifecyclemrnaflo.html>)

გენის ექსპრესია, ანუ დნმ-ში კოდირებული გენეტიკური ინფორმაციის რეალიზაცია ცხლმზ 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 ეყვლა ტიპის რნმ-ის (მატრიცული, რიბოსომული, სატრანსპორტო) სინთეზს აკატალიზებს. რნმ-პოლიმერაზასათვის მატრიცის როლს დნმ-ის შესაბამისი გენი ასრულებს.

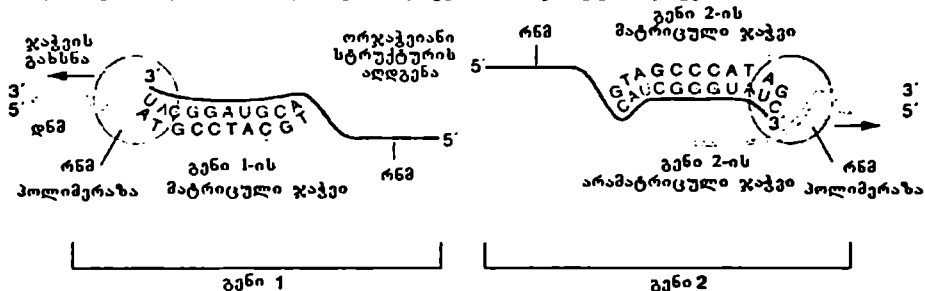


ტრანსკრიპციის პროცესში ერთჯაჭვიანი რნმ-ის მოლეკულის აგებისას დაცულია ფუძეთა კომპლემენტარობისა და ჯაჭვების ანტიპარალელურობის პრინციპები. რნმ-ის ჯაჭვის სინთეზი 5'-ბოლოდან იწყება და 3'-ბოლოსკენ მიმდართება, ანუ მოდიანად ტრანსკრიპციის მიმართულებაა 5'→3'.

ტრანსკრიპცია სამ სტადიალ 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 განსწვრივ 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 იძლევა პრომოტორსა და ტერმინატორს შორის, ტრანსკრიპციის ერთეული ეწოდება. ტრანსკრიპციის ერთეულს ერთი მოლეკულა რნმ სინთეზირდება. ტრანსკრიპციის ერთეული ეუკარიოტებში (ცალკეული გენით არის წარმოადგენილი, პროკარიოტებში კი ოპერონით (გენთა ჯგუფი). ეუკარიოტების ტრანსკრიპციის ერთეულის შემადგენლობაში, პროკარიოტებისაგან განსხვავებით, არ შედის ოპერატორის უბანი. ადგილს დნმ-სე, საიდანაც იწყება პირველი რიბონუკლეოტიდის წარმოება 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 აკატალიშებს (პოლიმერაზის რეაქცია). პოლიმერული ჯაჭვის აგებისას ფერმენტი რიბონუკლეოტიდებს შორის ფოსფოდიესტერულ ბმებს (კოვალენტური ბმა) წარმოქმნის. რნმ-პოლიმერაზას ფუნქციონირებისათვის აუცილებელია შემდეგი კომპონენტები:

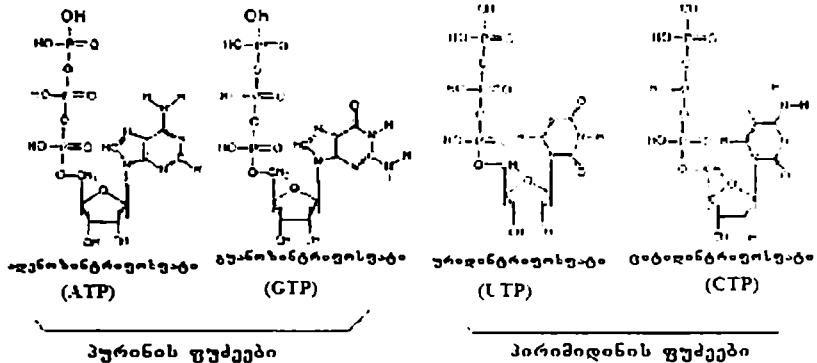
- მატრიცა-ორჯაჭვიანი დნმ (შესაძლებელია მატრიცად ერთჯაჭვიანი დნმ-ც იქნეს გამოყენებული).

გააქტიურებული წინამორბედები - აუცილებელია არეში ოთხეუ რიბონუკლეოზიდტრიფოსფატის (ATP, GTP, UTP, CTP) არსებობა.

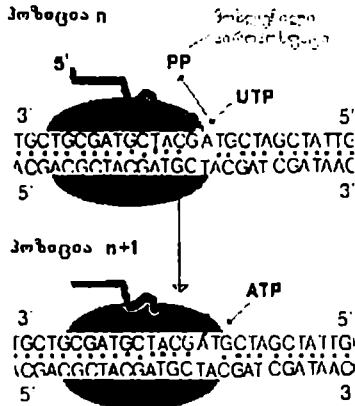
ორვალენტურიან მეტალის იონები - ფერმენტი აქტიურია Mg^{2+} -ის ან Mn^{2+} -ის თანაობისას.

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

გააქტივებული ნუკლეოტიდები



სურ. რნმ-პოლიმერაზას სუბსტრატები – რიბონუკლეოზიდტრიფოსფატები (გააქტივებული ნუკლეოტიდები). ტრანსკრიპციის შიგნით პროცესში გააქტივებული ნუკლეოტიდების მკერფრეცული ბმების ენერგიის ხარჯზე ხორციელდება ანუ სინთეზის მამოძრავებელი ძალაა პირიფოსფატის ჰიდროლიზი



სურ. - ნუკლეოტიდების ჩართვა რნმ-ის მზარდ ჯაჭვში. ტრანსკრიპციის პროცესში პოლინუკლეოტიდურ ჯაჭვში ეოვლი ნუკლეოტიდის ჩართვას ხმარდება ენერგია, რამელიც რიბონუკლეოზიდტრიფოსფატიდან (nATP) პირიფოსფატის მოხლეჩის დროს გამოსავისუფელდება

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

და ერთ სუბერთეულს შვიცავს პოლოფერმენტი (აქმწ) ორ კომპონენტად დისოცირდება მინიმალური ფერმენტი (აქმწ') (ან core-ფერმენტი) და სიგმა ფაქტორი (σ). ფერმენტის სუბერთეულები კონკრეტული ფუნქციების მატარებლები არიან:

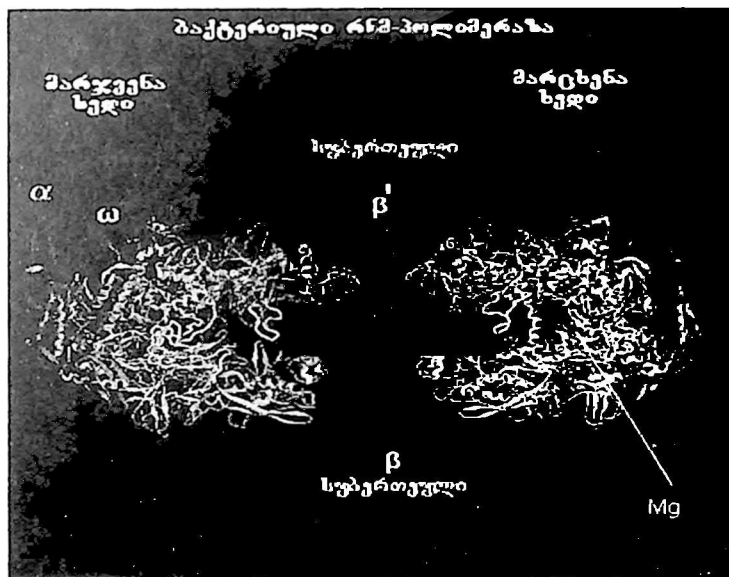
ორი α სუბერთეული რნმ-პოლიმერაზას კარკასს ქმნის, რომელსედაც დანარჩენი სუბერთეულები ემაგრება;

β სუბერთეული დნმ-თან მტკიცე დაკავშირებაზე პასუხისმგებელი,

β სუბერთეულზე ორი კატალიზური ცენტრია განლაგებული. ერთი ცენტრი ტრანსკრიპციის ინიციაციასში მონაწილეობს, მეორე კი ელონგაციაში. ანუ პოლოფერმენტში β სუბერთეულის ერთი ცენტრია აქტიური. მინიმალურ ფერმენტში კი მეორე;

σ-ფაქტორი უსრუწველყოფს რნმ-პოლიმერაზას სპეციფიურ დაკავშირებას მხოლოდ პრომოტორთან;

ეს სხეულ წლებში აღმოჩენილი α 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 განახორციელებს ელონგაციასა და ტრანსკრიპციის ტერმინაციას კი კომპლექსიდან გამოსავისუფლებული მინიმალური ფერმენტი.

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

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

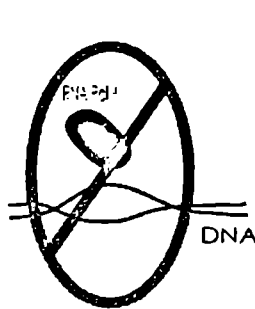
პოლოფერმენტისგან განსხვავებით, მინიმალური ფერმენტის სწრაფვა დნმ-ის ნებისმიერი უბნის მიმართ ერთნაირია. ამის გამო მინიმალური ფერმენტი ერთნაირი წარმატებით უკავშირდება დნმ-ის ნებისმიერ თანმიმდევრობას (დაკავშირების სუსტი უბანი) სუსტი ელექტროსტატიკური ურთიერთქმედებით (ურთიერთქმედება დადებითად დამუხტულ ცილასა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

პროკარიოტებში ექვლა ტიპის რნმ-ის სინთეზს ერთი და იგივე ფერმენტი წარმოადგენს, 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 ეირუსული რნმ-ები, რნმ-პოლიმერაზა III კი ტ-რნმ-ებისა და 5S რ-რნმ-ის სინთეზსა პასუხისმგებელი.

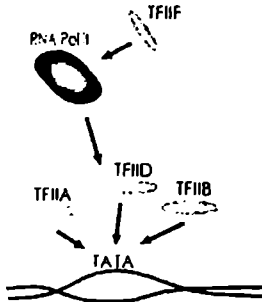
ქლოროპლასტებისა და მიტოქონდრიების რნმ-პოლიმერაზები კოდირებულია ბირთვში და არა შესაბამის ორგანოებში. ისინი შედარებით მცირე სიზისიანი არიან და განსხვავებულია ბირთვის ფერმენტებისაგან. ორგანოებში საკუთარი ტ-რნმ, რ-რნმ და რიბოსომული ცილები სინთეზირდება.

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-ის რნმ-პოლიმერაზასაგან დამოუკიდებლად უკავშირდებიან. საფარულოთ, დნმ-თან ურთიერთქმედებისას, ეუკარიოტების ტრანსკრიპციის ფაქტორები წარმოქმნიან საკმაოდ სტაბილურ ტრანსკრიპციულ კომპლექსებს, რომლებიც შერეული მიზიდავენ რნმ-პოლიმერაზებს პრომოტორებისკენ.

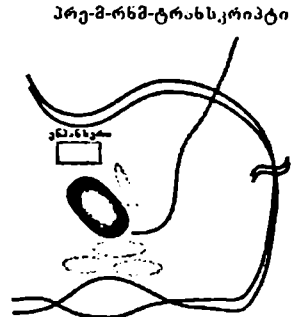
ეუკარიოტების ტრანსკრიპციის თავისებურებანი



ეუკარიოტული რნმ-პოლიმერაზა დნმ-ს დაშოუქიდებლად ვერ უკავშირდება



პრომოტორთან ტრანსკრიპციის ბაზალური ფაქტორების დაკავშირება ინიციაციის აუცილებელი წინაპირობაა



ენანსური გავლენას ახდენს ტრანსკრიპციის ევმეტურობაზე

პროკარიოტული რნმ-პოლიმერაზასაგან განსხვავებით, ეუკარიოტების რნმ-პოლიმერაზებს განსაკუთრებული მოთხოვნა გააჩნიათ ორგანული იონების მიმართ. ეუკარიოტული რნმ-პოლიმერაზები მათ შემადგენლობაში შემაღლი სუბერთეულების რაოდენობით, ამინომჟაუური შედგენილობით, ინიბიტორების მიმართ მგრძნობელობით ერთმანეთისგანაც განსხვავდებიან. მაგ. ეუკარიოტული რნმ-პოლიმერაზების სამივე ტიპის იდენტიფიცირება არის შესაძლებელი შხამა სოკოღან გამოყოფილი ტოქსიკური ოქტაპეტიდის - α -ამანიტინის მიმართ მგრძნობელობის მიხედვით. α -ამანიტინი II რნმ-პოლიმერაზას ძლიერ ინიბიტორად გვევლინება 10^{-4} M კონცენტრაციით ტოქსინი მთლიანად ორგუზავს ფერმენტის აქტიუობას. III რნმ-პოლიმერაზა α -ამანიტინის მიმართ 'სომიერ მგრძნობელობას აუღენს - ფერმენტი ინიბირდება ტოქსინის 10^{-6} M კონცენტრაციით. რნმ-პოლიმერაზა I კი α -ამანიტინის მიმართ ფაქტიურად არამგრძნობიარეა.

პრომოტორები - დნმ-ის რეგულატორული თანმიმდევრობებია, მათი ფუნქციონირებისათვის აუცილებელი ინფორმაცია თვითონ დნმ-ის თანმიმდევრობებშია წაღებული. 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.

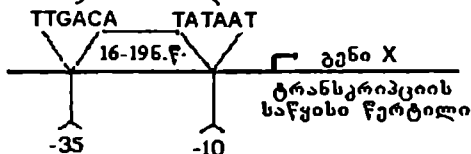
რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირებისთვის აუცილებელი ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობების გარკვეული ნაწილი ყველა პრომოტორისათვის საერთოა (კონსერვატული თანმიმდევრობები). პრომოტორების ასეთ კონსერვატულ თანმიმდევრობებს კონსენსუს თანმიმდევრობებს უწოდებენ. კონსენსუს თანმიმდევრობების ლოკალიზაცია და მათ შემადგენლობაში შემავალი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

პროკარიოტულ პრომოტორებში ორი ასეთი კონსენსუს თანმიმდევრობაა. თითოეული მათგანი 6-6 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 დაკავშირებასა და პასუხისმგებელი.

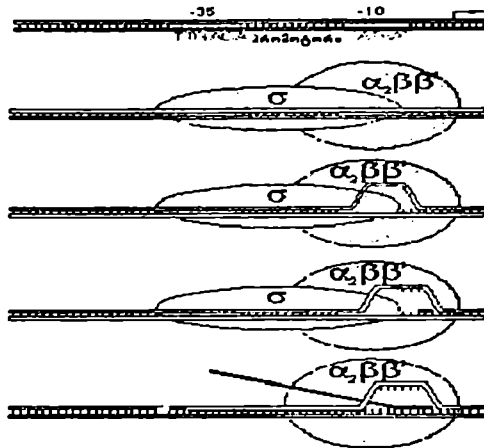
პროკარიოტულ ფერმენტების მდგომარეობის აღსანიშნავი ტრანსკრიპციის სასტარტო წერტილიდან ორივე მიმართულებით აქარმდებენ. სასტარტო წერტილი აღინიშნება +1-ით, ტრანსკრიპციის მიმართულებით (+) მიმართ აღნიშნული ფერმენტების რიგითი ნომერი იხრდება. მაგ. +2, +3, +4, და ა.შ. ტრანსკრიპციის საწინააღმდეგო მიმართულებით განლაგებულ ფერმენტებს აღნიშნავენ (-) მიმართ და სასტარტო წერტილიდან დასორებისას მათი მნიშვნელობები იხრდება. 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 შეიღწევიან. ფერმენტის მტკიცე დაკავშირების უბანი -25 მდგომარეობაშია განლაგებული და მას პოგენსის ბლოკი ეწოდება. პოგენსის 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 ტრანსკრიპციას მხოლოდ შესაბამის საიტში ინიცირებს, ანუ TATA ბლოკი რნმ-პოლიმერაზას მიერ ტრანსკრიპციის სასტარტო წერტილის ზუსტ არჩევაზე არის პასუხისმგებელი. ტრანსკრიპციის სიხშირეზე TATA ბლოკი გავლენას არ ახდენს. პოგენსის ბლოკი (TATA ბლოკი) პროკარიოტების პრიბნოვის ბლოკის თითქმის იდენტურია, განსხვავება მათ ლოკალისაციაშია. ტრანსკრიპციის საწინააღმდეგო მიმართულებით პოგენსის ბლოკის მოძღვრო კონსენსუს თანმიმდევრობას -70, -80 მდგომარეობა უკავია. მისი საშუალო სტატისტიკური თანმიმდევრობაა GCAATCT, მას ზოგჯერ CAAT-ბლოკს უწოდებენ. CAAT-ბლოკი რნმ-პოლიმერაზას შეცნობის უბანია, იგი ძლიერ გავლენას ახდენს ტრანსკრიპციის ინიციაციის სიხშირეზე. CAAT-ბლოკის დელეცია ტრანსკრიპციის ინიციაციის სიხშირეს 10-15-ჯერ ამცირებს. ფერმენტის მიერ სასტარტო წერტილის ამორჩევაზე CAAT-ბლოკი გავლენას არ ახდენს.

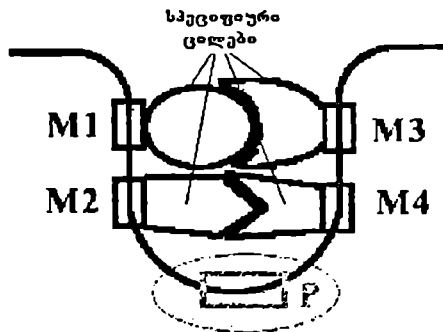


სურ. ეუკარიოტული პრომოტორის სქემა

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.

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

ენქანსერი ნუკლეოტიდების უწყვეტ თანმიმდევრობას არ წარმოადგენს. იგი ცალკეული ნაწილებსაგან, ე.წ. მოდულებსაგან შედგება. სხვადასხვა ენქანსერის შემადგენლობაში შესაძლებელია ერთნაირი მოდულები შედიოდეს. მაგრამ თითოეული ენქანსერისთვის მოდულების ნაერები 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 ენქანსერია, რომელიც 4 მოდულისაგან შედგება ($M1, M2, M3, M4$). ოთხივე მოდული თავისი შესაბამისი ცილებით შეიცნობა. ეს ცილები უკავშირდებიან რა შესაბამის მოდულებს, მეორეს მხრივ ერთმანეთთანაც ამყარებენ ურთიერთქმედებას. თუკი უჯრედში არის ყველა შესაბამისი (საკირო) ცილა, მაშინ დნმ-ის უბანი – ენქანსერი გარკვეულ კონფორმაციას იღებს და ამით ხელს უწყობს მრნმ-ის სინთეზის დაწყებას (ტრანსკრიპციის ინიციაცია).

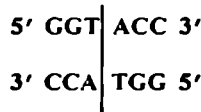
მრავალუჯრედიანი ეუკარიოტული ორგანიზმების ყველა სომატური უჯრედი ერთნაირი გენების კრებულს შეიცავს, ამისდა მიუხედავად მრავალუჯრედიანი ორგანიზმების უჯრედები დიფერენცირებული და სპეციალიზირებულია. ერთნაირი ინფორმაციის შემცველი უჯრედების ფუნქციური განსხვავების საფუძველი ის არის, რომ ყველა გენი ფონზე დონზე ფუნქციონირებს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

ცილები შეიცნობს და ამით ენანსერს ტრანსკრიპციის გაძლიერებისათვის საჭირო კონფორმაციას მიანიჭებს.

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

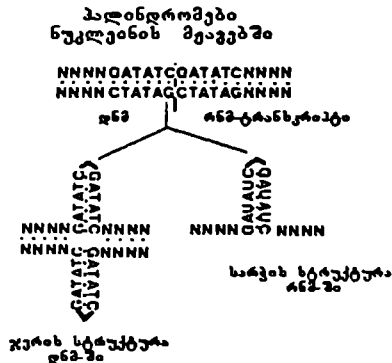
პალინდრომული თანმიმდევრობები დნმ-ის თანმიმდევრობებია, რომელთაც შემდეგი ნიშან-თვისებები ახასიათებთ:

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



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

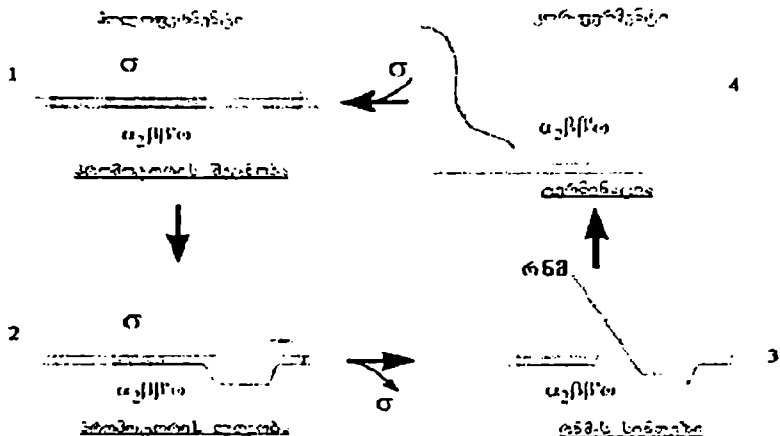
3. პალინდრომულ თანმიმდევრობაში ურთიერთკომპლემენტური ნუკლეოტიდები ერთსა და იმავე ჯაჭვშია გაჩაღებული, რის საფუძველზეც რნმ-ში სარჯის, დნმ-ში კი ჯერის სტრუქტურის წარმოქმნა ხდება.



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



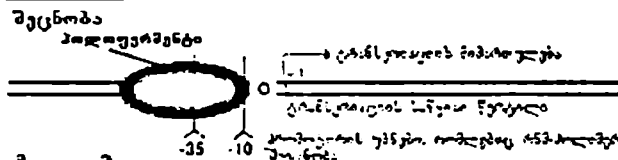
სურ. ტრანსკრიპციის ზოგადი სქემა ეტაპების მიხედვით: 1. რნმ-პოლიმერაზას პოლომერმენტის მიერ პრომოტორის შეცნობა და მტკიცე დაკავშირება კომპლექსი დახურულია; 2. პრომოტორის ღღვობა, ღია კომპლექსის წარმოქმნა და ტრანსკრიპციის ინიცირება. σ ფაქტორი ტოვებს კომპლექსს; 3. ტრანსკრიპციის ელონგაცია; 4. ტრანსკრიპციის ტერმინაცია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

ტრანსკრიპციის ინიციაკიაში რნმ-პოლიმერაზა პოლომერმენტის სახით მონაწილეობს. თავდაპირველად, რნმ-პოლიმერაზას და დნმ-მატრიცის დაკავშირებისას წარმოქმნილი კომპლექსი "დახურულია", ვინაიდან დნმ-ი მასში ორჯაჭვიანი სტრუქტურის სახით შედის (1). თუ ამ ეტაპზე არ მოხდა კომპლექსში შემაჯალი დნმ-ის ჯაჭვების დაშორიშორება და ერთჯაჭვიანი უბნების წარმოქმნა ტრანსკრიპცია არ დაიწყება. ამიტომ, შემდგომ ეტაპზე ფერმენტი დაახლოებით ერთი ბიჯის მანძილზე დნმ-სპირალის ჯაჭვების გახსნას აკატალიზებს (პრომოტორის ღღვობა) და წარმოიქმნება ე.წ. ღია კომპლექსი. ღია კომპლექსის ჩამოყალიბებისთანავე (2) რნმ-პოლიმერაზა იწყებს დნმ-ის ერთ-ერთი ჯაჭვის გასწვრივ მოძრაობას და დნმ-მატრიცის კომპლემენტური რიბონუკლეოტიდების წარმოების რნმ-ის სინთეზირებად ჯაჭვში (ინიციაკია). ტრანსკრიპციის ინიცირების შემდეგ, σ ფაქტორის შემცველი რნმ-

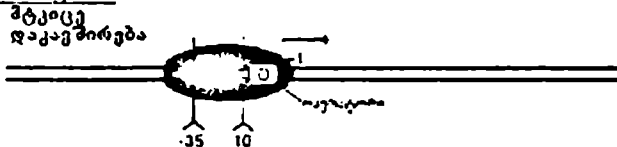
პოლიმერაზა თითქოს "მიწებებულია" პრომოტორის უბანთან და ტრანსკრიპციის ელონგაციას ვერ ახორციელებს, რაც ბაღიან ხშირად ღია კომპლექსის კელაე დახურვის მიზეზი ხდება. პოლიმერაზული აქტიუობის გამოვლენისა და ტრანსკრიპციის ელონგაციის ეტაპზე გადასვლისათვის აუცილებელია, რომ პოლოფერმენტს ჩამოშორდეს ინიციაციის თ-ფაქტორი. 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 მოიპოვებს მატრიცის გასწვრივ პრომოტორიდან ტერმინატორამდე და ერთ მოლეკულა რნმ-ს ასინთეზირებს. ტერმინატორის უბანში რნმ-პოლიმერაზა წყვეტს რიბონუკლეოტიდების ჩართვას რნმ-ის მზარდ ჯაჭვში, ინიციაციისას წარმოქმნილი კომპლექსი იშლება და ცალ-ცალკე გამონთავისუფლდება ახლადსინთეზირებული რნმ, ღრმ 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 პოლოფერმენტი სპეციფიურად უკავშირდება დნმ-ის პრომოტორის თანმიმდევრობას (სურ. პოზიცია 1 - შეცნობა). შეცნობის შემდეგ რნმ-პოლიმერაზა გადაადგილდება მტკიცე დაკავშირების უბანში (პოზიცია 2). ამ დროს ფერმენტის მ-სუბერთულისე განლაგებულ ტრანსკრიპციის ინიციაციის ცენტრში მატრიცის +1 ნუკლეოტიდი (ტრანსკრიპციის სასტარტო წერტილი) აღმოჩნდება.

პოზიცია 1



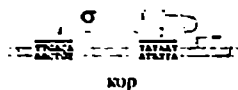
პოზიცია 2



2. ინიციატა - ტრანსკრიპციის ინიციატა პურიტრიფოსფატსა (ATP ან GTP, პირველი ნუკლეოტიდი) და მომდევნო ნუკლეოტიდს შორის პირველი ფოსფორილირებული ბმის წარმოქმნას გულისხმობს. ინიციაციის შემდეგ თ-ფაქტორი ტოვებს ფერმენტს.

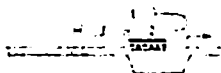
ტრანსკრიპციის ინიციაციის სქემა

პოლიმერაზის უბოკოქმედა
დასრულ პრიმერი



საქართველოს
მასშველ-სტრუქტურა

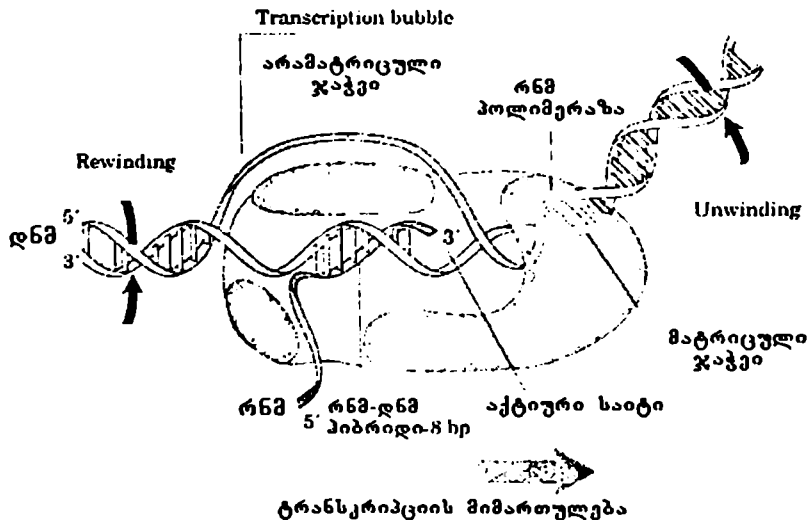
პოლიმერაზის
უბოკოქმედა
(ფეხი ღეფი)



სინოზიტიტი რნმ
უბოკოქმედა

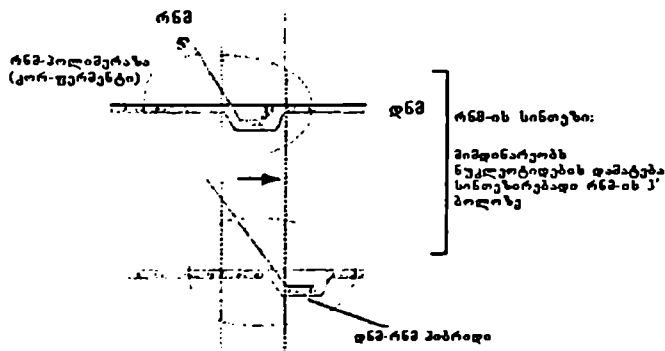


3. ელონგაცია - ტრანსკრიპციის ელონგაციის ეტაპზე, სინოზირებადი რნმ-ის 3'-ბოლოზე თითო-თითო რიბონუკლეოტიდის დამატების გზით მიინიშლებული ფერმენტი რნმ-ის ჯაჭვის თანმიმდევრულ ზრდას უზრუნველყოფს. ელონგაციის სიჩქარეა 40-50 ნუკლეოტიდი/წმ.



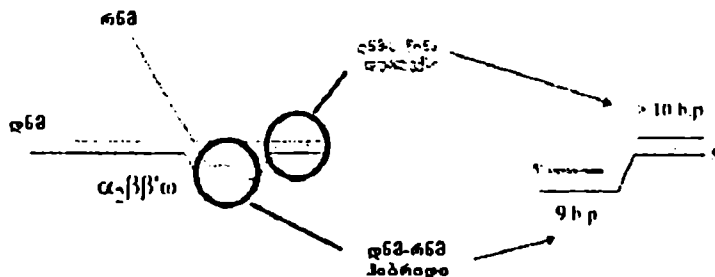
ტრანსკრიპციის ელონგაციას რნმ-პოლიმერაზას მინიმალური ფერმენტი წარმოადგენს. მატრიცის გასწვრივ ფერმენტის გადაადგილებისას მასთან ერთად გადაადგილდება დნმ-ის ლოკალურად გახსნილი უბანიც.

ტრანსკრიპციის ელონგაცია



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

ელონგაციის კომპლექსი



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

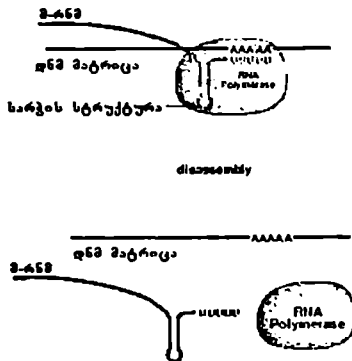
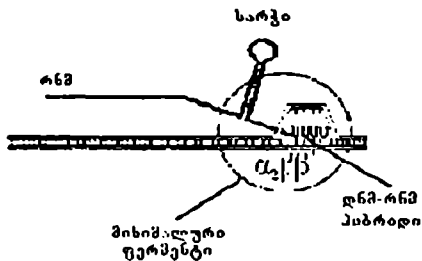
4. ტერმინაცია ტერმინატორის უბანში რნმ-პოლიმერაზა წყვეტს რიბონუკლეოტიდების ჩართვას რნმ-ის მზარდ ჯაჭვში. გამოათავისუფლებს წარმოქმნილ პროდუქტს (რნმ) და შორდება დნმ-მატრიცას (ტერმინაცია). განასხეავენ ორი სახის ტერმინაციას:

- ერთ შემთხვევაში რნმ-პოლიმერაზა დამატებითი ცილოვანი ფაქტორების მონაწილეობის გარეშე ასრულებს ტრანსკრიპციის პროცესს ტერმინატორის უბანში. ამ ტიპის ტერმინაციას *პ-დამოუკიდებელი ტერმინაცია*, *ტერმინატორს კი პ-დამოუკიდებელი ტერმინატორი* ეწოდება.
- ზოგიერთი ტიპის ტერმინატორზე, ტრანსკრიპციის პროცესის დასრულება ტერმინაციის ცილოვანი ფაქტორის - *ე.წ. პ-ფაქტორის (Rho)* მონაწილეობის გარეშე შეუძლებელია. ტერმინაციის ასეთ ტიპს *პ-დამოკიდებულ ტერმინაციას*, *ტერმინატორს კი პ-დამოკიდებულ ტერმინატორს* ეწოდებენ.

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

პ-დამოუკიდებელი ტერმინაცია - *პ-დამოუკიდებულ ტერმინატორზე* სინთეზირებად რნმ-ში წარმოქმნილი სარჯის სტრუქტურას ურაცილით მდიდარი უბანი მოსდევს. სარჯის მიმდებარე ურაცილების შემცველი უბანი დნმ-ის ადენინების შემცველ უბანთან არის განწყვილებული. ე.ი. *პ-დამოუკიდებელი ტერმინატორის უბანში დნმ-რნმ მიბრძოლი dA-rU წყვილებით* არის წარმოდგენილი, აღნიშნულ ფუძეებს შორის სუსტი ურთიერთქმედებაა (აღვინისა და ურაცილს შორის ორი წყალბადური ბმა) და დუპლექსი საკმაოდ არასტაბილურია. რნმ-პოლიმერაზას შეჩერება ტერმინატორზე ხელსაყერად პირობებს ქმნის ამ სუსტი ბმების გახლეჩისა და დნმ-რნმ მიბრძოლის დისოციაციისათვის. 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 პ-დამოუკიდებელ ტერმინატორზე.

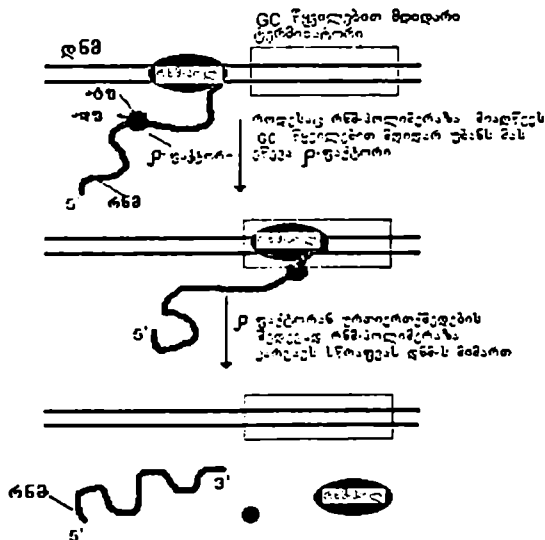
სარჯის მსაფუძვლი ურაცილების შემცველი უბანი გაქვეყნებულია დნმ-ის ადენინების უბანთან. პ-დამოუკიდებელი ტერმინატორი ხელსაყერად პირობებს dA-rU წყვილებით არის წარმოდგენილი.

რ-დამოკიდებული ტერმინაცია: რ-დამოკიდებული ტერმინატორები GC წყვილებით არის მდიდარი, ამ წყვილებს შორის მტკიცე ურთიერთქმედებაა (3-3 წყალბადური ბმა), შესაბამისად დნმ-რნმ პიზირიდის 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-დნმ-ჰელიკაზური აქტივობა (ხლენს დნმ-რნმ პიზირიდის ჯაჭვების დამაკავშირებელ წყალბადურ ბმებს).

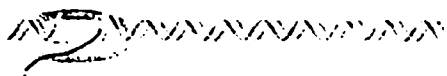
დადგენილია, რომ ρ-ფაქტორი შეიცნობს სინთეზირებადი რნმ-ის 5'-ბოლოს, უკავშირდება მას და იწყებს მოძრაობას რნმ-ის ჯაჭვის გასწვრივ 3'-ბოლოს მიმართულებით იგივე სიჩქარით, რა სიჩქარითაც რნმ-პოლიმერაზა გადაადგილდება. მოძრაობის დროს ρ-ფაქტორი ნუკლეოზიდტრიფოსფატების პიდროლიზის შედეგად გამოთავისუფლებულ ენერგიას იყენებს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



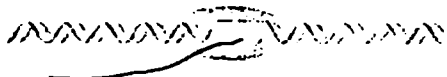
სურ. ტრანსკრიპციის ტერმინაცია რ-დამოკიდებულ ტერმინატორზე

რ-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 ჰელიკაზურ აქტივობასაც

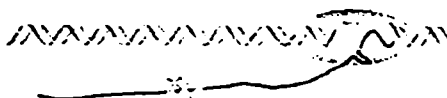
აელენის - კეთის ღნმ-რნმ პიბრიდის ჯაჭვების დამაკავშირებელ წყალბადურ ბმებს და კომპლექსიდან რნმ-პროდუქტს გამოათავისუფლებს.



რნმ-პოლიმერაზა
ტრანსკრიბირებს
ღნმ-ს



P - ფაქტორი
შეკავშირდება
რნმ-ის
შეცნობის საიტს



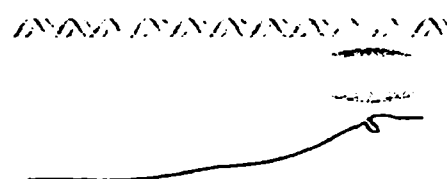
P - ფაქტორი
გადაადგილდება
რნმ-ზე რნმ -
პოლიმერაზას
მოძრაობის
მიმართულებით
რნმ-პოლიმერაზა
ტერმინატორზე
ხვრდება, P
ფაქტორი ეწევა
მას და ერთება
კომპლექსში



P-ფაქტორი
ხსნის ღნმ/რნმ
პიბრიდის
ჯაჭვებს



ტერმინაცია:
რნმ-პოლიმერაზა
რნმ-ი და
P - ფაქტორი
კომპლექსიდან
თავისუფლდება



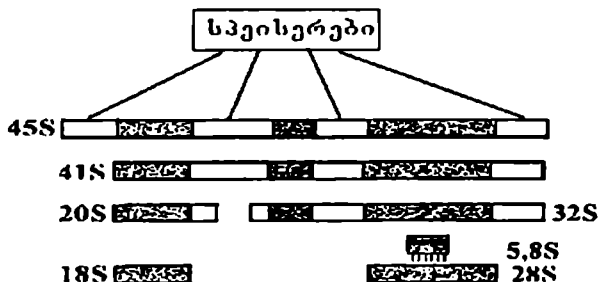
ანტიტერმინაცია ზოგჯერ რნმ-თან ურთიერთქმედების უნარის მქონე ცილების მეშვეობით შესაძლებელია ტერმინაციის პროცესის თავიდან აცილება (ანტიტერმინაცია). ანტიტერმინაცია განსაკუთრებული რეგულატორული მექანიზმია, რომლის დროსაც ანტიტერმინაციის ცილოვანი ფაქტორები საშუალებას აძლევენ რნმ-პოლიმერაზას გასცდეს ღნმ-ის ტერმინირებად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

პროცესინგი

მომწიფებულ მატრიცულ, რიბოსომულ, სატრანსპორტო რნმ-ად ჩამოყალიბებამდე ახლადსინთეზირებული რნმ (პირველადი ტრანსკრიპტი, რნმ-წინამორბედი, პრ-რნმ) ტრანსკრიპციის შემდეგ (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.

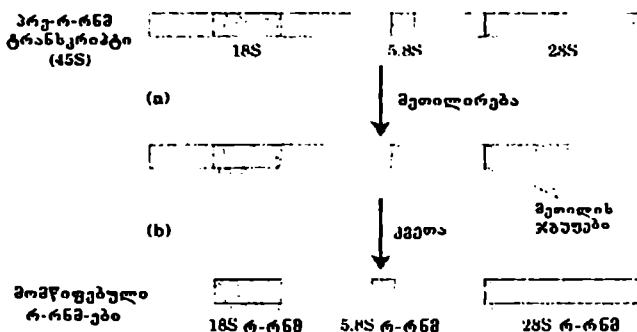
ტ-რნმ-ის პროცესინგი რიბოსომული რნმ-ების კოდირებადი გენები ერთმანეთის სიახლოვეს, ღრმის ერთი კლასტერის შიგნით, არიან განლაგებული. ტრანსკრიპციის დროს ეველა სახის სტაბილური რიბოსომული რნმ (28S, 18S, 5.8S რნმები), 5S რ-რნმ-ის გარდა, ერთიანი პირველადი ტრანსკრიპტის სახით სინთეზირდება, რომელშიც რ-რნმ-ების უბნებს შორის სპეისერებია განლაგებული. ტრანსკრიბირებადი სპეისერი ღრმის კლასტერის უბანია, რომლითაც მაღალმოლეკულური რ-რნმ-ის მაკოდირებული 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 რნმია. 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 გარანტიან.



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-რნ-ების პროცესინგის ნაწილია. მეთილირებულია როგორც პროკარიოტული, ისე ეუკარიოტული რ-რნ-ები.

პრე-რ-რნ ტრანსკრიპტის მეთილირება და გაკვეთა

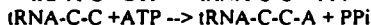
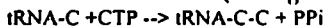
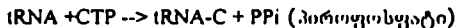


ტ-რნ-ის პროცესინგი ტ-რნმ რნმ-პოლიმერაზა III-თი ტრანსკრიბირდება. პროცესინგი პირველადი ტრანსკრიპტის 20-30 ნუკლეოტიდით დამოკლებას გულისხმობს. ტ-რნმ-ის პროცესინგის დამახასიათებელი ეტაპებია:

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

2. 'სოფი ტ-რნმ წინამორბედის ანტიკოდონის მარჯუნი ინტრონს შეიცავს. ტ-რნმ-ის პროცესინგის პროცესში აღნიშნული ინტრონი სპლაისინგის რეაქციების მეშვეობით ამოიკეთება.

3. ეველა 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-რუკლეოტიდილ-ტრანსფერაზა უსრუწეველყოფს. რეაქცია შემდეგი სქემის მიხედვით მიმდინარეობს:

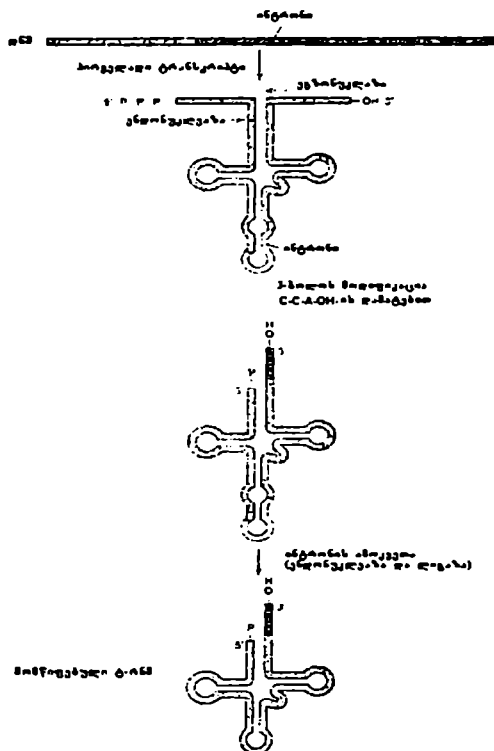
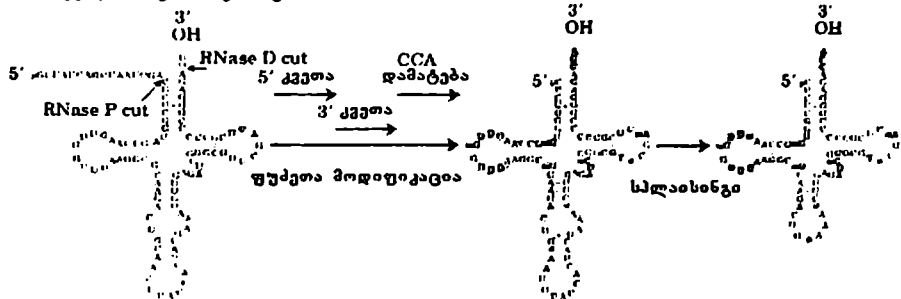


4. მომწიფებულ ტ-რნმ-ებში ჩვეულებრივი ფუძეებისგან (A,G,C,U) განსხვავებული ფუძეების შემცველობა 10%-ს აღემატება. ტ-რნმ-ში მოდიფიცირებული ფუძეების ჩართვა პროცესინგის ფინალურ ეტაპზე ხორციელდება. უმრავლესობა მოდიფიცირებული ფუძეების ბიოლოგიური მნიშვნელობა ჯერჯერობით 'უსტად ცნობილი არ არის. ამასთან მუტანტებში,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

პირველადი ტრანსკრიპტი

შუალედური ფორმა

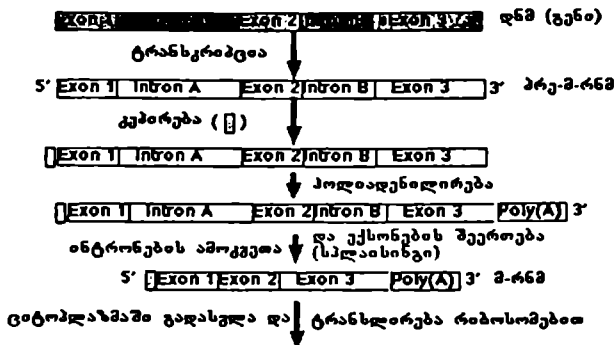
მომწოდებულის ტ-რემ



სურ. ტ-რნზ-ის პროცესინგი და ფუძეთა მოდოფიკაცია

მ-რნმ-ის პროცესინგი პროკარიოტებისა და ეუკარიოტების მატრიცული რნმ-ის პროცესინგი ერთმანეთისგან ძლიერ განსხვავებულია: პროკარიოტული მ-რნმ-ების უმრავლესობა პირველადი ტრანსკრიპტის სახით ფუნქციონირებს და პროცესინგი ტრანსლაციას 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:

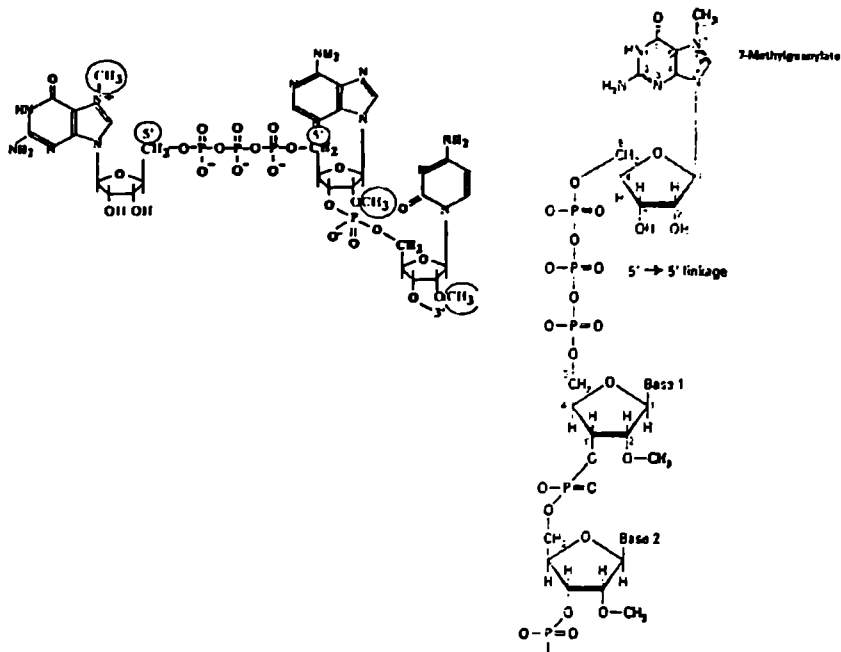
1. კეპირება - კეპირებულია ეუკარიოტული მ-რნმ-ების 100%
2. პოლიადენილირება - მ-რნმ-ების ~95%
3. სპლაისინგი - მ-რნმ-ების ~95%. სპლაისინგს ექვემდებარება მხოლოდ პოლიადენილირებული მ-რნმ.
4. რედაქტირება - აღწერილია მხოლოდ რამდენიმე მ-რნმ-ისთვის.



სურ. ეუკარიოტული მ-რნმ-ის პოსტტრანსკრიპციული მოდიფიკაციის სქემა. სურათზე ნახევრებია მ-რნმ-ის პროცესინგის ეტაპები - კეპირება, პოლიადენილირება, სპლაისინგი პროცესინგის შედეგად მოქმედებული მ-რნმ მიიღება, რომელიც მხოლოდ ექსონებს შეიცავს, მისი ბიოლოგიი კეპირებული და პოლიადენილირებულია.

ეუკარიოტული მ-რნმ-ის პროცესინგის ყველა ეტაპი რიბონუკლეოპროტეიდულ კომპლექსებში (რნპ) მიმდინარეობს. ეუკარიოტული პრე-მ-რნმ სინთეზის პროცესშივე წარმოქმნის კოალექსის ბირთვის ცილებთან. რნპ-ს შემადგენლობაში ყოველთვის შედის მცირე ზომის რნმ-ებიც (sRNA). ამრიგად ეუკარიოტული მ-რნმ არასოდეს იმოქმედებს თავისუფალ მდგომარეობაში, ის ყოველთვის ცილებთან არის ასოცირებული. ცილები მ-რნმ-ს აუცილებელ, საჭირო, კონფორმაციას სძენენ და ტრანსლაციის პროცესს დასრულებამდე იცავენ მას ნუკლეოზიდების სემოქმედებისაგან.

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



სურ. მეთილირებული გუანინის შემცველი "Cap"-ის სტრუქტურა

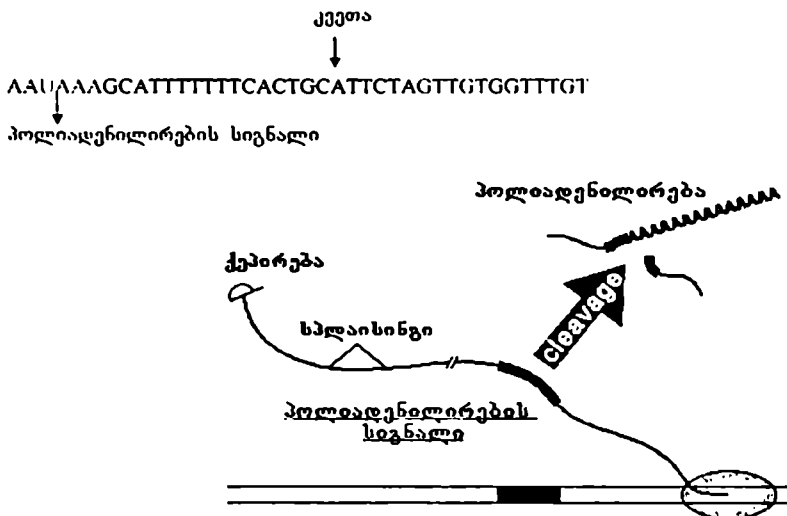
ტრანსკრიპციის პროცესში პრე-მ-რნმ-ის 5'-ბოლოს ფორმირებისთანავე (პირველი 30-მდე ნუკლეოტიდის წარმოქმნის შემდეგ) სინთეზირებადი რნმ-ის პურიტინოზიდების შემცველ 5'-ბოლოს უკავშირდება გუანინი, რომელიც შემდგომში მეთილირდება. წარმოქმნილ სტრუქტურას ქეპ-სტრუქტურას (ქუდებს, ხუფებს), ან უბრალოდ "Cap"-ს (ქეპი) უწოდებენ.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

- მატრიცული რნმ-ის 5'-ბოლოს ნუკლეოზიდის ზემოქმედებისაგან იცავს;
- რიბოსომასთან მატრიცული რნმ-ის დაკავშირებას და ტრანსლაციის სწორი ინიციაციის 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 გაკეთის შემდეგ ხდება. მატრიცაზე (დნმ), ტრანსკრიპციის ტერმინატორის უბანზე ე.წ. "პოლიადენილირების სიგნალი" არის განლაგებული, რომელიც სინთეზირებადი მ-რნმ-ის 3'-ბოლოს

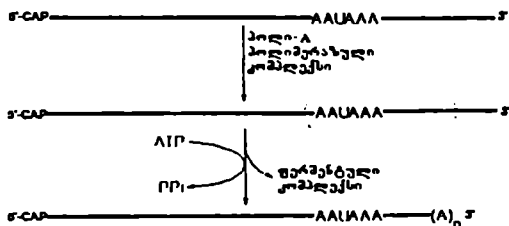
მოდიფიკირების სიგნალს იძლევა სინთეზირებად მ-რნმ-ში დნმ-მატრიცის პოლიადენილირების სიგნალის შესაბამისი 5'-AAUAA-3' თანმიმდევრობის აწეობისთანავე. თანმიმდევრობის 3'-ბოლოდან დაახლოებით 20 ნუკლეოტიდის დაშორებით, სპეციფიური ენდონუკლეაზა კვეთს სინთეზირებად რნმ-ს და ახლადწარმოქმნილ 3'-ბოლოზე მ-რნმ-ს 100-დან 200-მდე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



სურ. რნმ-ის 3'-ბოლოს პოლიადენილირება

მატრიცული რნმ-ის 3'-ბოლოს ამგვარ მოდიფიკირებას პოლიადენილირება, თვისი თანმიმდევრობას კი poly-A კუდი, ან poly-A თანმიმდევრობა ეწოდება. სინთეზირებადი რნმ-ის 3'-ბოლოზე poly-A თანმიმდევრობის მიერთებას ფერმენტები poly-A-ჰოლიმერაზა უსრუნველყოფს (არამატრიცული სინთეზი) ანუ poly-A თანმიმდევრობის ასაწყობად ფერმენტს არ ესაჭიროება მატრიცა).

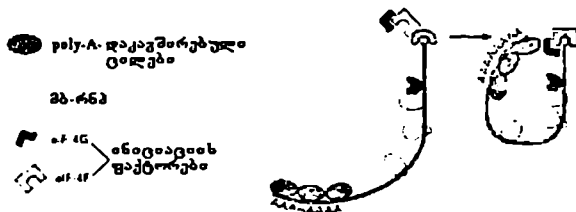
მ-რნმ-ების პოლიადენილირება



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 შემოქმედებისგან 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 მიდროლიზისაგან იცავს. მ-რნმ-ის ეველა სახეობას განსაზღვრული სიგრძის პოლიადენინური კუდი აქვს. გარკვეულწოდ პoly-A თანმიმდევრობის სიგრძე მ-რნმ-ის სიცოცხლის ხანგრძლივობას განსაზღვრავს. poly-A-ს გარეშე ციტოპლასმაში 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 ციტოპლასმაში poly-A კუდის გარეშე გადდის, ამიტომაც ციტოპლასმაში პისტონების მ-რნმ-ის სიცოცხლის ხანგრძლივობა მხოლოდ 30 წთ-ია. ამას გარდა, ეარადლობენ, რომ poly-A თანმიმდევრობა მონაწილეობს მომწიფებული მ-რნმ-ის ტრანსპორტში ბირთვიდან ციტოპლასმაში 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 ჩამოვყალიბოთ - poly-A თანმიმდევრობა:

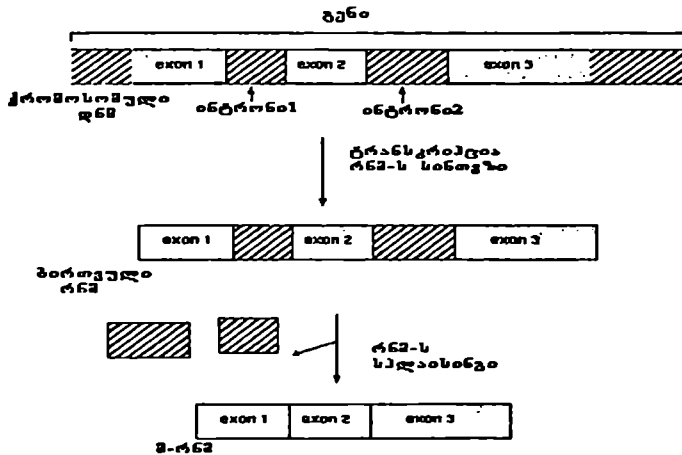
- ხელს უწყობს მომწიფებული მ-რნმ-ის ტრანსპორტს ბირთვიდან ციტოპლასმაში;
- გაელენას ახდენს ციტოპლასმაში მ-რნმ-ის სტაბილურობას;
- შესაძლოა ფუნქციონირებს, როგორც რიბოსომის შეცნობის სიგნალი.

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

მ-რნმ-ის პოლიადენილირება პრო- და ეუკარიოტებში

ფუნქციები	ბუქუმწოვრები	E. coli
poly-A ოანშიმდეერობის სიგრძე	80-200	14-60
ცალკეული მ-რნმ- ების პოლიადენილირების ხარისხი %-ში	~100	2-50
პოლიადენილირების საიტების ლოკალიზაცია	AAUAAA - კონსენსუს ოანშიმდეერობის ქვევით	მ-რნმ-ის ნებისმიერი ხელმისაწვდომი 3'-OH-ბოლო
მ-რნმ-ის სტაბილურობა	ასტაბილიზირებს მ-რნმ-ის 3'- OH ბოლოს "შტო-მარეუეი"-ს ტიპის ორჯაჭვიანი სტრუქტურების მონაწილეობის გარეშე	1. 3'-OH ბოლოზე "შტო-მარეუეი"-ს ტიპის ორჯაჭვიანი სტრუქტურების მქონე მ-რნმ-ების დესტაბილიზაცია 2. ამგვარი სტრუქტურების არმქონე მ-რნმ-ების შესაძლო სტაბილიზაცია
ტრანსლაცია	სპეციფიკური 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	ColEI-ტიპის პლაზმიდების რეპლიკაციის მაინსიბირეკული, საწინააღმდეგო ანტისენის მქონე (antisense), რნმ-ის დეგრადაცია

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

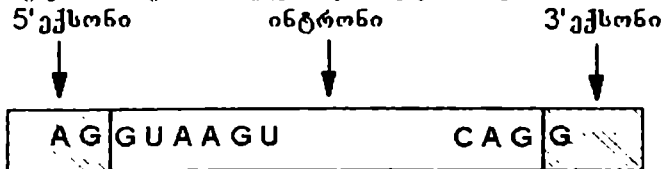


რნმ-ს სინთეზი და პროცესინგი

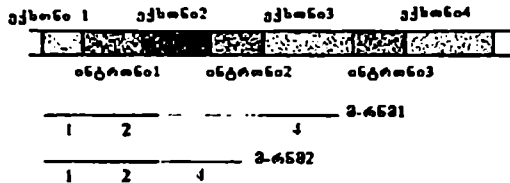
სურ. მ-რნმ-ის სპლაისინგის სქემა - პარველადი ტრანსკრიპტი (ან პრეტრანსკრიპტი) ინტრონივსა და ექსონებს შორის. სპლაისინგის პროცესში ბირთვული რნმ-დან ინტრონივები ასოცირდება და ექსონები ერთმანეთს ეკავშირდება. შედეგად ფორმირდება მომწიფებული მ-რნმ, რომელიც მხოლოდ გენის კოდირებად უბნებს (ექსონებს) შეიცავს.

სპლაისინგი რიგი თანმიმდევრული რეაქციების ერთობლიობაა. რნმ-წინამორბედებიდან ინტრონების ამოკვეთის მოლეკულური მექანიზმები ყველა ეუკარიოტულ ორგანიზმში პრაქტიკულად ერთნაირია, რაც ევოლუციის პროცესში სპლაისინგის ადრეულ წარმოშობასე მიუთითებს. უმაღლესი ორგანიზმების მ-რნმ-ისთვის 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 კონსერვირებული თანმიმდევრობები 5' GU და 3' AG

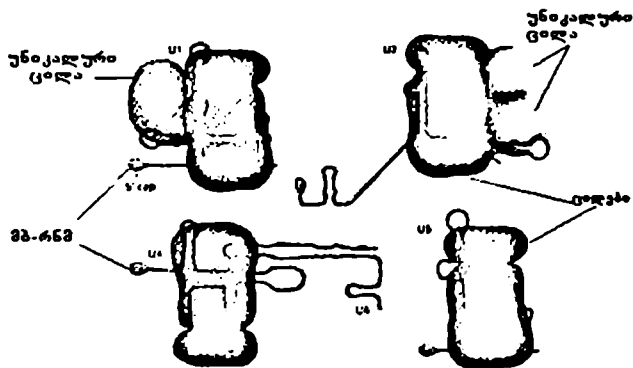


სურ.2. სპლაისინგის შედეგად მიღებულ მონოციტულ მ-რნა-ში ექსონების ერთიერთგანლაკება იცევა. როგორც შეხებაში გენში - 1, 2, 3, 4. მ-რნა-ის შექმნევაში ექსონების ერთიერთგანლაკება ჯარღუეული არ არის. მაგრამ მონოციტული მ-რნა-დან ამოკლებულია ექსონი 3.

ეუკარიოტულ 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 მაღალკონსერვატულ უბნებს მხოლოდ მათი ამოკეთისათვის აუცილებელი თანმიმდევრობები წარმოადგენს. ეველა ინტრონის თითოეულ ბოლოზე ერთნაირი კონსენსუს თანმიმდევრობა არის განლაგებული - GU 5'-ბოლოზე (დონორული საიტი) და AG 3'-ბოლოზე (აკეპტორული საიტი). ინტრონების სწორი ამოკეთისათვის ძალიან მნიშვნელოვანია სპლაისინგის 3' საიტის წინ განლაგებული პირიმიდინის ფუესებით მდიდარი უბანი (Py)n. ინტრონის კონსენსუს თანმიმდევრობების ცვლილება გავლენას ახდენს სპლაისინგის პროცესზე. რნა-ის გაკეთისა და შეერთების რეაქციები ძალიან ზუსტად უნდა წარიმართოს. შეცდომა, ერთი ნუკლეოტიდშიც კი, გადაანაცვლებს ათულის ჩარის და მომწიფებულ მ-რნა-ში კოდირებულ ინფორმაციას უასროს გახდის. სპლაისინგის რეაქციები რიბონუკლეოპროტეინის ნაწილაკების (რნა), ანუ მკარე ზომის ბირთვული რიბონუკლეოპროტეინების (მბ-რნა) მონაწილეობით მიმდინარეობს. მბ-რნა-ის შემადგენლობაში მრავალსიცხიანი (ცილა და მცირე ბირთვული რნა-ები (მბ-რნა - snRNA) შედის (სურ.).

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

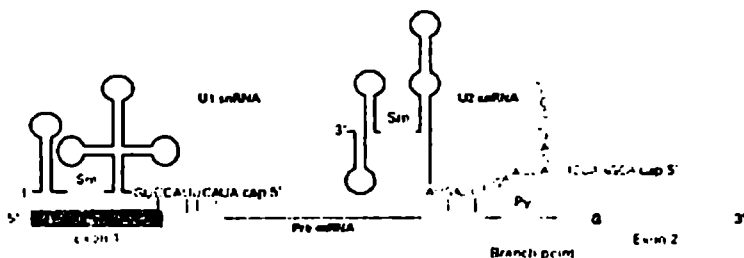
რიბონუკლეოპროტეინის ნაწილაკები ინტრონებისა და ექსონების საზღვარზე ფუნქციურ კომპლექსს, ე.წ. სპლაისოსომას წარმოქმნიან. სპლაისოსომას წარმოქმნაში U1, U2, U3, U4/U5, U5 მბ-რნა-ები მონაწილეობენ. ბირთვული რნა-ების სპლაისინგი ყოველთვის სპლაისოსომებში ხდება და ცილა-ფერმენტთან ერთად, დამატებით აუცილებლად მოითხოვს სპლაისინგის სპეციფიური ფაქტორების მონაწილეობას, რომლებიც რნა-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 S1, S2, S4, S5 და S6 მცირე ბირთვული რნმ-ები (smRNA) ცილებთან კომპლექსში იხსოვებიან. S1 და S2 დასაკავშირებელი უნიკალურ ცილებსაც აკავშირებენ. S6-მბ-რნმ S4-თან კომპლექსში იმყოფება.

სპლაისინგის კომპლექსი - სპლაისოსომა - სპლაისინგის ცილოვანი ფაქტორებისა (SF) და მბ-რნმ-ების შემცველი მრავალკომპონენტური კომპლექსია, რომელიც უეკარიოტების პრე-მ-რნმ-ის სპლაისინგის რეაქციებს აკატალიზებს. სპლაისოსომას წარმოქმნისას რიბონუკლეოპროტეიდების შემადგენლობაში შემავალი მბ-რნმ-ები (S1, S2, S3, S4/S6, S5,) პრე-მ-რნმ-თან თანმიმდევრობით ამჟღავნებენ კომპლემენტურ ურთიერთქმედებას და ორჯაჭვიან რნმ-სპირალებს წარმოქმნიან (სურ.).

სპლაისინგის რეაქციის სქემა

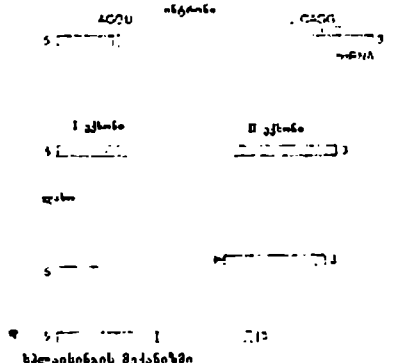
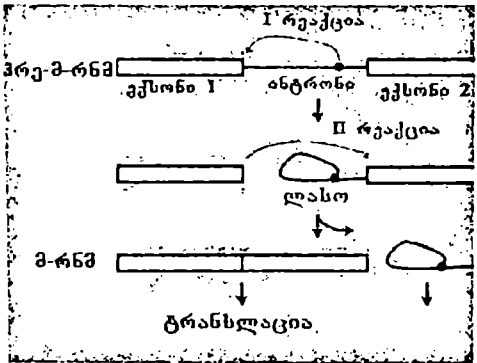


სურ. პირველადი ტრანსკრიპტიდან ინტრონის ამოკვეთის ზოგადი სქემა. სურათზე მოცემულია ერთი ინტრონის შესყველი პრე-მ-რნმ.

სპლაისინგის მეშვეობით ინტრონების ამოკვეთა ეუკარიოტების ბირთვში პრე-მ-რნ-ის სინთეზის დასრულებითაა და დასრულებულია ხდება. სპლაისინგის პროცესი ორ ეტაპად მიმდინარეობს:

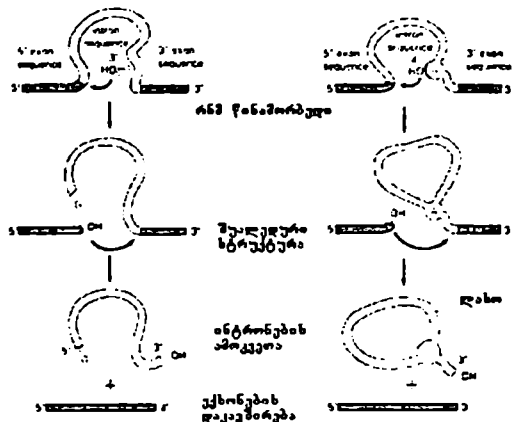
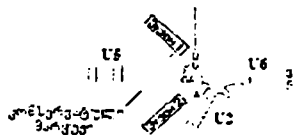
- სპლაისინგის 5' საიტის გაკვეთა შუალედური სტრუქტურის (ლასოს სტრუქტურა) წარმოქმნით.
- სპლაისინგის 3' საიტის გაკვეთა და ექსონების შეერთება.

სპლაისინგის 5' საიტის გაკვეთა სპლაისინგის მეორე ეტაპს ყოველთვის წინ უსწრებს. სპლაისინგის პირველ ეტაპზე მცირე ზომის რიბონუკლეოპროტეინი U1 პრე-მ-რნ-ს პირველი ექსონისა და ინტრონის საზღვარზე უკავშირდება, U2-ს ინტრონისა და მეორე ექსონის საზღვრის მახლობელ უბანში. დაკავშირებისას მცირე ზომის რიბონუკლეოპროტეინების შემადგენლობაში შემავალ მ-რნ-სა (sRNA) და პრე-მ-რნ-ის კოჰელენტიური უბნებს შორის წყალბადური ბმები წარმოიქმნება და ორჯაჭვიანი სპირალის უბნები ეაღიბდება. 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-რნ-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 შედეგად ადენინი (A-Branch point) კოვალენტურ ურთიერთქმედებას ამყარებს ინტრონის პირველ გუანინთან (5'). წარმოქმნილი სტრუქტურა წაგავს ლასოს (ჯ). 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.sumanasing.com/webcontent/anisamples/molecularbiology/mRNAsplicing.html)

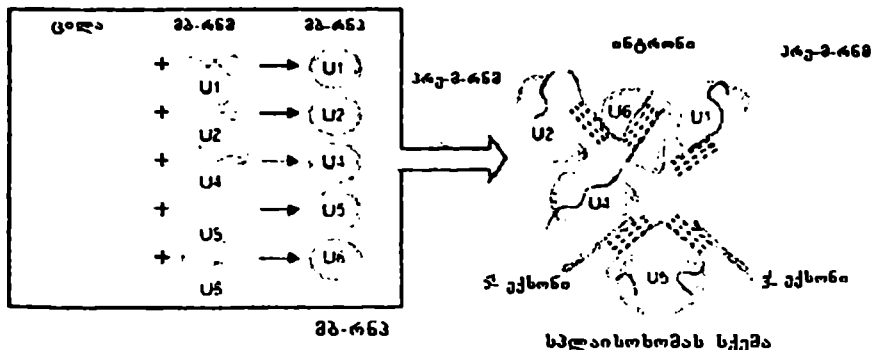


ლასოს სტრუქტურის ნამოყალიბებაზე მბ-რნმ-ს6 მბ-რნმ-ს2-ის მიერ წარმოქმნილ კომპლექსში ერთიანდება და პრ-მ-რნმ-თან კომპლემენტურ ურთიერთქმედებას ამყარებს (წარმოქმნის კომპლემენტურ ყუიქეთა წყვილებს). ლასოს სტრუქტურის ფორმირების შემდეგ ინტრონის 3'-ბოლოს და II ექსონის დამაკავშირებელი ფოსფოდიეთერული ბმაც იკვეთება. ამოკვეთილი ინტრონი ჰიდროლიზის განიცდის და ნუკლეოტიდებად იშლება. ინტრონის ამოკვეთის შემდეგ ექსონები ერთმანეთს უკავშირდება.

მბ-რნმ-ს6 ძირითადად ს4/ს6 კომპლექსში იმყოფება და რნმ-წინამორბედს მხოლოდ სპლაისინგის გარკვეულ ეტაპზე უკავშირდება. ს4-მბ-რნმ ს6-ის აქტივობის დამსრუგუნველია, ამიტომ ს4/ს6 - კომპლექსის შემადგენლობაში ს6 არააქტიურია. ს4 მხოლოდ ს6-ის თავისუფალი მდგომარეობის რეგულატორის ფუნქციას ასრულებს და სპლაისინგში უშუალო მონაწილეობას არ იღებს (როდესაც ს6 ინტრონის 3'-ბოლოსთან არ არის დაკავშირებული, ის ს4-თან კომპლექსში იმყოფება - ს4/ს6).

ს5-მბ-რნმ გაუწყვილებელი ნუკლეოტიდებით წარმოქმნილ მარყეუს, ე.წ. კონსერვატიულ მარყეუს შეიცავს. ინტრონის ამოკვეთის შემდეგ კონსერვატიული მარყეუის მეშვეობით ს5 ურთიერთქმედებს ერთი ექსონის ბოლო და მეორე ექსონის პირველ ნუკლეოტიდებთან წყალბალური ბმების წარმოქმნით. ამ გზით მბ-რნმ-ს5 ექსონებს ერთმანეთთან აახლოვებს და ორ ექსონს შორის ფოსფოდიეთერული ბმის წარმოქმნას უწყობს ხელს.

სპლაისინგი

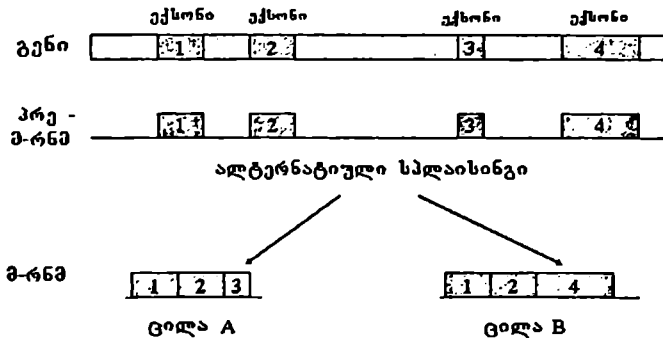


სურ. მცირე ზომის რიბონუკლეოპროტეიდები (snRNP) და სპლაისინგში მათი მონაწილეობის სქემა. სპლაისინგის სქემაში U1 კომპლექსურად არის დაკავშირებული ინტრონის 5'-ბოლოში. U6-წარმოქმნის კომპლექსის ინტრონის 3'-ბოლოსთან დაკავშირებულ 12-თ. U5-წარმოქმნის კომპლექსის წარმოქმნის ორივე ექსონთან და მათ ერთმანეთს მთავრდება.

სპლაისინგს ზოგ შემთხვევაში რიბოსომული და სატრანსპორტო რნმ-ებიც განიცდიან. ეუკარიოტული ტრანსკრიპციის შემდეგ ინტრონების ამოკვეთის პროცესი გაცილებით მარტივია და უბრალოდ ფერმენტების კრებულის მონაწილეობით მიმდინარეობს. ზოგჯერ, ინტრონების ამოკვეთა, პროცესში არაერთი დამატებითი კომპონენტის მონაწილეობა არ არის საჭირო და რნმ-ინაშორებელი სპლაისინგს თავად ახორციელებს. ამ დროს ინტრონების ამოკვეთასა და ექსონების შეერთებას პირველადი ტრანსკრიპტის ინტრონის უბანში წარმოქმნილი რთული სამგანზომილებიანი სტრუქტურა განაპირობებს. აღწერილი პროცესი, რომელიც ცილების მონაწილეობის გარეშე მიმდინარეობს აუტოსპლაისინგი ეწოდება (self-splicing). აუტოსპლაისინგის შემთხვევაში ინტრონების ამოკვეთის პროცესს თავად პრ-რნმ აკატალიზებს. კატალიზურ აქტიუობას რნმ-ს მესამეული სტრუქტურის არსებობა ანიჭებს. რნმ-ის კატალიზური აქტიუობა 1981-82 წლებში თ. ჩეისი მიერ არის აღმოჩენილი. ფერმენტული აქტიუობის მქონე რნმ-მოლეკულებს რიბოზიმი (Ribozyme) ეწოდება. ცოლა ფერმენტებისგან განსხვავებით რნმ მხოლოდ საკუთარ გარდაქმნებს აკატალიზებს, თუმცა რამდენადმე შეცვლილი ფორმით სხვა რნმ-ების რეაქტიუობის 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-ინაშორების პოსტტრანსკრიპციული პროცესინგის შედეგად განსხვავებული პირველადი სტრუქტურის მქონე მომწიფებული მ-რნმ-ები მიიღება. შედეგად, სხვადასხვა ქსოვილის უჯრედებში, ერთი და იმავე ინაშორებიდან წარმოქმნილი მომწიფებული მ-რნმ-ის მოლეკულები ტრანსკრიბირებული გენის ექსონების განსხვავებულ კომბინაციებს შეიცავს.

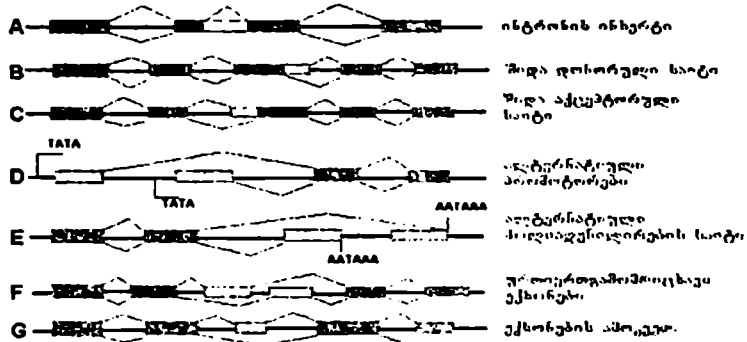


სპლაისინგის არაერთგვაროვნება პირველად აღენოიერესებში იქნა აღმოჩენილი. აღენოიერესების გენოში რამდენიმე ძალიან გრძელი ტრანსკრიპტის სინთეზის აწარმოებს, თითოეული მათგანი მთელი რიგი განსხვავებული ცილების კოდირებად თანმიმდევრობებს შეიცავს. სპლაისინგის ალტერნატიული გზების არსებობის გამო სრულიად ერთნაირი პირველადი ტრანსკრიპტებიდან ერთი და იგივე 5'-Cap-ის მქონე, სხვადასხვა ტიპის მ-რნ-ის მოლეკულები წარმოიქმნება, რომლებიც რამდენიმე განსხვავებული ცილის სინთეზს აინიცირებენ. ღონიერი და აქცეპტორული საიტების თანმიმდევრული დაკავშირების წესი ამ შემთხვევაში დაცული არ არის და საერთოდ უცნობია როგორ ხორციელდება ალტერნატიული სპლაისინგის რნ-ტრანსკრიპტების კონტროლი. რნ-ის ალტერნატიული სპლაისინგის უპირატესობა მის ეკონომიურობაში მდგომარეობს, ენაიდან 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-რნ-ის ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობების კომბინირება საკმაოდ რთული პროცესია და ამ თანმიმდევრობებში ღოკალიზებული სპლაისინგის განსხვავებული საიტების გამოყენებით მიმდინარეობს. პრე-მ-რნ-ის პოსტტრანსკრიპციული პროცესინგის კონკრეტულ აქტში მონაწილე სპლაისინგის საიტების შემცველი ღნ-ის უბნების შეცნობა საუცხოური ცილების მონაწილეობით ხდება.

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

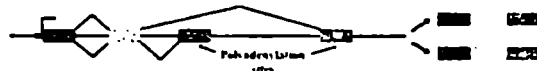
ალტერნატიული სპლაისინგის მოდელები



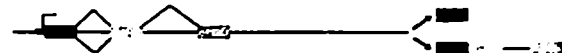
(ა) ალტერნატიული პრომოტორი
(მაგ. ზიზონის პირველადი ტრანსკრიპტი)



(ბ) გაკეთა/პოლიადენილაციის ალტერნატიული საიტები
(მაგ. ტროპომიოზინის ტრანსკრიპტი)



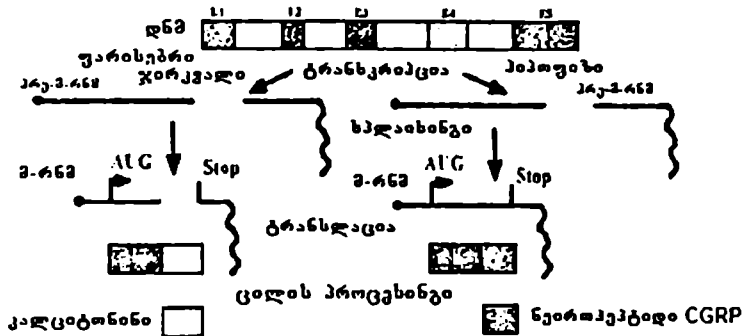
(გ) ინტრონის შენარჩუნების მოდელი
(მაგ. ტრანსპოზაზის პირველადი ტრანსკრიპტი)



(დ) კახეტური ექსონის შეჭიმული ლოკუსის მოდელი
(მაგ. ტროპომიოზინის პირველადი ტრანსკრიპტი)



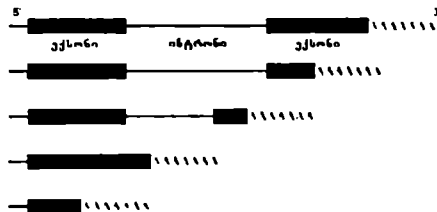
ტუშუმწოვრების კალციტონინის გენის შესაბამისი მ-რნმ-ის სპლაისინგი ალტერნატიული სპლაისინგის შესანიშნავი მაგალითია (სურ.). კალციტონინის გენი ტუშუმწოვრების ყველა უჯრედში არის, მაგრამ ფარისებრი ჯირკედის უჯრედებში ის პორმონ - კალციტონინის სახით ექსპრესირდება, პიოფიზის უჯრედებში კი ნეიროპეპტიდ - CGRP - სახით.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



სურ. კალციტონინ/ CGRP-ის პრე-პრო-მ-არნა პოლიადენილირების რამდენიმე საიტს შეიცავს, რაც ტრანსკრიპტის ალტერნატიული სპლაისინგის საფუძველს ქმნის. უარისებრი ჯირკვლის უკრულებში პარკელოლი ტრანსკრიპტის პირველი 4 ექსონის სპლაისინგის და მკოთხე ექსონის 3'- ბოლოს პოლიადენილირების მედეჯად კალციტონინის მარნს ხინოეხირდებს. პოპოვისის უკრულებში კი მეექვსე ექსონის 3'-ბოლოს პოლიადენილირება ხდება. სპლაისინგის შედეგად ექსონი-3 ექსონ-5-ს უკავშირდება (ამოკლებულია ექსონი-4) და მიღებული მარნს ნეიროპეპტიდ CGRP-ს ახინოეხირებს.

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.

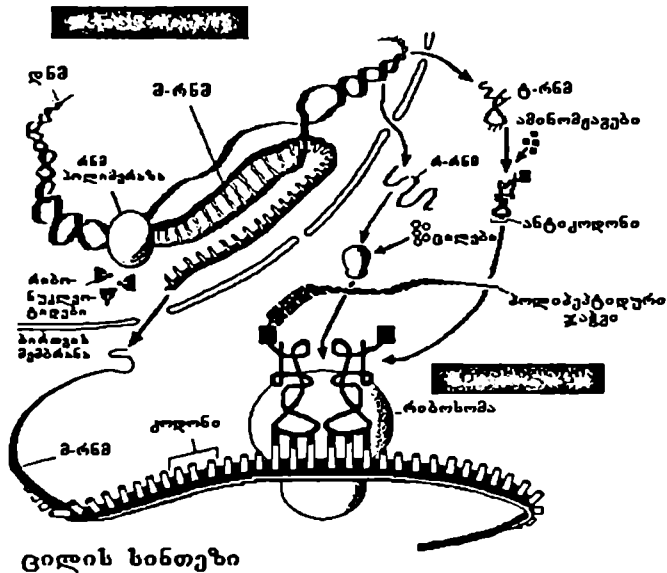
ტრანსკრიპციის ალტერნატიული ინიციატია, ალტერნატიული სპლაისინგი და ალტერნატიული პოლიადენილირება ის ძირითადი მექანიზმებია, რომლებსაც მრავალი ორგანიზმი ერთი და იგივე ტრანსკრიპციულ ერთეულზე სინთეზირებული რნმ-ტრანსკრიპტიდან განსხვავებული, მრავალფეროვანი მომწიფებული მარნების გენერაციისთვის იყენებს. ცილის ახალი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



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

தீர்மானசூட்சுமா

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



რიბოსომები

რიბოსომები რთული რიბონუკლეოპროტეინული კომპლექსებია, რომლებიც რიბოსომული ცილების, რ-რნმ-ის მოლეკულებისა და მათთან ასოცირებული ტრანსლაციის ფაქტორებისგან შედგება. რიბოსომული ნაწილაკების წარმოსაქმნელად 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 ბირთვულში.

ბირთვული ზოგიერთი ქრომოსომიდან გამოსუქვრილ დნმ-ის დიდ მარეუებს შეიცავს. დნმ-ის ყოველ მარეუზე რ-რნმ-ის გენების კლასტრია განლაგებულია. აღნიშნული კლასტრების უბანში რნმ-პოლიმერაზა I საკმაოდ დიდი სიჩქარით ტრანსკრიბირებს რ-რნმ-ების გენებს. ამას გარდა ბირთვული სხვა რნმ-დამაკავშირებელ ცილების და ზოგიერთ მცირე სიზის რიბონუკლეოპროტეინის ნაწილაკებსაც (მაგ. U3 snRNP) შეიცავს, რომლებიც საფარულად 45S რ-რნმ-ის პროცესინგში მონაწილეობენ და ხელს უწყობენ რიბოსომების აწყობის პროცესის წარმართვასა და კატალიზს.

ეუკარიოტულ უჯრედებში (სხვადასხვა სახეობებისათვის) რ-რნმ-ის გენების 10-დან 10⁵-მდე ასლია, ადამიანის რ-რნმ-ის მაკულირებელი 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. ტრანსკრიპციის მაშინვე მოსდევს პროცესინგი.

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 რიბოსომული 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. მ-რნმები 7 ოპერონშია კოდირებული (3 განსხვავებული რ-რნმ X 7 ოპერონი = 21 გენი). რიბოსომის წარმოქმნაში 52 განსხვავებული ცილა და შესაბამისად, მათი მაკოდირებელი 52 გენი მონაწილეობს. ჯამში E.coli ის რიბოსომულ კომპონენტებს სულ 73 (21+52) გენი კოდირებს. რიბოსომული ცილების ან რ-რნმ-ების ჰარბი რაოდენობის სინთეზი რომ არ მოხდეს, აუცილებელია სამოცდაცამეტივე გენის კოორდინირებული ფუნქციონირება.

რ-რნმ-ების რაოდენობა რეგულირდება:

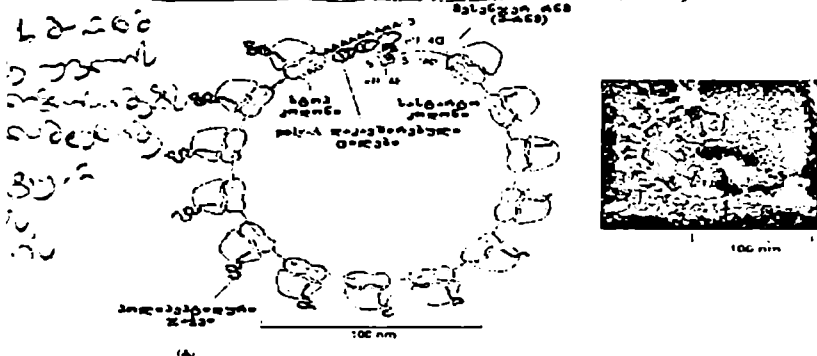
- რიბოსომული ოპერონების რაოდენობით;
- რიბოსომული ოპერონების ტრანსკრიპციის სიჩქარით;
- ფერმენტების - მეთილასებისა და ენდონუკლეაზების აქტივობით.

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 მსარდი მოლიპეპტიდური ჯაჭვი გადაადგილდება, მეორეში კი მ-რნმ არხების სიგრძე ისეთია, რომ ერთი მათგანი 30-მდე ამინომჟავას იტევს, მეორე კი მ-რნმ-ის დაახლოებით 35 ნუკლეოტიდს. რიბოსომაში ერთდროულად განლაგებული 10-11 კოდონიდან უმუშაოდ ცილის სინთეზში მხოლოდ ორი კოდონი მონაწილეობს.

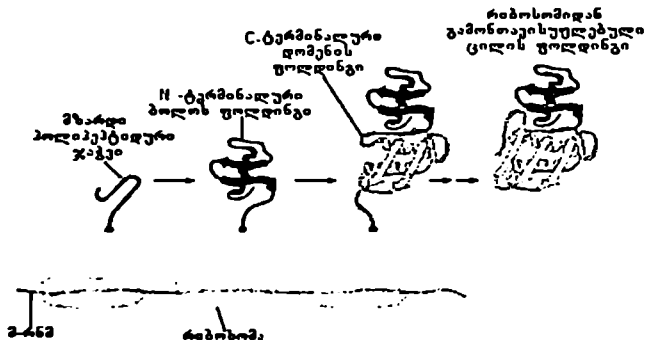
ჩვეულებრივ, მ-რნმ-ის ერთი მოლეკულა ერთდროულად რამდენიმე რიბოსომით ტრანსლირდება, რაც მ-რნმ-ის გამოყენების ეფექტურობას მნიშვნელოვნად ზრდის. ერთი მოლეკულა მ-რნმ-თან დაკავშირებულ რიბოსომების ჯგუფს პოლირიბოსომა ან

პოლისომა ეწოდება პოლისომის შემადგენლობაში შემაჯავლი ყოველი რიბოსომა დამოუკიდებლად ფუნქციონირებს და სრულ პოლიპეპტიდურ ჯაჭვს ასინთეზირებს. მ-რჩმ-ის 5'-კიდურა ბოლოსთან ახლოს განლაგებული რიბოსომები ეველაზე მოკლე, 3'-კიდურა ბოლოსთან განლაგებული რიბოსომები კი თითქმის სრულ პოლიპეპტიდურ ჯაჭვებს ასინთეზირებენ. პოლისომაში რიბოსომები გარკვეული მანძილით არიან ერთმანეთისგან დაშორებული, რიბოსომების მახსიალური სიმკვრივით განლაგების შემთხვევაში მ-რჩმ-ის 80 ნუკლეოტიდზე ერთი რიბოსომა მოდის.



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

რიბოსომებზე ასინთეზირებადი პოლიპეპტიდური ჯაჭვის მეორეული და მესამეული სტრუქტურა ტრანსლაციის პროცესის დასრულებამდე იწყებს ჩამოყალიბებას.



სურ. ცილის კო-ტრანსლაციური ფოლდინგი. სურათზე ნაჩვენებია იქვე როგორ იძენს მეორეულ და მესამეულ სტრუქტურას მზარდი პოლიპეპტიდური ჯაჭვი რიბოსომიდან გამოსვლისთანავე. იმისდა მიუხედავად, რომ N-ტერმინალური დომენის ფოლდინგი ჯერ კიდევ C-ტერმინალური ბოლოს სინთეზის დასრულებამდე ხდება, ცილის საბოლოო კონფორმაცია მაინც რიბოსომიდან პოლიპეპტიდური მოლეკულის სრული გამონთავისუფლების შემდეგ ყალიბდება.

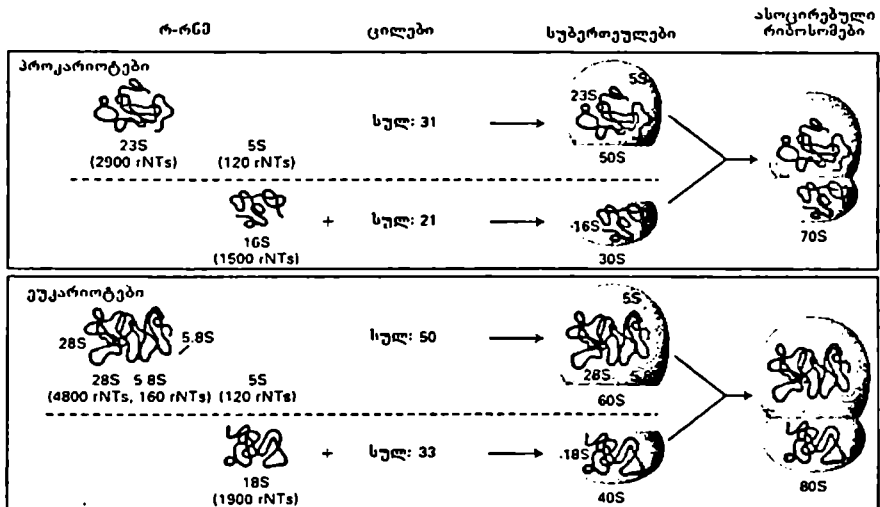
რიბოსომის სტრუქტურა

რიბოსომები - მცირე ზომის, მაგრამ საკმაოდ რთული სტრუქტურის მქონე, სპეციალიზებული უჯრედული ორგანოებია. პროკარიოტული რიბოსომის ზომა $210 \times 290 \text{ \AA}$ -ია, ეუკარიოტულისა კი $220 \times 320 \text{ \AA}$. განასხვავებენ რიბოსომების ოთხ კლასს:

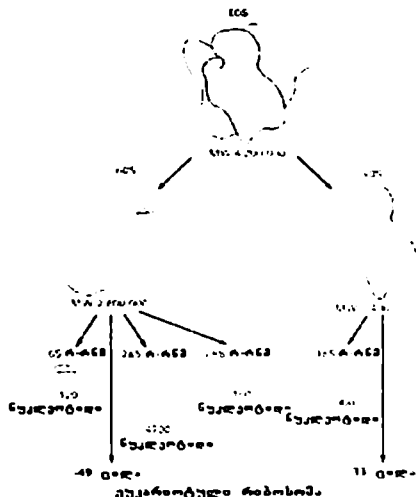
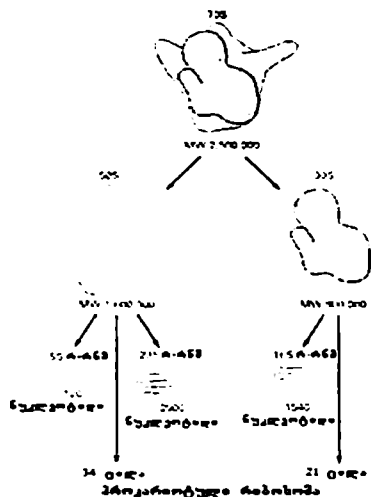
1. პროკარიოტული რიბოსომები - 70S
2. ეუკარიოტული რიბოსომები - 80S
3. მიტოქონდრიების რიბოსომები (55S-ცხოველურ უჯრედებში, 75S-სოკოებში)
4. ქლოროპლასტების რიბოსომები (70S-უმადლეს მცენარეებში)

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

ოითოეული რიბოსომა 2 სუბერთეულისგან შედგება - დიდი და მცირე სუბერთეულები.



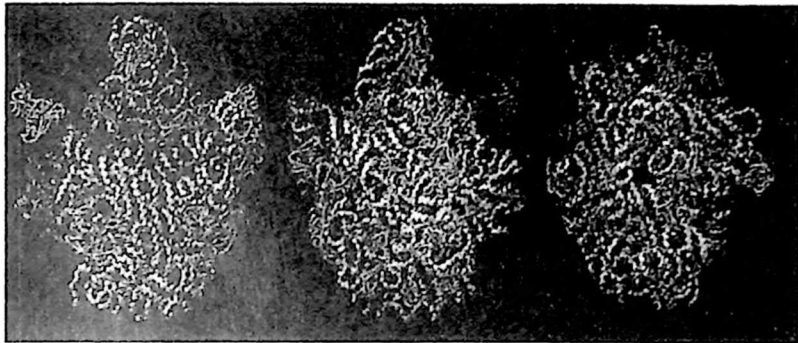
სურათზე - rNTs - რიბონუკლეოტიდები



სეკულურული რიბოსომული კომპონენტების აღნიშვნისათვის ელვარაციერაციული მათი სეკულურაციის კოფიციენტის შესაბამის "S" სიდიდეს იყენებენ მათ შემადგენლობაში შემავალი რიბონუკლეოტიდების და ცილოვანი კომპონენტების რაოდენობასა და ხისტიკას. არსებული კანსხეულების მიხედვითად ორივე - პროკარიოტულ და ეუკარიოტულ რიბოსომებს თითქმის ერთნაირი სტრუქტურა და შესაბამისად მსგავსი ფუნქცია აქვთ თუმცა ეუკარიოტული რიბოსომის 18S და 28S რიბონუკლეოტიდები დიდი რაოდენობით დამოკლებით სეკულაციონებს სეკულაციონებს. მათ პროკარიოტულ ანალოგებში არ არის აღნიშნული სეკულაციონები მრავალფუნქციური ინსერციების მეშვეობით დამატებით დამატებს, მსგავს და ეუკარიოტული რიბოსომის ძირითადი, საბაზისო სტრუქტურის თითქმის უცვლელად შენარჩუნების შესაძლებლობას იძლევა.

პროკარიოტული რიბოსომა		ეუკარიოტული რიბოსომა	
70S		80S	
50S	30S	60S	40S
5S რიბონუკლეოტიდი	16S რიბონუკლეოტიდი	5S რიბონუკლეოტიდი	18S რიბონუკლეოტიდი
23S რიბონუკლეოტიდი	23S რიბონუკლეოტიდი	5.8S რიბონუკლეოტიდი	18S რიბონუკლეოტიდი
სულ 34 ცილის მთლიანად	21 ცილა	არანაკლებ 50 განსხვავებული ცილა	არანაკლებ 33 განსხვავებული ცილა
განსხვავებული			

ეუკარიოტული რიბოსომა (ერთადერთი ცილის გარდა, რომლის 4 ასლი 50S სუბერთეულის შემადგენლობაში შედის) რიბოსომაში თითო ეკსტრემალური არის წარმოდგენილი და რიბოსომის შეუცვლელ კომპონენტებს წარმოადგენს.



ა

ბ

სურ. ცილოვანი კომპონენტების განლაგება ბაქტერიული რიბოსომის დიდ სუბერთეულზე სურათზე რ-რნმები (23S და 23S) ნაცრისფრად, დიდი სუბერთეულის ცილები (27 ცილა მ-დან) კი თეთრისფრად არის შეფერილი. მეტი სიძარტივისათვის ცილის სტრუქტურა მხოლოდ პოლიპეპტიდი ხინჯის სახით არის წარმოდგენილი. (A) - მცირე სუბერთეულიდან შედგება ჰელაზის ჰელი (B) დიდი სუბერთეულის უკანა მხარის ჰელი, სურათი მოღებულა ევრტიკალური ღერძის გარშემო (A) -ს 180°-ით შემობრუნებით (C) დიდი სუბერთეულის ქვედა მხარის ჰელი, ხაზი-ს სტრუქტურის ცენტრში აქციდის გამოსახედილი არის მოჩანს.

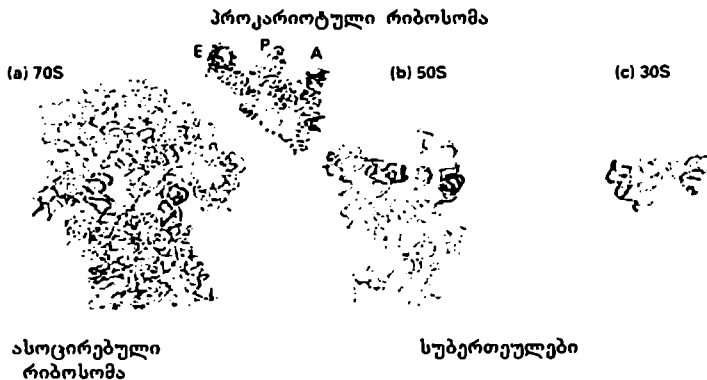
ტრანსლაციის პროცესში მ-რნმ-ისა და ტ-რნმ-ის დაკავშირება ტ-რნმ-ის უშუალო ფუნქციას, თუმცა რიბოსომაში ის ძირითადად სტრუქტურულ როლს ასრულებს. ტ-რნმ-ები რიბოსომული სუბერთეულების კარკასს ქმნიან, რომელსაც რიბოსომული ცილები განსაკუთრებულ უბნებში, განსაზღვრული თანმიმდევრობით უკავშირდება. ამ გზით რიბოსომული სუბერთეულების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

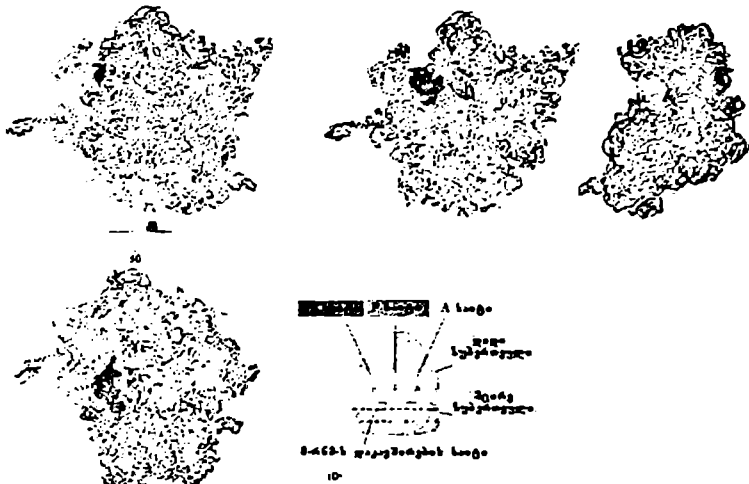
უველა ტ-რნმ-ის კარგად განვითარებული მეორეული სტრუქტურა აქვს ნუკლეოტიდების 70% ორჯაჭვიანი სტრუქტურების ჩამოყალიბებაში მონაწილეობს (წარმოქმნიან სარკის სტრუქტურებს). ტ-რნმ-ები მნიშვნელოვანწილად შეიძლება CH_2 -ჯგუფი შეიძლება განლაგებული იყოს რიბოზას ნახშირბადის მეორე მდგომარეობაში ან შესაძლოა ასოციური ფუნქციის შემადგენლობაში შედიოდეს.

ტ-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} მონი რიბოსომაზე). მაგნიუმის იონები ტ-რნმ-ის უარყოფითი მუხტის კომპენსირებისთვის არის საჭირო. საერთოდ, უველა-მაგნიუმის სინთეზის რეაქცია (რეგულირება, ტრანსკრიპცია, ტრანსლაცია) მაგნიუმის იონების (ნაკლებად, მაგნიუმის Mn^{2+}) აუცილებელ არსებობას მოითხოვს.

რიბოსომის ფუნქციურად აქტიური უბნები - რ-რნ-ებისა 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 შემადგენლობაში შედის 16S რ-რნ-ის 3'-ცილურა 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-ი რიბოსომის მცირე სუბერთეულთან ურთიერთქმედებს რიბოსომასთან დაკავშირებაში 30 ნუკლეოტიდური ფუჟის (10 კოდონი) შექცეული 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 უბანის მქონე ორი განსხვავებული უბანია - A (აქცეპტორული) და P (დონორული) უბანი. P-უბნის გვერდით რიბოსომაზე E-უბანიც, ე-კამოთავისუფლების უბანი არის განლაგებული. E-უბანში ტრანსლაციის პროცესში დეაცილირებული ტ-რნ (ამინომჟავას გარეშე დარჩენილი ტ-რნ) მოხედება.





სურ. ტრანზიტის დაკავშირების საიტები რიბოსომაში. ყოველ რიბოსომას ტრანზიტის დაკავშირების საზოგადოება: A, P, და E-საიტები (A-ამინოციკლი ტრანზიტის დაკავშირების P-პეპტიდილ ტრანზიტის დაკავშირების და E-გამონათქვამის დაკავშირების საიტები) და ტრანზიტის დაკავშირების ერთი საიტი აქვს. (A) - სურათზე ბაქტერიული რიბოსომის შიგნით სუბერთული სურათის სელაპირზე (მუქი მწვანე), დიდი სუბერთული კი სურათის უკანა მხარეს (ლურჯი მწვანე) არის განლაგებული. ნაწევრება ბაქტერიული რიბოსომის ორივე კომპონენტი - ტრანზიტული და ცილები. მინანს ტრანზიტული დაკავშირებული E-(წითელი) P-(ორანჟოვანი) და A-(ყვითელი) საიტები. მოცემულ სურათზე რიბოსომაში ტრანზიტის დაკავშირების საზოგადოება საიტი დაკავშირებულია თქვენს სინაქსიკულში, ცილის სინთეზის პროცესში, მოცემული საზოგადოება საიტიდან ერთდროულად მხოლოდ ორ საიტს შეუძლია ტრანზიტის დაკავშირება (B)-ცალკე დიდი და ცალკე შიგნით რიბოსომული სუბერთული სტრუქტურა იგივეა, რაც არის წარმოდგენილი, როგორც მხოლოდ რიბოსომის სტრუქტურა (A) სქემაზე (C) - ნაწევრება (A) სქემაზე მოცემული რიბოსომის სელაპირზე. (D) - წარმოდგენილია რიბოსომის სტრუქტურა გამოსახულება სადაც რიბოსომი ივსევს ორიენტაციაში მოცემული როგორც სურ. (E) -ზე

P-უბანი იკავშირებს ტრანზიტს, რომელთანაც თავის მხრივ მზარდი პოლიპეპტიდური ჯაჭვი არის დაკავშირებული (პეპტიდული ტრანზიტ). პეპტიდილ ტრანზიტის დაკავშირებული უბანს (P უბანი) პეპტიდილის უბანს, ან დონორულ უბანს უწოდებენ. P-პეპტიდილის ან დონორული უბანი ტრანსლაციის ინიციაციის ეტაპზე ფორმირებულია დონორული, ელვანაციის ეტაპზე კი პეპტიდილის დონორი. A-უბანი ამინოციკლით დატვირთულ მომდევნო ტრანზიტის (ამინოციკლი ტრანზიტის) იკავშირებს, რის გამოც მას (A უბანი) ამინოციკლის უბანს, ან აქცეპტორულ უბანს უწოდებენ. A-ამინოციკლით ან აქცეპტორული უბანი ტრანსლაციის ინიციაციის ეტაპზე ფორმირებულია დონორული, ტრანსლაციის ელვანაციის ეტაპზე კი პეპტიდილის აქცეპტორია. ორივე უბანიდან (A და P უბანი) სატრანსლაციო რნმ-ის მოლეკულის მტკიცე დაკავშირება მხოლოდ იმ შემთხვევაში ხდება თუკი ტრანზიტის ანტიკოდონი ტრანზიტის შესაბამის კოდონთან (რამელიც რიბოსომის ანტიკოდონ უბანში განლაგებული) კომპლემენტურ ფუძეთა წყვილებს წარმოქმნის (ეოდონ-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.

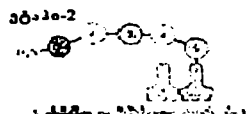
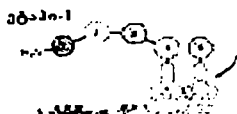
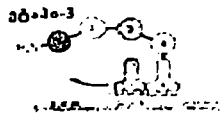
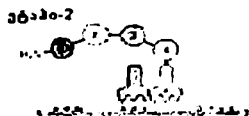
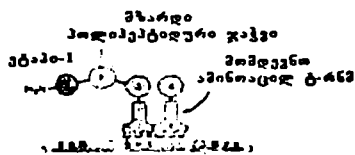
ტრანსლაციის პროცესში ტ-რნმ-ის მოდელურ რიბოსომაზე ისე განლაგდება, რომ ამინომჟავით დატვირთული მისი ბოლო რიბოსომის დიდ სუბერთეულზე - პექტიდილტრანსფერასას უბანში აღმოჩნდება, ანტიკოდონის მარჯვნივ კი რიბოსომის მცირე სუბერთეულთან დაკავშირებულ მ-რნმ-თან ურთიერთქმედებს. შესაბამისად, A და P უბნები რიბოსომაზე ისეთნაირად 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 აქტიუობის უფრო დიდი ნაწილი რიბოსომის დიდ სუბერთეულს, P-უბნის აქტიუობის 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 პექტიდილ ტ-რნმ-ით, მეორე ამინოაცილ ტ-რნმ-ით (ტრანსლაციის I ეტაპი) - პექტიდილ ტ-რნმ-ის ბოლო ამინომჟავასა და ამინოაცილ ტ-რნმ-ზე ბმულ ამინომჟავას შორის პექტიდური ბმა წარმოიქმნება. პექტიდური ბმის წარმოქმნისას პექტიდილ ტ-რნმ-ის კომპლექსის პოლიპექტიდური კომპონენტი ამინოაცილ ტ-რნმ-ზე ბმულ ამინომჟავაზე გადაიტანება (ტრანსპექტიდაციის რეაქცია-II ეტაპი). პექტიდური ბმის წარმოქმნის რეაქცია რიბოსომის დიდ სუბერთეულზე. პექტიდილტრანსფერასას უბანში მიმდინარეობს. ტრანსპექტიდაციის რეაქციის, ანუ ტრანსლაციის II ეტაპის დასრულების შემდეგ:

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

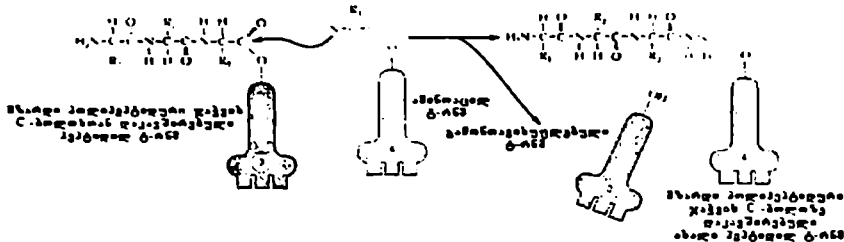
A-უბანში განლაგებული, ახლადწარმოქმნილი პექტიდილ ტ-რნმ-ი I ეტაპზე P-უბანში განლაგებულ პექტიდილ ტ-რნმ-ზე ერთი ამინომჟავას ნაშთით უფრო გრძელია. მომდევნო ეტაპზე (III ეტაპი) რიბოსომა მ-რნმ-ის გასწვრივ ერთი კოდონით გადაინაცვლებს. რიბოსომის გადაადგილების შედეგად:

- წინა ეტაპზე P-უბანში დარჩენილი დეაცილირებული ტ-რნმ E-უბანში აღმოჩნდება და რიბოსომიდან გამოიდევენება;
- ერთი ამინომჟავით დატვირთული პექტიდილ ტ-რნმ A-უბნიდან კვლავ P-უბანში გადაინაცვლებს;
- A-უბანი თავისუფლდება და მსაღ არის მომდევნო ამინოაცილ ტ-რნმ-ის დასაკავშირებლად.



სურ. ტრანსლირებადი მრნმ-ის მოლეკულა. მზარდი პოლიმერული ჯაჭვის ბოლოზე დახამაკებული ყოველი მომდევნო ამინომჟავის შერჩევა მისი დაბაჟებშიერებული ტრნმ-ის ანტიკოდონისა და მრნმ-ის ჯაჭვის მომდევნო კოდონის ფუნქტა კომპლემენტური დაწყვილების გზით ხდება. უკრედში არსებული მრავალი ტიპის ტრნმებიდან მრნმ-ის თვითიერ კოდონს მხოლოდ ერთი ტრნმ შეიძლება დაუწყვილდეს. აქედან გამომდინარე, კოდონი განსაზღვრავს მზარდი

პოლიმერული ჯაჭვი ჩასართავი ამინომჟავის სპეციფიურობას. პოლიმერული ჯაჭვი ამინომჟავის ჩართვის სამ ეტაპად მიმდინარე ცილის სინთეზის პროცესში მრავალჯერ მეორდება. პირველ ეტაპზე ამინომჟავი ტრნმ-ის მოლეკულა უკავშირდება რიბოსომის თავისუფალ A-უბანს, მეორე ეტაპზე ახალი სპეციფიური მზარდი ჩართვის ცენტრი, შესაძლოა, მრნმ-ის რიბოსომის მცირე სუბერთეულებისაგან წარმოქმნილ ჯაჭვზე სამი ნუკლეოტიდის ტოლი მანძილით გადაადგილდება, დეაქტივირებული ტრნმ კამინომჟავისუფლდება და რიბოსომა მომდევნო ამინომჟავი ტრნმ-ის მოლეკულის დაბაჟებისთვის "მოშვდება". წარმოადგენს სტრუქტურულ სურათზე ერთმანეთის მიმართ რიბოსომული სუბერთეულების ჩანაცვება, თითქმის ფართობზე შედარებით კონფორმაციული ცვლილებების სახეს იღებს. სინთეზის პროცესში რიბოსომის კონფორმაციული ცვლილებები გაცილებით უკეთესი და დაბაჟებულია. აღნიშნული ცვლილებები შესაძლოა თითოეული სუბერთეულის შიგნით მცირე გადაადგილებების, სურათის მოიცავდეს და აბაჟდროულად ორ სუბერთეულის შორის ერთგვარ მცირე ჩანაცვლებასაც ეკულისხმოდეს. აღსანიშნავია, რომ მრნმ 5'-3' მიმართულ ჯაჭვით ტრანსლირდება. ყოველ ტრანსლაციურ ცილში პოლიმერული ჯაჭვის C-ტერმინალურ ბოლოზე თითო ამინომჟავა უმატდება. ტრანსლაციისას პირველად ცილის N-ტერმინალური ბოლოს ფორმირება ხდება, ე.ი. ცილის მოლეკულის აწყობა N-ტერმინალური ბოლოდან იწყება და C-ტერმინალური ბოლოთი სრულდება. ტრანსლაციის მზარდი პოლიმერული ჯაჭვის დაბაჟების ადგილი გლობალური მთელი ცილის განმავლობაში უცვლელია-ის ყოველთვის დიდი სუბერთეულის P-საიტში განლაგებულ ტრნმ-თან არის დაბაჟებული.

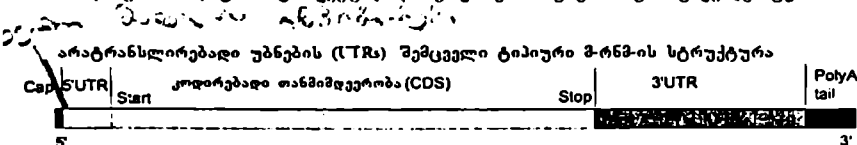


სურ. ამინომჟავას ჩართვა ცილის მოლეკულაში. მზარდი პოლიპეპტიდური ჯაჭვის C-ტერმინალურ პოლუსზე ამინომჟავას დაკავშირება ეტაპობრივად მიმდინარეობს. ყოველი აუპტილური ბმის წარმოქმნა ენერგეტიკულად მომგებიანი პროცესია. ტრანს-რის მოლეკულის კოვალენტური დაკავშირების შედეგად მზარდი C-ტერმინალური ბოლო აქტივირდება. სპეციფიკური ტრანს-რის კავშირი, რომელიც მზარდი ბოლოს აქტივირებას უზრუნველყოფს, რეგულირდება კოვალური მომღვენი ამინომჟავის დაკავშირების პროცესში. სურათზე ნაჩვენებია მეოთხედი ამინომჟავის ჩართვა მზარდ ჯაჭვში. R_1 , R_2 , R_3 და R_4 - ით ამინომჟავის გვერდითი ჯაჭვებია აღნიშნული; პოლიპეპტიდური ჯაჭვის მოძღვენი ამინომჟავის ყველა ატომი, ისევე როგორც დაკავშირების წერტილი, გაშუქებულია (ნაცრისფერი).

ტრანსლაციის ინიციაციის მექანიზმები - ტრანსლაციის ინიციაციისთვის ტრანსლირებად მ-რნმ-ს დამახასიათებელი თავისებურებები უნდა გააჩნდეს და უკრძალს ინიციაციის პროცესში მონაწილე ყველა კომპონენტი უნდა იყოს წარმოდგენილი. პროკარიოტებში ტრანსლაციის ინიცირებისთვის აცილებულია:

1. მ-რნმ-ის არატრანსლირებადი თანმიმდევრობები;
2. სპეციალური სასტარტო კოდონი;
3. მინიცირებული ტრანს-რ;
4. მატრიცულ და რიბოსომულ რნმ-ებს შორის კომპლემენტური ურთიერთქმედება;
5. ინიციაციის ფაქტორები.

1. **მ-რნმ-ის არატრანსლირებადი თანმიმდევრობები** მომწოდებული მ-რნმ ნუკლეოტიდების ძირითადი, კოდირებადი თანმიმდევრობების გარდა, მიიღეს რაღ არაკოდირებად თანმიმდევრობებსაც შეიცავს. არაკოდირებადი თანმიმდევრობების არსებობა რიბოსომებში მ-რნმ-ის ტრანსლირების აუცილებელი პირობაა. მ-რნმ-ის სოფი არაკოდირებადი თანმიმდევრობა მისი პოსტტრანსკრიპციული მოდიფიკაციის შედეგია (მაგ. ეუკარიოტების 5'Cap და poly-A). ზოგს კი გენური წარმოშობა აქვს. არაკოდირებადი თანმიმდევრობები ხშირად რეგულატორული სიგნალებს მატარებლად იარსიან და ტრანსლაციის გარკვეულ დონეზე შენარჩუნებას უზრუნველყოფენ.



ქმ-სტრუქტურასა და პირველ მინიცირებულ კოდონს შორის განლაგებულ არაკოდირებად უბანს 5'-არატრანსლირებადი უბანი (5'UTR - 5'-untranslated region) ან ლიდერული თანმიმდევრობა ეწოდება. ათვლის 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'-ქილურა ბოლოს ფორმირებას უზრუნველყოფს. როგორც წესი, ის რთულ მეორეულ სტრუქტურებს წარმოქმნის და მოკლე ათვის 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 შეიცნობა. მრავალჯერდიანი ორგანიზმების ონტოგენეზში 5'UTR-თანმიმდევრობები მ-რნმ-ის რეგულირებად ტრანსლაციას და შესაბამისი გენების კოორდინირებულ ექსპრესიას უზრუნველყოფს.

5'UTR-ის შემადგენლობაში არსებული მეორეული სტრუქტურები (სარკის 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 სარკის სტრუქტურების უშუალოდ 5'Cap-ის მახლოვებულ უბანში განლაგების შემთხვევაში.

მ-რნმ-ზე, მაინიცირებელი AUG-კოდონის შემდეგ განლაგებულ უბანში სარკის სტრუქტურის წარმოქმნა ძირითად, ზრდის ტრანსლაციის ინიციაციის ეფექტურობას. ვარაუდობენ, რომ ასეთი სტრუქტურები სასტარტო კოდონზე ტრანსლაციური, მასკანირებელი კომპლექსის შეყვანებას უნდა იწვევდეს, რაც თავის მხრივ მაინიცირებელი კოდონის სწორი შეცნობის ალბათობას ზრდის. მაგ. მაინიცირებელი კოდონიდან 14 ნუკლეოტიდით ქვემოთ (+14-მდგომარეობა) ლოკალიზებული მეორეული სტრუქტურის ელემენტი სუსტი AUG-კოდონებისა და AUG-გან განსხვავებული მაინიცირებელი 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 ათვლის ჩარჩოს (ORF) განსაზღვრავს. ტრანსლაციის ინიცირებისთვის სასტარტო კოდონად პროკარიოტებში ზოგჯერ GUG-კოდონი გამოიყენება. სასტარტო AUG-კოდონი ეუკარიოტებში მეთიონინს კოდირებს, პროკარიოტებში კი ფორმილმეთიონინს.

სასტარტო კოდონი მ-რნმ-ის კოდირებადი უბნის დასაწყისში არის განლაგებული. მ-რნმ-ის შემადგენლობაში შემაველი 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 ნუკლეოტიდები (-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 ხერხემლიანებში და შედარებით სუსტად არის გამოხატული საფუარებში. საფუარებში ტრანსლაციის ინიციატორის 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. საფუარებში მ-რნმ-ზე განსხვავებით, რომლისთვისაც AUG-კოდონის წინ მდებარე ადენინით მდიდარი თანმიმდევრობების არსებობა არის დამახასიათებელი, ხერხემლიანთა 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 წვეულების შემცველობის შემოხვევაში აღნიშნული სტრუქტურა საკმაოდ მდგრადი იქნებოდა. საფუარებში სასტარტო კოდონის მოძღვენო მ-რნმ-ის თანხმდევრობები პირმიდინული ნუკლეოტიდებით არის მდიდარი, ამ უბნებში აღენიხის მიმართ რაიმე განსაკუთრებული მოთხოვნა, როგორც წესი, არ აღინიშნება.

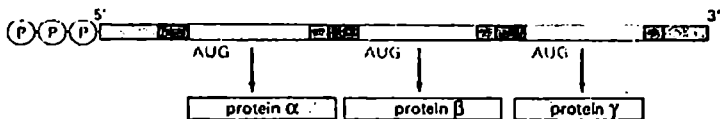
ცხოველურ და მცენარულ უჯრედებში ტრანსლაციის ინიციაციისთვის ოპტიმალური კონტაქტი, როგორც სჩანს, ერთნაირია ინიციაციისთვის ორივე შემთხვევაში ეველაზე მნიშვნელოვანია -3 მდგომარეობაში პერინის, +4 მდგომარეობაში კი G-ის განლაგება. ცხოველურ უჯრედებში ტრანსლაციის ევექტურობაზე +5 და +6 მდგომარეობაში განლაგებული ნუკლეოტიდებიც ახდენს გავლენას. რიბოსომა ნაკლებ ევექტურად შეიცნობს ოპტიმალურსგან განსხვავებულ გარემოცვაში განლაგებულ მაინიცირებელ კოდონებს, ამის გამო რიბოსომას შეუძლია გასცდეს ასეთ კოდონებს და ტრანსლაციის ინიციაცია მოძღვენო, უფრო ხელსაყრელ პოზიციაში მყოფი მაინიცირებელი კოდონიდან დაიწყოს. ეს მოუღენა "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 მიერ სუბტრიუქტის ფუნქცია. სასტარტო კოდონის არჩევის მექანიზმი ეუკარიოტებისა და პროკარიოტებისთვის განსხვავებულია:

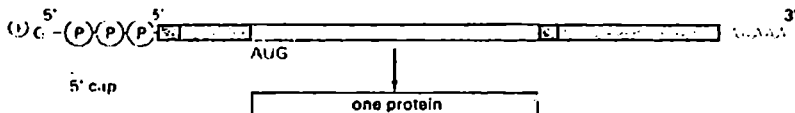
► სასტარტო კოდონის მიმართ ეუკარიოტებს არცაუ მკაცრი მოთხოვნები აქვთ - AUG -კოდონის მახლობლად სულ რაღენიმე დამატებითი ნუკლეოტიდის არსებობა საკმარისი პირობაა იმისთვის, რომ რიბოსომა აღნიშნული კოდონი სასტარტო კოდონად აითვალოს. როგორც წესი 5'-UTR-ის პირველივე AUG-კოდონი, რომლის განლაგება და გარემოცვა აკმაყოფილებს 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 ეერცერთ სხვა AUG-კოდონზე ევლარ განხორციელდება). ამიტომ ეუკარიოტულ მ-რნმ-ზე, როგორც წესი, მხოლოდ რიმილიმე ერთი სახის პოლიპეტიდური ჯაჭვი სინთეზირდება.

► ეუკარიოტული რიბოსომებისგან განსხვავებით, რომლებიც მ-რნმ-ს 5'-ქეიირებული ბოლოს მიხედვით შეიცნობენ, პროკარიოტული რიბოსომები ტრანსლაციის მ-რნმ-ის რიბოსომის დაკავშირების საიტში აინიცირებენ და სასტარტო კოდონის სპეციფიური, მაინიცირებელ მაინ-დალგარნოს თანხმდევრობის მიმართ მისს განლაგების მიხედვით შეიცნობენ. შაინ-დალგარნოს თანხმდევრობა ნეველებრივ AUG-კოდონების წინ არის განლაგებული და პროკარიოტული მ-რნმ-ის მოელ სიგრძესე, არაკრახელ, ნებისმიერ ადგილას შეიძლება იყოს ლოკალისებული. ეუკარიოტულისგან განსხვავებით, პროკარიოტული რიბოსომები ეველა შესაფერის AUG-კოდონს, აითვლიან, როგორც სასტარტოს. შესაბამისად, ეველა AUG-კოდონსე, რომელიც სასტარტო კოდონის მოთხოვნებს აკმაყოფილებს, პროკარიოტულ რიბოსომების ტრანსლაციის ინიცირება შეუძლიათ. პროკარიოტული რიბოსომების ეს თაყისებურება ბაქტერიულ უჯრედებს ერთადერთ მ-რნმ-ზე ერთზე მეტი ტიპის ცილის სინთეზის საშუალებას აძლევს.

პროკარიოტული მ-რნმ



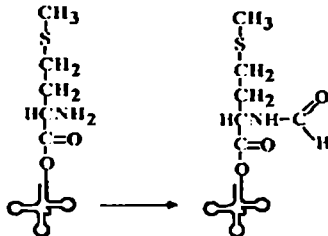
ეუკარიოტული მ-რნმ



[P] რიბოსომის დაკავშირების საიტი
 [] კოდირებადი თანამიმდევრობა
 [] არაკოდირებადი თანამიმდევრობა
 [] სტოპ-კოდონები

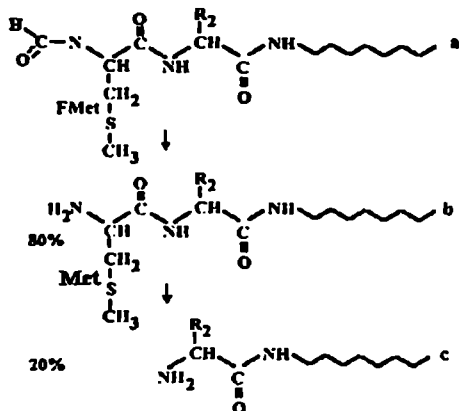
სურ. პოლიციტრონული და მონოციტრონული მ-რნმების შედარება სერათოქსე ნაწილებში მ-რნმებში სასტრუქო კოდონის, კოდირებადი და არაკოდირებადი თანამიმდევრობების განლაგება.

3. მაინიცირებული ტ-რნმ ტრანსლაციის ინიცირებისთვის პროკარიოტულ უჯრედში განსაკუთრებული ფორმილმეთიონინ ტ-რნმ (Met-ტ-რნმ) ანუ მაინიცირებული ტ-რნმ არსებობს, რომელსაც მეთიონინის კოდაზა (მეთიონილ-ტ-რნმ-სინთეზა) შეიცნობს და მასთან მეთიონინს დაკავშირებს. ამინოაცილირების (სატრანსპორტო რნმ-ისა და ამინოკუთხედის დაკავშირება) რეაქციის შემდეგ სპეციალური ფერმენტი (ტრანსფორმილაზა), რომელიც ტ-რნმ-ის ამ განსაკუთრებულ ფორმას შეიცნობს, მასთან დაკავშირებული მეთიონინის ფორმილირებას ახდენს. აღსანიშნავია, რომ არც თაქსიფიკალი მეთიონინი და არც ელვონგაციაში მონაწილე მეთიონილ-ტ-რნმ (Met-ტ-რნმ) არ წარმოადგენს ტრანსფორმილაზას სუბსტრატს, ანუ ფერმენტს ფორმილის ჯგუფის მხრობა მხოლოდ მაინიცირებულ ტ-რნმ-თან დაკავშირებულ მეთიონინთან შეუძლია. დადგენილია, რომ ნებისმიერი პოლიპეპტიდური ჯაჭვის სინთეზი პროკარიოტებში სწორედ ფორმილმეთიონინით იწყება და შესაბამისად ექვლა სინთეზირებული პოლიპეპტიდის N-ბოლოზე ფორმილმეთიონინი არის დაკავშირებული.



სურ. მეთიონინის ფორმილირების რეაქცია

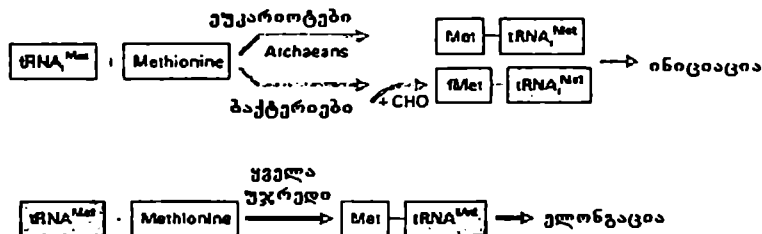
ცილის პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციის პროცესში, შემთხვევათა 20%-ში, ფორმილმეთიონინი პოლიპეტიდის ბოლოდან მოიკვეთება (სურ. c), შემთხვევათა 80%-ში კი მოიკვეთება მხოლოდ ფორმილის ჯგუფი და მეთიონინი ცილის N-ბოლოზე დარჩება (სურ. b).



სურ. ცილის პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაცია ა)-პოლიპეტიდის N-ბოლოზე დაკავშირებულია ფორმილმეთიონინი, ბ)-პოლიპეტიდის N-ბოლოდან მოკვეთილია ფორმილის ჯგუფი (80%), ც)-პოლიპეტიდის N-ბოლოდან მოკვეთილია ფორმილმეთიონინი (20%).

ამგვარად უჯრედში მეთიონინის აქცეპტორების უნარის მქონე ორი სახის ტრნზ-ია: 1. ჩვეულებრივი ტრნზ, რომელიც მეთიონინის შესაბამის AUG-კოდონს შეიცნობს ტრანსლაციის ელონგაციის ეტაპზე და 2. მაინიცირებელი ტრნზ, რომელიც AUG-კოდონს შეიცნობს ტრანსლაციის ინიციაციის ეტაპზე.

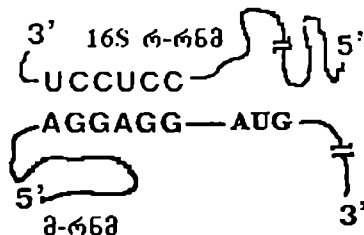
მეთიონინის დაკავშირების უნარის მქონე ორი ტრნზ არსებობს:



მაინიცირებელ fMet-ტრნზ-სა და ჩვეულებრივ Met-ტრნზ-ს შორის ერთადერთი განსხვავება მაინიცირებელი ტრნზ-ის სტრუქტურული თავისებურებაა, რომელიც მას ინიციაციის ფაქტორებთან და ეკანტურ რიბოსომულ სუბერთეულებთან ურთიერთქმედების უნარს სძენს და ამავედროულად 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 დიმიდროურიდინის მარუევი დიმიდროურიდინის არ შეიცავს.

4. კომპლემენტური ურთიერთქმედება მატრიცულ და რიბოსომულ რნმ-ებს შორის
 ექველა 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 ჰქონდეს. 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. ექველაზე ხშირად კომპლემენტარობას მ-რნმ-ის პურინებით მდიდარი უბნის მიმართ 16S-რ-რნმ-ის 3'-ბოლოს CCUCC-თანმიმდევრობა აქვს (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 ირთვება მაინიცირებელი კოდონის შეცნობის მექანიზმი. ამასთან, აღნიშნული ურთიერთქმედების ძალისა (გაწყვილებული 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 მცირე სუბერთეულზე მაინიცირებელი AUG-კოდონის სწორი განლაგება 16S რ-რნმ-ის 3'-ბოლოსა და შაინ-დალგარნოს თანმიმდევრობას შორის კომპლემენტური ურთიერთქმედების ძირითადი დანიშნულებაა.

/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 'სეკოთაღ'ურილ დინამიურ წონასწორობას. მაინციტრებულ 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 წარმოშობასე მიუთითებს. ეუკარიოტული ინიციაციის ფაქტორებია: eIF1, eIF2, eIF3, eIF4(A,B,C,...) eIF5. ეუკარიოტული eIF2 და eIF3-ფაქტორები რამდენიმე პოლიპეპტიდურ ჯაჭვს შეიცავენ და ტრანსლაციის ინიციაციაში იგივე როლს ასრულებენ, რასაც პროკარიოტული ინიციაციის ფაქტორები - IF2 და IF3:

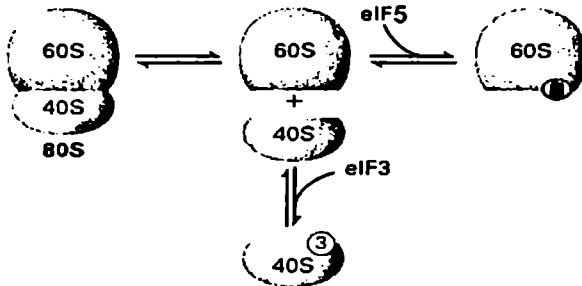
ეუკარიოტების eIF2-ფაქტორი რიბოსომათან მაინციტრებულ Met-ტ-რნმ-ისა და მ-რნმ-ის ურთიერთქმედებას უზრუნველყოფს. პირველ ეტაპზე, ისევე როგორც პროკარიოტებში, eIF2 იკავშირებს GTP-ს და eIF2-GTP კომპლექსს წარმოქმნის. აღნიშნული კომპლექსი (eIF2-GTP) მაინციტრებულ Met-ტ-რნმ-თან Met-ტ-რნმ-eIF2-GTP-სამმაგი კომპლექსის წარმოქმნით ურთიერთქმედებს. შემდგომ ეტაპზე Met-ტ-რნმ-eIF2-GTP-კომპლექსის რიბოსომის მცირე სუბერთეულთან (50S) 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 არააქტიურ eIF2-GDP-კომპლექსში GDP-ის GTP-ით ჩანაცვლებაში (eIF2-GDP → eIF2-GTP) eIF2B-ფაქტორის მონაწილეობის შესახებ.

არ არის 'უსხტად ცნობილი რა თანმიმდევრობით ურთიერთქმედებს Met-ტ-რნმ-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 ფეროშენის 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-ტ-რნმ-eIF2-GTP-სამმაგი კომპლექსთან ასოცირებულ 40S სუბერთეულთან და პრინიციატორულ კომპლექსში მის (40S) ჩართვას უზრუნველყოფს. eIF3-ფაქტორი 40S რიბოსომულ სუბერთეულის მიმართ მაღალი სწრაფებით გამოირჩევა. eIF-2 და eIF-3 ფაქტორებთან ერთად eIF-3-ის მონაწილეობა ტრანსლაციის ინიციაციის პროცესისთვის მკაცრად აუცილებელია.

eIF-5 - ერთი პოლიპეპტიდური 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 პიდროლის ფონზე და eIF-5-ფაქტორის აუცილებელი მონაწილეობით მიმდინარეობს.



სურ. ეუკარიოტების eIF3-ფაქტორი იგივე როლს ასრულებს ტრანსლაციის ინიციაციაში, რასაც პროკარიოტების IF3-ფაქტორი - ხელს ეწყობს მ-რნმ-ისა და მცირე სუბერთეულის დაკავშირებას და ამავდროულად რიბოსომის ასოცირებული მღვანელების რეკულატორად გვევლინება.

მნიშვნელოვანია eIF4F-ფაქტორის როლი ეუკარიოტების პრეინიციატორული კომპლექსის ფორმირებაში. ინიციაციის ფაქტორი eIF4F-მრავალკომპონენტია, მისი შემადგენელი კომპონენტებია ფაქტორები:

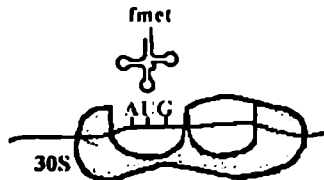
1. eIF4E - ერთიერთი ქვე-სტრუქტურასთან
2. eIF4A - აქვს ATP-დამოკიდებული რნმ-ელიკაზური აქტიუობა
3. eIF4B-ასტიმულირებს eIF4A-ის ATP-დამოკიდებულ რნმ-ელიკაზურ აქტიუობას
4. eIF4H - ასლიერებს eIF4F და eIF4B-ფაქტორების აქტიუობას
5. eIF1A
6. eIF4G-ს eIF3-ფაქტორის დაკავშირების საიტი აქვს. რის გამოც ის eIF3-ფაქტორს 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 აღმოსენილი. აქედან გამომდინარე ფიქრობენ, რომ eIF4F მრავალკომპონენტური კომპლექსის აწყობის პროცესში eIF4G - ცილა-ადატორის ფუნქციებს ასრულებს.

პოლიმეპტიდის სინთეზი რიბოსომაზე პროკარიოტებში ცილის სინთეზი ინიციაციის ფაქტორებით დატვირთული მცირე სუბერთეულის, მაინიცირებელი ფორმალმეთიონილ-ტრნმ-ისა და მ-რნმ-ის დაკავშირებით ხდება. ამ დაკავშირების შედეგად სამმაგი ინიციატორული კომპლექსი ექ. 30S-კომპლექსი ეაღბდება:

30S სუბერთეულთან მ-რნმ-ფორმალმეთიონილ-ტრნმ-ის კომპლექსი

30S-კომპლექსში შემავალი მ-რნმ-ის უბანი რიბოსომის დამაკავშირებელ საიტსა და მაინიცირებელ კოდონს შეიცავს. მაინიცირებელი ფორმალმეთიონილ-ტრნმ მცირე სუბერთეულის P-უბანშია განლაგებული. შაინ-დალგარნიოს თანმიმდევრობასთან 16S-რნმ-ის 3'-ბოლოს გაწყვილებისას ირთება სასტარტო კოდონის შეცნობის მექანიზმი, P-

უბანში გახლავთ მდინარეზე ფორმირებული-ტ-რნმ-ის ანტიკოდონსა და სასტარტო AUG-კოდონს შორის კოდონი/ანტიკოდონი ურთიერთქმედება მქარავს და 30S-კომპლექსი სტაბილურ ინიციატორულ კომპლექსად ჩამოყალიბდება. სტაბილური ინიციატორული კომპლექსის ფორმირება მისი შემადგენელი ყველა კომპონენტის კონფორმაციულ ცვლილებას იწვევს.



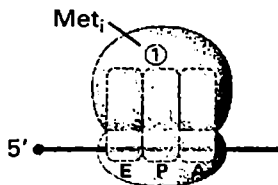
სურ. სტაბილური 30S-კომპლექსი

პროკარიოტების ინიციატორული კომპლექსის ფორმირებაში ინიციატორის სამი ცილოვანი ფაქტორი მონაწილეობს IF1, IF2 და IF3. სამეგვი 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 ინიციატორის ფაქტორებთან და GTP-თან და მხოლოდ ამის შემდეგ იკავშირებს თანმიმდევრობით მდინარეზე ტ-რნმ-ს (ფორმირებული-ტ-რნმ პროკარიოტებში, მეთიონინ-ტ-რნმ ეუკარიოტებში) და მ-რნმ-ს ცილის სინთეზის ამ ეტაპისთვის მდინარეზე ტ-რნმ მკაცრად სპეციფიურია. პროკარიოტებში 30S სუბერთეულიდან მ-რნმ-ისა და მდინარეზე ტ-რნმ-ის დაკავშირების რიგს მნიშვნელობა არა აქვს.

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

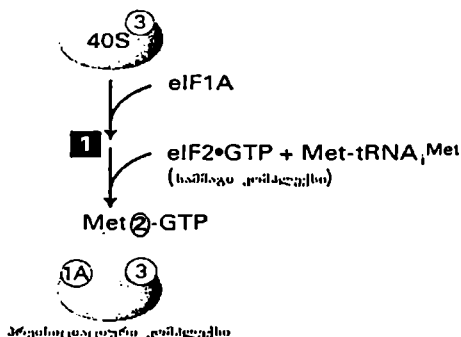
ფიქრობენ, რომ 30S და 50S სუბერთეულების ასოცირებასა და 70S რიბოსომის ფორმირებაში 16S და 23S რ-რნმ-ების კომპლემენტური თანმიმდევრობები უნდა მონაწილეობდეს. დიდი და მცირე სუბერთეულების დაკავშირებას კვლავ მოსდევს კონფორმაციული გარდაქმნები მთელ რიბოსომაში. 16S რ-რნმ-ის კონფორმაციის შეცვლა, თავის მხრივ, ინიციატორის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

მაინიცირებელი 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 მაჩვენებელია.

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



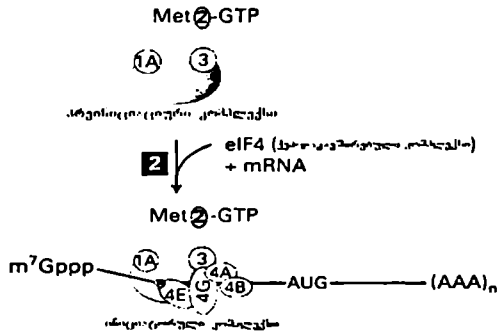
პრე-ინიციაციური კომპლექსი

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 ინიციაციას წინ უძღვის მ-რნმ-ის 5'Cap-უბანში ცილა/ცილა და ცილა/რეკლუინის მკვებების მაღალსპეციფიური ურთიერთქმედებების მთელი სერია, რომლის დროსაც, მ-რნმ-თან

ეუკარიოტული 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 სუბერთეულაც უერთდება და მიიღება 40S-ინიციაციის კომპლექსი, რომლის შემადგენლობაში შედის:

1. მ-რნმ
2. მაინიცირებელი-Met-ტ-რნმ-eIF2-GTP სამზავ 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. ეუკარიოტების პრეინიციაციური კომპლექსის ფორმირება

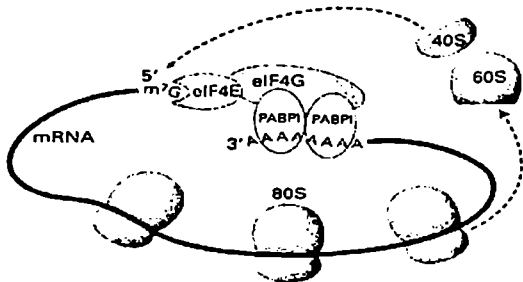
ეუკარიოტების პრეინიციაციური კომპლექსის ფორმირებაში აუცილებელია ინიციაციის eIF-4F-ფაქტორის მონაწილეობა. ვარაუდობენ, რომ eIF-4F-ფაქტორი (ფაქტორთა კომპლექსი) მ-რნმ-ის 5'UTR-თანმიმდევრობის მცირე სტრუქტურის ლლუბაში მონაწილეობს და ამით მ-რნმ-ის და რიბოსომის მცირე სუბერთეულის დაკავშირებას უწყობს ხელს.

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-პელიკასური აქტივობა არის დამახასიათებელი. რნმ-პელიკასური აქტივობის მეშვეობით eIF4F მ-რნმ-ის 5'UTR-თანმიმდევრობის მცირე სტრუქტურის ლლუბის იწყებს, რაც თავის მხრივ 40S სუბერთეულის დაკავშირებას და მ-რნმ-ის გასწვრივ მის გადაადგილებას აადვილებს.

საფუარებში eIF4F ფაქტორთან ურთიერთქმედების უნარის მქონე კიდევ ორი ცილაა:

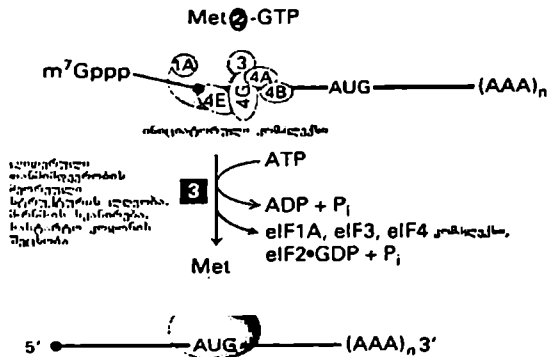
1. ცილა-p20, რომელსაც eIF4E-თან დაკავშირების უნარი აქვს და ამის გამო eIF4G-ს უწევს კონკურენციას. ცნობილია, რომ eIF4E-თან eIF4G-ის დაკავშირება ეუკარიოტების პრეინიციაციური კომპლექსის ფორმირებისა და შესაბამისად ეუკარიოტულ მ-რნმ-ზე ტრანსლაციის ინიციაციის აუცილებელი წინაპირობაა. eIF4G-ის ნაცვლად eIF4E-თან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

2. poly-A-დამაკავშირებელი ცილა Pablp, რომელიც eIF4G-ს ფაქტორის პოლიპეტიდური 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'-ქეპ-დამოუკიდებელი ინიცირებაც შეუძლია.

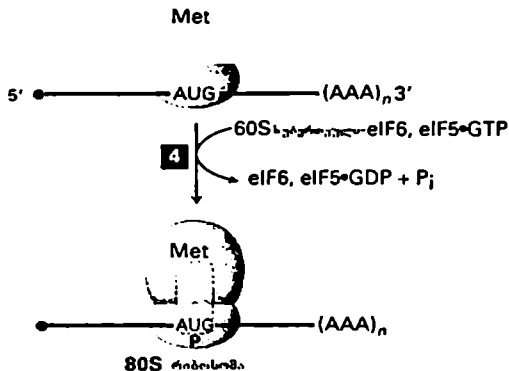


სურ. poly-A თანმიმდევრობის მონაწილეობა ტრანსლაციის ინიციაციაში. ცილა Pablp ეკრთოვრულად მ-რნმ-ის poly-A-თანმიმდევრობასაც ეკავშირდება და eIF4G-ს ფაქტორის სპეციფიურ საიტთანაც ურთიერთქმედებს. ამ გზით Pablp მ-რნმ-ის 3'-ბოლოს 5'Cap-ებთან აახლოებს და ტრანსლაციის ინიციაციაში poly-A-თანმიმდევრობის ჩართვას უზრუნველყოფს.

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 სუბერთეულის 16S რ-რნმ-ის რეგულატორული ელემენტების უშუალო ურთიერთქმედების გზით ახდენენ. მსგავსი ხასიათის ურთიერთქმედებები ეუკარიოტული უჯრედების მატრიცული და რიბოსომული რნმ-უბისთვის დამახასიათებელი არ არის. ამის ნაცვლად ეუკარიოტული მ-რნმ-ის 5'Cap-ებანში ფორმირებული პრეინიციაციური კომპლექსი მ-რნმ-ის 5'UTR-თანმიმდევრობის გასწვრივ გადაადგილდება და მიინიცირებულ AUG-კოდონს ეძებს, რომელიც ხშირ შემთხვევაში მ-რნმ-ის ქეპ-სტრუქტურიდან საკმაო მანძილზე ადის დაშორებული. რიბოსომებით მ-რნმ-ის სკანირების მოდელი ეუკარიოტული რიბოსომების მიერ ტრანსლაციის ინიციაციის წერხევის შერჩევის ამსახველი ყველაზე 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 ხასტარტოს პირველივე შესაფერის AUG კოდონს.

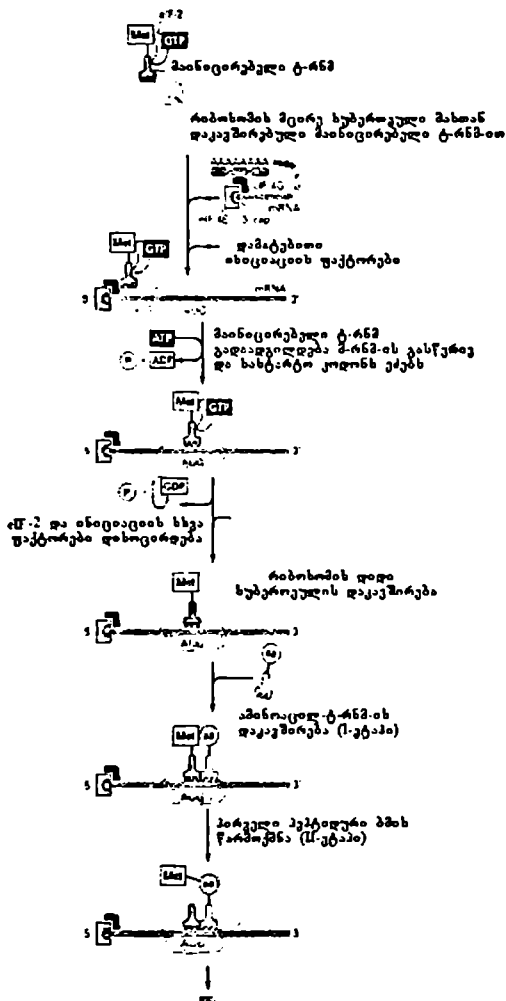


40S სუბერთეულის P-უბანში სასტარტო AUG-კოდონის შესელისთანავე მაინიცირებული Met-ტრნმ-ის ანტიკოდონსა და სასტარტო კოდონს შორის კოდონ/ანტიკოდონი ურთიერთქმედება მყარდება. შემდეგ ინიციაციის ფაქტორები ტოვებენ 40S სუბერთეულს და პროკარიოტების მსგავსად, მცირე სუბერთეულს ინიციაციის ფაქტორების ნაცვლად, რიბოსომის 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 მაინიცირებული მეთიონინ-ტრნმ-იკნება განლაგებული, A-უბანი კი თავისუფალი რჩება და მრნმ-ის კოდონის შესაბამისი მეორე ამინოაცილ-ტრნმ-ის დაკავშირება შეუძლია. შესაბამისად კომპლექსი ტრანსლაციური ციკლის შემდეგ ეტაპზე - ელვორგაციის ეტაპზე - გადასლისთვის მზად არის.



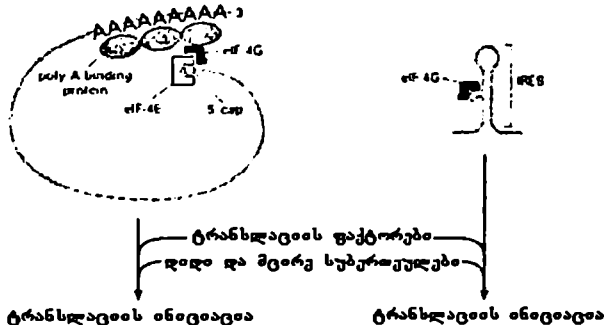
უკარსოტულ მრნმ-ებსზე ტრანსლაციის ინიციაცია სამი განსხვავებული ეტაპზე შეიძლება განხორციელდეს:

- ყველაზე გავრცელებული მექანიზმის (სქანიერების მოდელი) მიხედვით მ-რნმ-ის 5'-ბოლოს ლიდერულ თანმიმდევრობასთან ურთიერთქმედების შემდეგ რიბოსომები დადადგენილებიან 5'UTR-ის გასწვრივ და მაინიცირებელ AUG-კოდონს ეძებენ.
- მეორე მექანიზმის კოალიბების შემთხვევაში ცილის სინთეზს რიბოსომები 5'-ბოლოს ქეპსტრუქტურიდან დაშორებულ შიდა AUG-კოდონებზე აინიცირებენ.
- ტრანსლაციური კომპლექსიდან პოლიპეტიდის გამართავისუფლების შემდეგ რიბოსომები, წინასწარ მ-რნმ-დან ჩამოშორების გარეშე, ცილის სინთეზის რეინიციაციას მოქმედონ მაინიცირებელ კოდონზე განახორციელებენ.



სურ. ტრანსლაციის ინიციატივა
 ეუკარიოტებში. ეუკარიოტებში
 ტრანსლაციის ინიციატივის საწყისი
 აუქტორული მრავალი ცილოვანი
 ფაქტორიდან სურათზე მხოლოდ
 სამი ინიციატივის ფაქტორი
 ნიშნავს. ტრანსლაციის ფაქტორები
 ინიციატივა ამ პროცესში მონაწილეობს
 polyl-A თანმიმდევრობის
 მონაწილეობასაც მოითხოვს. მონაწილეობს
 სილილიდენილირებული ბოლო,
 დაკავშირებული ცილოვანი
 წრედი მძიარობას აკეთებს,
 უახლოვდება ტრანსლაციის
 ინიციატივის უბანს (ქუა-სტრუქტურა)
 და ურთიერებებს EIF4G
 ფაქტორთან. პროცესის
 ინიციატივამდე ტრანსლაციური
 აპარატი ამ გზით ამოწყვეტს მონაწილეობს
 სილილიდენილირებული და
 მათ სრულყოფილებას (3-ბოლო
 ქუპირებული, 3-ბოლო
 სილილიდენილირებული) რეზინდება,
 სურათზე მხოლოდ ერთი GTP-ის
 მოძრაობის სია ნაჩვენებია, იუქს
 ცნობილია, რომ პოლირიზაცია
 შეხვედრის დიდი და მცირე
 რიბოსომული სუბერთეულების
 შეერთების პროცესშიც აქვს
 ადგილი.

ტრანსლაციის ინიციაცია შიდა AUG -კოდონებზე - ეუკარიოტებში ტრანსლაციის ინიციაციის 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 წართვისთან არის დაკავშირებული.



სურ. ტრანსლაციის ინიციაციის ორი მექანიზმი (A)-ტრანსლაციის ინიციაციის ქეპ-დამოკიდებული მექანიზმი მ-რნმ-თან დაკავშირებული - 5' cap და poly-A თანმიმდევრობის მიერ სტიმულირებული ინიციაციის ფაქტორების მთელი კრებულის მონაწილეობას მოითხოვს. (B)-ტრანსლაციის ინიციაციის IRES-დამოკიდებული მექანიზმისთვის კი ინიციაციის ფაქტორთა კრებულისგან მხოლოდ ნაწილის მონაწილეობა და ფორმირებულ IRES-თანმიმდევრობასთან მათი პირდაპირ დაკავშირება არის აუცილებელი.

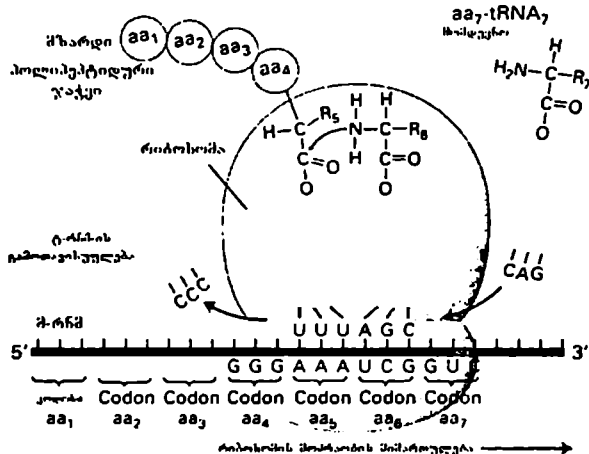
TIR-თანმიმდევრობების (translation initiation region) მონაწილეობით პროკარიოტების პოლიციტრონული მ-რნმ-ის შიდა AUG-კოდონებზე ტრანსლაციის ინიციაციის კლასიკური მოდელისგან განსხვავებით IRES-ით გაშუალებული ინიციაცია არაპოლიციტრონულ მ-რნმ-ზე მიმდინარეობს. ეუკარიოტების შიდა AUG-კოდონებზე ტრანსლაციის ინიციაციის ფიზიოლოგიური როლი მნიშვნელოვანია, ის ინიციაციის ძირითადი, ქეპ-დამოკიდებული, მექანიზმის გვერდის ავლით ზოგიერთი ღია ათვლის წარსოს ტრანსლაციის შესაძლებლობას იძლევა. მაგ. ვირუსული ინფექციის დროს პიკონავირუსების პროტეინზა უჯრედული eIFG ფაქტორის პოლიმერტიული ჯაჭვიდან eIF4E-ფაქტორის (ეუკარიოტების ძირითადი ქეპ-დამოკიდებული ცილა) დაკავშირების საიტის შემცველ N-დამამოკიდებელ პეპტიდს მოსაქვთ. 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-ის ქეპ-დამოკიდებულ, ვირუსის IRES-თანმიმდევრობებით გაშუალებულ ტრანსლაციაზე გადართვა (თუმცა არასრული) ხდება.

AUG-გან განსხვავებული ინიციაციის კოდონები ძუძუმწოვრებისა და მწერების უჯრედებში ტრანსლაციის დაწყება კანონიკური AUG -კოდონისგან განსხვავებულ კოდონებზეც არის შესაძლებელი. მ-რნმ-ში ინიციატორული კოდონის ალტერნატივად 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 არაეფექტურია. ზოგიერთ

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

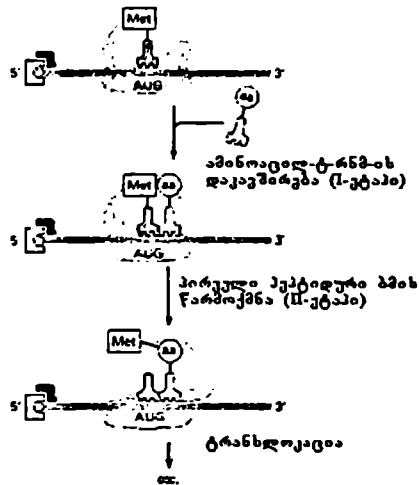
არაკანონიკური ინიციატორული კოდონი ძუძუმწოვრებშიც კანონიკური კოდონის ზეით არის განლაგებული. არაკანონიკურ კოდონზე ტრანსლაციის დამატებითი ინიციატორული რეგულატორული ცილების მაკოდირებელი ათელის წარმოშობის არის დაჩაახსიათებული. ამ მექანიზმით სინთეზირებულ პოლიპეპტიდურ ჯაჭვებს ლაგრასელელები N-დამაბოლოებელი უბანი აქვს, რაც მათ ახალი ტიპის რეგულატორულ აქტივობას სძენს. არაკანონიკურ კოდონზე ტრანსლაციის ინიციაციის პროცესის კონტროლი უჯრედშიდა პირობებით არის უსრუნელყოფილი.

ტრანსლაციის ელონგაცია ცილის სინთეზის ელონგაციის ეტაპზე. მზარდი პოლიპეპტიდური 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:

1. ამინოცილ-ტ-რნმ-ის დაკავშირება (კოდონის შეყვანა)
2. პეპტიდური ბმის წარმოქმნა (ტრანსპეპტიდაციის რეაქცია)
3. ტრანსლოკაცია



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



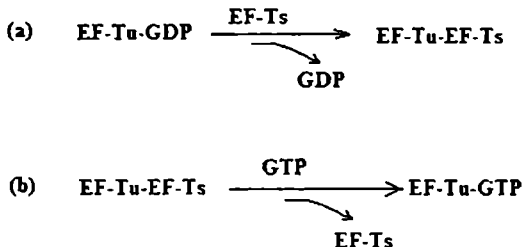
თავისუფალ A-უბანთან ამინოაცილ-ტ-რნმ-ს მხოლოდ ელონგაციის ფაქტორთან კომპლექსის სახით შეუძლია ურთიერთქმედება.

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

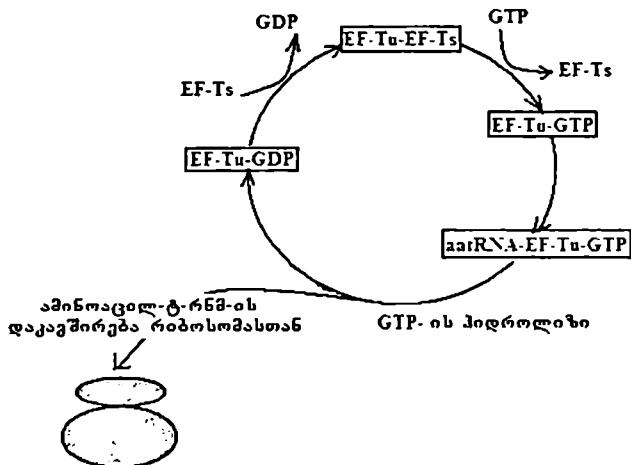
A-უბანთან ნებისმიერი ამინოაცილ-ტ-რნმ-ის დაკავშირება მხოლოდ ელონგაციის ფაქტორის GTP-დაკავშირებულ ფორმასთან სამმაგ კომპლექსის (აა-ტ-რნმ-EF-Tu-GTP) წარმოქმნის შემდეგ არის შესაძლებელი.

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

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



EF-Tu-GDP-არააქტიურ კომპლექსში GDP-ის კელაე 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), კელაე ელონგაციის ფაქტორის GTP-დაკავშირებული ფორმა წარმოქმნება, რომელიც ელონგაციის პროცესის ახალ ციკლში ჩაერთვება.



სურ. ელონგაციის ფაქტორის მონაწილეობით მიმდინარე რეაქციის ციკლი

EF-Tu-GTP-თან სამშაგი კომპლექსის წარმოქმნა ნუბისმიერი ამინოაცილ-ტრანზ-ისთვის ელონგაციის პროცესში მონაწილეობის აუცილებელი წინაპირობაა. ტრანზ-ის CCA-აქცეპტორული ბოლო სამშაგი კომპლექსის ფორმირებაზე სერიოზულ გავლენას

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

აატ-რნმ-EF-Tu-GTP-სამმაგი კომპლექსის ფორმირება ამინოაცილ-ტ-რნმ-ს რიბოსომასთან დაკავშირებაში ხელს უწყობს, მაგრამ ამავე დროს მაინიციტრებელ გაელენას ახდენს პექტიდური ბმის წარმოქმნაზე და ამინომეცავს სინთეზირებად პოლიპეტიდურ ჯაჭვში ნართვის საშუალებას არ აძლევს. პექტიდური 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-ტ-რნმ რიბოსომის P-უბანზე განლაგებული პექტიდურ-ტ-რნმ-ის ბოლო ამინომეცავსთან პექტიდური ბმის წარმოქმნით ურთიერთქმედებს და მზადდ პოლიპეტიდურ ჯაჭვში ერთდება. ამრიგად, რიბოსომასთან ამინოაცილ-ტ-რნმ-ის დაკავშირებასა და პექტიდური ბმის წარმოქმნას შორის არსებობს გასაყველი შეყოვნება, რომლის დროსაც GTP-ის პიდროლიზი და წარმოქმნილი EF-Tu-GDP-ის კომპლექსიდან გამოთავისუფლება ხდება. აღნიშნული შედეგება ცილის სინთეზის მექანიზმში პაუზის წარმოშობს. წარმოქმნილი პაუზა შეცლომით დაკავშირებული აატ-რნმ-ის შერწყმით დისოცირების საშუალებას იძლევა და სრლის ტრანსლაციის სისუსტეს. პაუზის ხანგრძლივობა აატ-რნმ EF-Tu-GTP-სამმაგი კომპლექსში GTP-ის პიდროლიზის სინქარზე დაზოკდებული.

აატ-რნმ-EF-Tu-GTP სამმაგი კომპლექსში GTP-ის პიდროლიზის და არააქტიური EF-Tu-GDP-ის წარმოქმნას EF-Tu მისთვის დამახასიათებელი GTP-აზური აქტიუობის მეშვეობით განახორციელებს. EF-Tu-ს GTP-აზური აქტიუობის ხარისხს და შესაბამისად კომპლექსში GTP-ის პიდროლიზის სინქარეს კოდონ/ანტიკოდონი ურთიერთქმედების სისუსტე განსაზღვრავს. კერძოდ: 1. სწორი კოდონ/ანტიკოდონი ურთიერთქმედების შემთხვევაში EF-Tu-ს GTP-აზური აქტიუობა მაღალია. აქედან გამომდინარე GTP-ის პიდროლიზი, კომპლექსიდან არააქტიური EF-Tu-GDP-ის გამოთავისუფლება და პექტიდური ბმის წარმოქმნა ძალიან სწრაფად ხდება. ანუ სწორი კოდონ/ანტიკოდონი ურთიერთქმედების შემთხვევაში ტრანსლაციის ელონგაციის მექანიზმში არსებული პაუზა ხანმოკლეა, რაც ცილის სინთეზის პროცესში შესაბამისი ამინომეცავის ნართვისთვის ხელშეწყობი პირობაა.

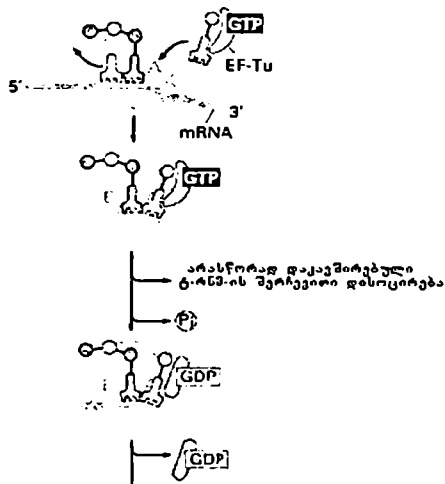
2. არასწორი კოდონ/ანტიკოდონი ურთიერთქმედების შემთხვევაში კი EF-Tu-ს GTP-აზური აქტიუობა დაბალია, დაბალი GTP-აზური აქტიუობის გამო GTP-ის სწრაფი პიდროლიზი და არააქტიური EF-Tu-GDP-ის კომპლექსიდან გამოთავისუფლება არ ხდება. შესაბამისად არც პექტიდური ბმა წარმოქმნება. როგორც ყოველივე ამის შედეგი იხრდება ელონგაციის მექანიზმში არსებული პაუზის ხანგრძლივობა. ამრიგად, არასწორი კოდონ/ანტიკოდონი ურთიერთქმედების შემთხვევაში ტრანსლაციის ელონგაციის მექანიზმში ხანგრძლივი პაუზა ჩნდება, რაც თავის მხრივ შეცლომით დაკავშირებული აატ-რნმ-ის შერწყმით დისოცირების შესაძლებლობას იძლევა.

აღნიშნულიდან გამომდინარე EF-Tu-ს მაღალი GTP-აზური აქტიუობა პექტიდური ბმის წარმოქმნის და შესაბამისად ცილის სინთეზში ამინომეცავს ნართვის აუცილებელი წინაპირობაა. EF-Tu-ს დაბალი GTP-აზური აქტიუობა კი პირიქით, პექტიდური ბმის

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

ტრანსლაციის სიხუსტის უზრუნველყოფი უემოთაღწერილი მექანიზმი მარტივი სქემის სახით შეიძლება წარმოადგინოთ:

სწორი ურთიერთქმედება	კოდონი/ანტიკოდონი	არასწორი კოდონი/ანტიკოდონი ურთიერთქმედება
EF-Tu-ს მაღალი GTP-აზური აქტიუობა		EF-Tu-ს დაბალი GTP-აზური აქტიუობა
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 ფუძეთა გაწვევება ტრანს-სა და მრნმ-ს შორის (კოდონი/ანტიკოდონი ურთიერთქმედება):

• EF-Tu GTP-თან კომპლექსში უკავშირდება ტრანს-ს და ინიზირებს პეპტიდური ბმის წარმოქმნას

• EF-Tu ხ აქვს დამახასიათებელი GTP-აზური აქტიუობა

• EF-Tu GDP-თან კომპლექსში არ უკავშირდება ტრანს-ს

• EF-Tu-ს GTP-აზური აქტიუობა დაბალია, რაც ტრანს-სა და მრნმ-ის ფუძეთა გაწვევებას არასწორია (არასწორი კოდონი/ანტიკოდონი ურთიერთქმედება)

• EF-Tu-ს GTP-აზური აქტიუობა მაღალია, რაც ტრანს-სა და მრნმ-ის ფუძეთა გაწვევებას სწორია (სწორი კოდონი/ანტიკოდონი ურთიერთქმედება)

სურ. ელონგაციის ფაქტორის მონაწილეობა კოდონი/ანტიკოდონი ურთიერთქმედების კორექციის მექანიზმში

ტრანსლოკაცია ელონგაციის ციკლის ბოლო ეტაპია. ტრანსლოკაციის ეტაპზე რიბოსომაში სამი გადანაცვლება ხდება. 1. პეპტიდო-ტრანს-ს უბანიდან P-უბანში გადაინაცვლებს, 2. დეაქტილირებული ტრანს-ს უბანიდან E-უბანში გადადის, 3. მრნმ ერთი კოდონით გადაადგილდება. ტრანსლოკაციის ეტაპის ინდუცირებას 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 პეპტიდო-ტრანს-ს უბანიდან A-უბანშია განლაგებული P-უბანი კი დეაქტილირებული ტრანს-ს-ით არის დაკავებული. ტრანსლოკაცია ერთი მოლეკულა GTP-ის პიდროლიზის მოითხოვს. ტრანსლოკაციის 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 ტრანს-ს-ის ანტიკოდონის მარყუჟის ფორმას წააგავს. აღნიშნული სტრუქტურული მსგავსების საფუძველზე გამოთქმულია მოსაზრება,

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

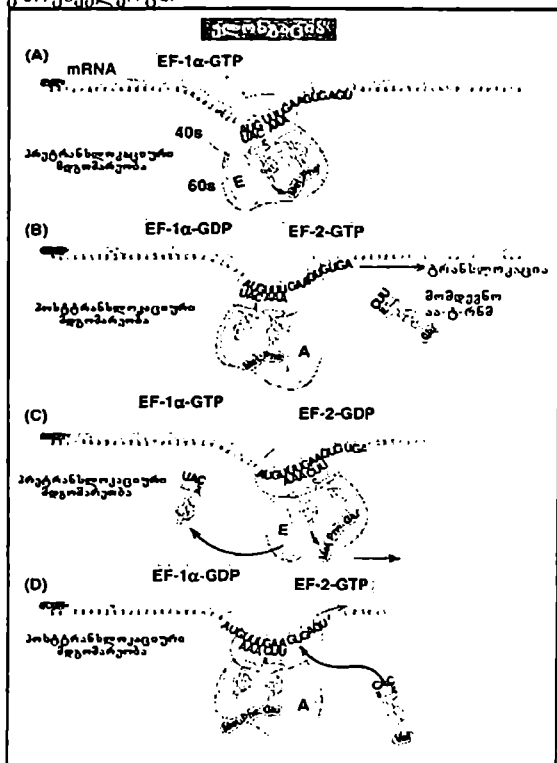
ტრანსლოკაციის საწყის ეტაპზე პრეტრანსლოკაციურ რიბოსომასთან EF-G-ფაქტორის დაკავშირება რიბოსომაში მნიშვნელოვან კონფორმაციულ ძვრებს და სუბერთეულების ურთიერთგანლაგების შეცვლას იწვევს. ამ დროს 30S სუბერთეული 50S სუბერთეულის მიმართ, მრნმ-ის მოძრაობის მიმართულებით, ბრუნვით როტაციას განახორციელებს. რიბოსომასთან EF-G-ფაქტორის დაკავშირება და 30S სუბერთეულის ბრუნვითი მოძრაობა მხოლოდ იმ შემთხვევაში არის შესაძლებელი, თუკი P-საიტში თავისუფალი, ანუ დეაცილირებული ტრნმ იმყოფება (პეპტიდილის ნაშთი უკვე A-უბანში განლაგებულ ტრნმ-ზე არის გადაწველებული). როდესაც P-საიტი პეპტიდილ-ტრნმ-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-ტრნმ-ის გადინაცვლების შემდეგ P-საიტში დეაცილირებული ტრნმ რჩება. დეაცილირებული ტრნმ-ით P-საიტის დაკავებისას პეპტიდილის ნაშთით გამოწვეული ბლოკირების ეფექტი იხსნება და რიბოსომა ლაბილურ მდგომარეობაში გადადის. აღსანიშნავია, რომ P-საიტში დეაცილირებული ტრნმ-ის განლაგების მთელი პერიოდის განმავლობაში რიბოსომა ლაბილურ მდგომარეობაში რჩება, რაც საშუალებას აძლევს მას დაამყაროს მაღალსპეციფიური ურთიერთქმედება EF-G-GTP-თან და 30S სუბერთეულის როტაცია განახორციელოს.

რიბოსომის ბრუნვითი როტაციის პროცესში პეპტიდილ-ტრნმ A/A-საიტიდან (კლასიკურ მოდელში A-უბანი) A/P-საიტში (პეპტიდილ-ტრნმ-ის ანტიკოდონი A-საიტში რჩება, პეპტიდილის ნაშთიანი ბოლო კი P-უბანში გადაინაცვლება). დეაცილირებული ტრნმ კი P/P-საიტიდან (კლასიკურ მოდელში P-უბანი) P/E-საიტში გადაინაცვლება (ანტიკოდონი P-საიტშია, აქცეპტორული ბოლო კი E-საიტში). GTP-ის ჰიდროლიზისა (EF-G-GTP → EF-G-GDP) და არაორგანული ფოსფორის დისოციაციის შემდეგ EF-G-ფაქტორი GDP-დაკავშირებულ ფორმაში გადადის და კონფორმაციის 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-ტრნმ აღმოჩნდება და კვლავ მოახდენს რიბოსომის მოძრაობის ბლოკირებას. ამრიგად, ტრანსლოკაციის პროცესში 30S-სუბერთეული 50S-სუბერთეულის მიმართ ორჯერ შემობრუნდება. ამ დროს 30S-სუბერთეულის მიმართ მრნმ-ის აუცილებელი გადაადგილება შესაძლებელია პირველი (ბრუნვითი როტაცია) ან მეორე (სუბერთეულების სეეული ურთიერთგანლაგების აღდგენა) კონფორმაციული ცვლილებების შედეგი იყოს ან ორივეს ერთად.

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

ამინომაქაური შედგენილობის მიხედვით ეუკარიოტული eEF1B და eEF2 ფაქტორები ძლიერ განსხვავდებიან მათი ბაქტერიული ანალოგებისგან - eEF1B (EF-Ts) და EF2 (EF-G). თუმცა, არსებული სტრუქტურული განსხვავებები მიუხედავად, ტრანსლაციის 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-კომპლექსში GDP-ის GTP-ით

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



სურ. ელონგაციის ფაქტორები და ტრანსლოკაციის ელონგაცია ეუკარიოტებში

ელონგაციის ეტაპები - ტრანსლოკაციის პროცესის ელონგაციის ეტაპი მეორე ამინოაცილ-ტრანზ-EF-Tu-GTP-სამშაგი კომპლექსის რიბოსომის A-უბანთან ურთიერთქმედებით იწყება (I ეტაპი-კოდონის შეცნობა).



სამშაგი კომპლექსის GTP-ის პიდროლიზისა და კომპლექსიდან EF-Tu-GDP-ის გამოთავისუფლების შემდეგ მაინიცირებული ფორმილმეთიონილ-ტრანზ-რის კარბოქსილის ჯგუფსა და A-უბანში განლაგებული ამინოაცილ-ტრანზ-რის NH₂-ჯგუფს შორის პირველი

პექტიდური ბმის წარმოქმნება (II ეტაპი-ტრანსპექტიდაცია). წარმოქმნილი დიპექტიდი საწყის ეტაპზე A-უბანში განლაგებულ ტრანზ-თან (დიპექტიდილ-ტრანზ) არის დაკავშირებული, P-უბანში კი დეაცილირებული მაინიცირებული ტრანზ რჩება. შემდეგ ეტაპზე დიპექტიდილ-ტრანზ A-უბნიდან P-უბანში, დეაცილირებული მაინიცირებული ტრანზ კი E-უბანში გადაინაცვლებს, მრნმ ტრანსლაციის მიმართულებით ერთი კოდონით გადაადგილდება (III ეტაპი-ტრანსლოკაცია). ტრანსლოკაციის ეტაპი ელონგაციის ფაქტორ-EF-G-ს მონაწილეობით მიმდინარეობს.

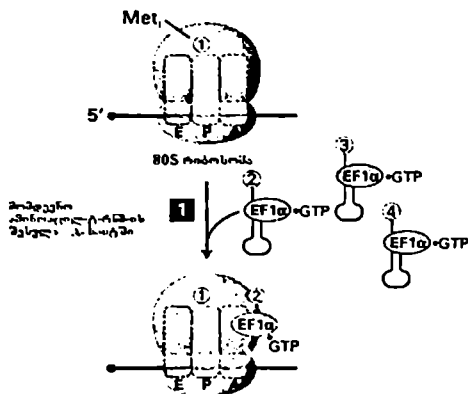


ტრანსლოკაციის ეტაპზე განხორციელებული გადაადგილებების შედეგად რიბოსომის P-უბანი დიპექტიდილ-ტრანზით იქნება დაკავებული, A-უბანში აღივსს მრნმ-ის მომდევნო კოდონი დაიკავებს, ამასთან A-უბანი თავისუფალდება და მომდევნო ამინოაცილ-ტრანზ-ის დაკავშირება შეუძლია. A-უბანში მომდევნო ამინოაცილ-ტრანზ-ის შესვლამდე E-უბანში განლაგებული დეაცილირებული მაინიცირებული ტრანზ კომპლექსიდან გამოსაღვსი უფლდება. აღწერილი ციკლი ტრანსლაციის ელონგაციის პროცესში მრავალჯერ მეორდება.

ტრანსლაციის კლასიკური მოდელის მიხედვით, რომელიც რიბოსომაზე ტრანზ-ის დაკავშირების სამი უბნის არსებობას ითვალისწინებს, ელონგაციის ნებისმიერ სტადიაზე რიბოსომასთან ტრანზ-ის მხოლოდ ორი მოდელეულა ურთიერთქმედებს ტრანსლოკაციამდე ტრანზ-ებით დაკავებულია რიბოსომის A- და P-უბნები, ტრანსლოკაციის შემდეგ კი P-და E-უბნები. რიბოსომის A- და E-უბნებს შორის ალოსტერული ურთიერთქმედება არსებობს, რაც ამ უბნების ტრანზ-ების ურთიერთქმედების უარყოფით კომპერატიულ ეფექტში გამოიხატება. აღნიშნულიდან გამომდინარე დროის მოცემულ მომენტში რიბოსომის მხოლოდ A- ან E-უბანი შეიძლება იყოს დაკავებული ტრანზ-ის მოდელეულით, ანუ ტრანზ-ები რიბოსომის A- და E-უბნებში ერთდროულად არასდროს არ არის განლაგებული.

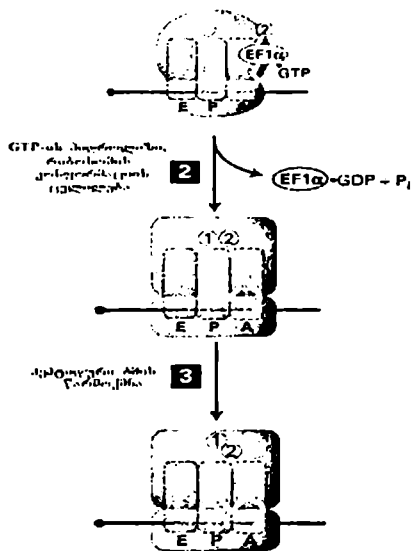
ჰიბრიდული მდგომარეობების მოდელი რიბოსომის ფუნქციურად აქტიური უბნების ალწერისას განხილული ტრანსლაციის კლასიკური მოდელის მიხედვით, რიბოსომის A-უბნიდან P-უბანში და P-უბნიდან E-უბანში გადაინაცვლებისას ტრანზ-ის მოდელეულა რიბოსომის ორივე სუბერთეულზე (დიდი და მცირე სუბერთეულები) ერთდროულად გადაადგილება.

ტრანსლაციის კლასიკური მოდელის ალტერნატიული ჰიბრიდული მდგომარეობების მოდელის (hybrid states model) მიხედვით კი ტრანზ-ის გადაადგილება 30S სუბერთეულის A- და P-უბნებს შორის და დიდი სუბერთეულის A-, P- და E-უბნებს შორის ერთმანეთისაგან დამოუკიდებლად ხდება. ამ მოდელის მიხედვით პექტიდილ-ტრანზ-რიბოსომულ კომპლექსში ამინოაცილ-ტრანზ სამმაგი კომპლექსის (EF-Tu-GTP-ტრანზ) სახით ხვდება და რიბოსომასთან თავდაპირველად ე.წ. A/T - ჰიბრიდულ მდგომარეობაში ურთიერთქმედებს. ასეთ ჰიბრიდულ მდგომარეობაში ტრანზ-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 ეუკარიოტებში ტრანსლაციის ელონგაციის ციკლის იგივე ეტაპების ამსახველი მასალა არის მოცემული)



სურ. ტრანსლაციის ელონგაცია
ეუკარიოტებში I ეტაპი
მაინიცირებული მეოთხილ-ტრანზ (1)
რიბოსომის P-უბანშია
განლაგებული. A-უბანში
თავისუფალია და მეორე ამინოაცილ-ტ-
რანზ-ის მისაღებად მზად არის. A-უბანში
განლაგებული ტრანზ-ის კოდონის
შესაბამისი ანტიკოდონის მქონე
ამინოაცილ-ტრანზ (2) EF1α-ელონგაციის
ფაქტორის GTP-დაკავშირებულ
ფორმასთან (EF1α-GTP) აა-ტრანზ-
EF1α-GTP-საშუაგ კომპლექსის
წარმოქმნის და რიბოსომას
თავდაპირველად A/T პიბრიდულ
მდგომარეობაში ეყაეშირდება.

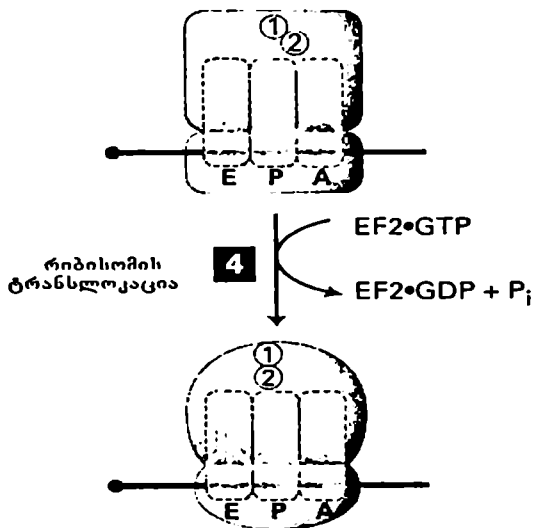
GTP-ის ჰიდროლიზის (GTP→GDP) შემდეგ კომპლექსიდან EF-Tu ფაქტორის გამოთავისუფლების შედეგად შესაძლებელი ხდება დიდი სუბერთეულის A-უბანში ამინოაცილ-ტრანზ-ის CCA-ბოლოს გადანაცვლება და ამინომეავენს შორის პეპტიდური ბმის წარმოქმნა. ამ გადანაცვლების შედეგად ყალიბდება A/A-მდგომარეობა (ამინოაცილ-ტრანზ A/T პიბრიდული მდგომარეობიდან A/A მდგომარეობაში გადადის), რომელიც კლასიკურ მოდელში A-უბანთან ამინოაცილ-ტრანზ-ის ურთიფერქმედების ექვიფალენტურია. ამ ეტაპზე ამინომეავენს შორის პეპტიდური ბმა ყალიბდება.



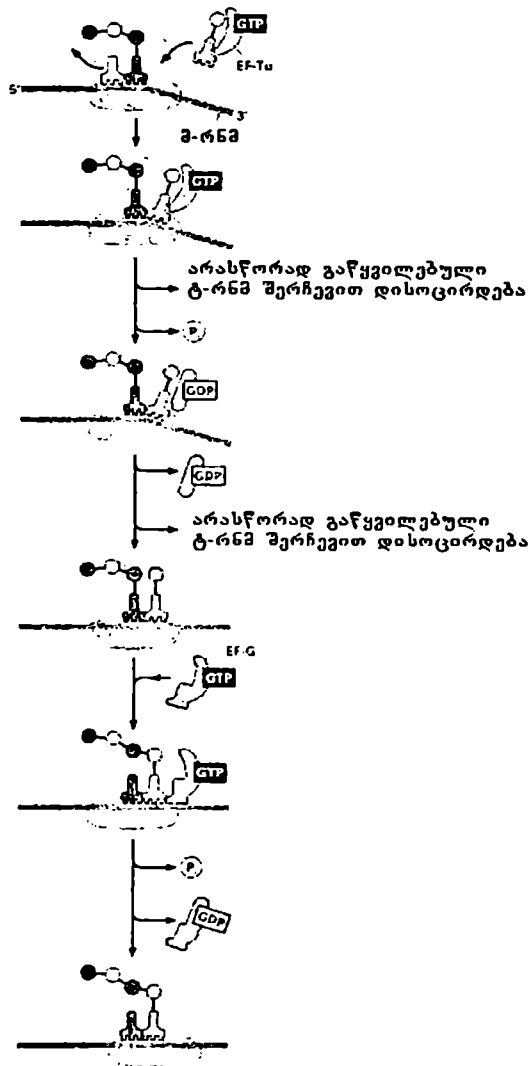
სურ. ტრანსლაციის ელონგაცია
ეუკარიოტებში II ეტაპი - სამსაგი
კომპლექსის შემადგენლობაში
შემაჯავლი GTP-ის ჰიდროლიზის
შედეგად წარმოქმნილი ელონგაციის
ფაქტორის GDP-დაკავშირებული
ფორმის ტოვებს რიბოსომას.
EF1α-GDP-არააქტიური კომპლექსის
გამოთავისუფლების შედეგად
რიბოსომაში კონფორმაციული
ცვლილებები ვითარდება და
ამინოაცილ-ტრანზ (2) A/T პიბრიდული
მდგომარეობიდან A/A
მდგომარეობაში გადადის. ამ დროს
მაინიცირებულ მეოთხილ-ტრანზ-ის
კარბოქსილის ჯგუფსა და მეორე
ამინომეავენს NH₂-ჯგუფს შორის
პეპტიდური ბმა წარმოიქმნება.
წარმოქმნილი დიპეპტიდი ამ ეტაპზე
A-უბანში განლაგებულ ტრანზ-თან
არის დაკავშირებული. P-უბანში
დეაკილირებული მაინიცირებული ტ-
რანზ-ია ღარსენული.

ჰეპტიდური ბმის წარმოქმნის შემდეგ, მზარდ პოლიპეტიდურ ჯაჭვთან დაკავშირებული ტ-რნმ-ის ბოლო დიდი სუბერთეულის P-უბანში, დეაცილირებული ტ-რნმ-ის აქცეპტორული ბოლო კი დიდი სუბერთეულის E-უბანში გადაანაცვლდება. აღნიშნული გადაანაცვლების 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 შეესაბამება ურთიერთქმედება.

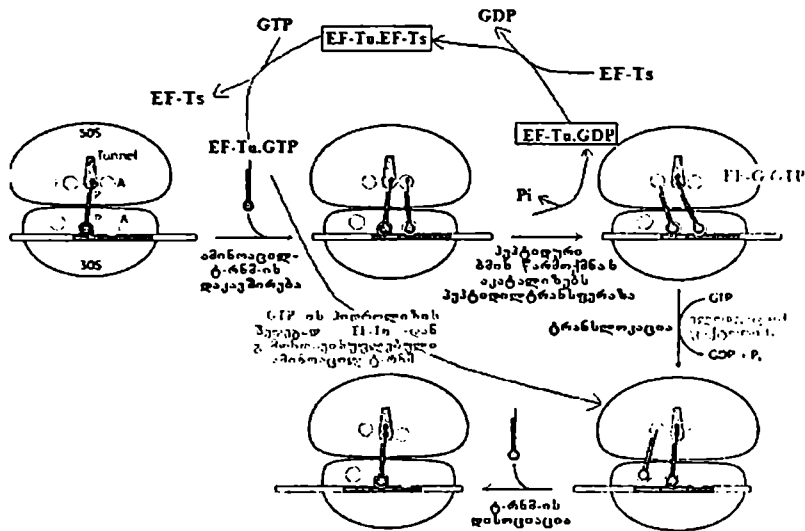


სურ. ტრანსლაციის ელონგაციის III ეტაპი-ტრანსლოკაცია - რიბოსომასთან კონტაქტი ელონგაციის ფაქტორის GTP-ს ხერხს აქცევს სუბელირებას ისევე, რაც სერაზული კონფორმაციული გარდაქმნისა და ფაქტორის GTP-დაკავშირებული ფორმიდან GDP-დაკავშირებულ ფორმად გადასვლის მიხედვით ხდება. აღნიშნული ცვლილებები A/P-პიბრიდულ მდგომარეობაში დაკავშირებულ პეპტიდილ-ტ-რნმ-ს P-საიტში დეაცილირებულ ტ-რნმ-ს E-საიტში გადაანაცვლებს და ტრანსლაციურ ციკლს ერთი კოდონით წინ წაწევს.

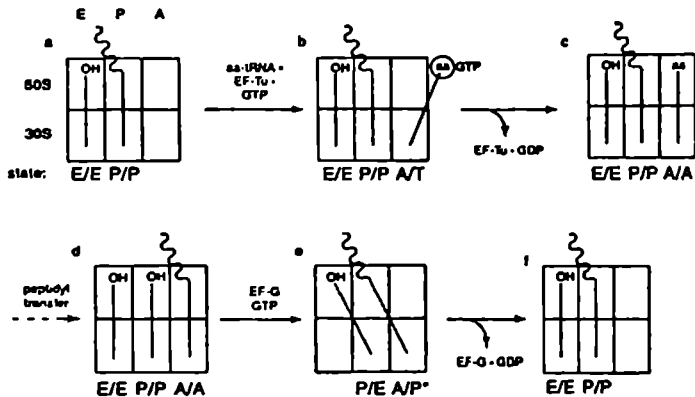


სურ. ტრანსლაციური ციკლის დეტალური სურათი (ელონგაცია). წარმოდგენილ დეტალურ სქემაზე ტრანსლაციის ისეთი სპეციფიკური მაჩასათებლებიც არის ნაჩვენები-რეგულირება ტრანსლაციურ ციკლში ელონგაციის ფაქტორების მონაწილეობა და რეგულაცია. რომლითაც ტრანსლაციის სიჩქარე არის გაუმჯობესებული. საწყის ეტაპზე EF-Tu - GTP ბინარულ კომპლექსთან მრავალჯერ დაკავშირებული ამინოაცილ ტ-რნმ-ის მოდერული სწრაფად, მცირე ხნით ეკავშირდება რიბოსომის მცირე

სუბერთოქელის A-საიჯში გაჩნდა გეგმული კიდრის. ამ ეტაპზე ტრანზიტის რიბოსომზე დაკავშირების A-საბრძოლელ საიჯს იკავებს. კიდრის-არქიკიდრის გაქყილება სარბიჯი EF-Tu-ის GTP-ის პიდრბილის მქანისხმს, პიდრბილის შერეგ-დ მდებრელ EF-Tu-GDP-რინარელ კომპლექსის ამინოაცილ-ტრანზიტის დაკავშირების უნარი არა აქვს, რის გამოც ის აა-ტრანზიტ-EF-Tu-GDP-სამზავი კომპლექსიდან გამორბავისუფლდება. ელარგაციის ფაქტორისგან გაბრვისუფლებელი ამინოაცილ-ტრანზიტ ახლა უმეგ რიბოსომის A-უბანში გადავა და ჯაჭვის ელარგაციის პროცესში სარბიჯება ამინოაცილ-ტრანზიტის დაკავშირებასა და კიდრის სინთეზის პროცესში მის სარბიჯის შორის არსებელი გარკვეული შერეგება კიდრის სინთეზის მქანისხმში პაუზას წარბოშობს. პაუზის დროს შერეგობით დაკავშირებული ამინოაცილ-ტრანზიტ კომპლექსიდან შერეგობით დიხორბდება. ამრეგად, წარბიქსილი პაუზა სრდის ტრანსლაციის სინთეზის მომდევნო ეტაპზე GTP-თან დაკავშირებული ელარგაციის ფაქტორი-EF-G (EF-G-GTP) შერდის რიბოსომში, შერეგობდება იქ A-საბრტის მახლოდელ უბანის დიდ სუბერთოქელზე და აქარბებს A/P და P/E-საბრძოლელი საბრტებლან ორი დაკავშირებული ტრანზიტის გადაადგილებას. რიბოსომისთან კონტაქტი EF-G-ფაქტორის GTP-ასურს აქტიუობის სტიმულირბებას იქვე, რაც EF-G-ში სერიოზული კონფორმაციული ცვლილებების გახიბარბებასა და ფაქტორის GTP-დაკავშირბული ფორმლან GDP-დაკავშირბულ ფორმზე (EF-G-GTP → EF-G-GDP) გადაბრვის მახეში ხეება. აღნიშნული ცვლილებები A/P-საბრძოლელ მდვომბრეობაში დაკავშირბულ ტრანზიტს P-საიჯში გადაბრბელებს და ტრანსლაციურ ციკლის ერთი კიდრისთან წინ წაქვეს. ტრანსლაციის ელარგაციის ყოველი ციკლის განბელობაში ტრანზიტს მოლეკულები რიბოსომის შერბით ზედიზეგნით ზუსტი ბრუბიით მობრბობით გადაადგილებბთან. ასეგარი გადაადგილების პროცესში ტრანზიტები დაკავშირბების სხედასხევა "საბრძოლელ" მდვომბრეობის მკარე დროით იკავებებს. ერთ შერბიგებაში ტრანზიტ დაკავშირბულია ერთდროულად A-საბრტთან მკარე სუბერთოქელზე და P-საბრტთან დიდ სუბერთოქელზე. სხევა შერბიგებაში ტრანზიტს იხეგ ერთდროულად მკარე სუბერთოქელის P-საბრტთან და დიდ სუბერთოქელის E-საბრტთან არის დაკავშირბული. თელთან, რიმ ერთი ციკლის განბელობაში ტრანზიტის მოლეკულის ექსი განსხევებული საბრტის დაკავება შერბიგობა: ინოციაციის საბრტი (ე.წ. A'-საბრძოლელი მდვომბრეობა), A-საბრტი, A/P-საბრძოლელი მდვომბრეობა, P-P-საბრტი, P/E-საბრძოლელი მდვომბრეობა და E-საბრტი. ფიქრობება, რიმ აღნიშნული მოხიბიბების (A/T → A/A → A/P → P/P → P/E → E) გაბელებლად ექვლა ტრანზიტს ლოკალიზაციის ავკილის ყოველი შერეგობისას, საყუბარი გრბელი ღერბის გარშემო ბრუნავს. ყოველი ბერბიბერი ბმის ფორმბრეობის ელარგაციის ორივე ფაქტორის - EF-Tu და EF-G-ს მოლეკულები კომპლექსიდან არააქტიური GDP-დაკავშირბული ფორმით (EF-Tu-GDP და EF-G-GDP) გამბრბავისუფლდება. ტრანსლაციურ ციკლში ამ ციკლების ხელახალი გამბრეგბიბობის კომპლექსში GDP-ის GTP-ით სარბელებება უნდა მახეგს.



სურ. ცილის სინთეზის ელონგაციის ციკლი: ამინოაცილ-ტრანზ-ის დაკავშირება, პეპტიდური ბმის წარმოქმნა და ტრანსლოკაცია. პეპტიდური ბმის წარმოქმნის შემდეგ EF-G-GTP ეომბლექსი 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-ტრანზ-ის პეპტიდილის წაშლით 50S სუბერთეულის P-უბანში გადადის და A/P სიბრტყეში მდგომარეობა ყოვნიბრუნდება, P-საიტში განლაგებული დეაქილირებული ტრანზ კი E/P სიბრტყეში მდგომარეობაში აღმოსნდება. შემდგომ ეტაპზე 30S სუბერთეული თავის ძველ პოზიციას ებრუნდება, ამ ეტაპის განხორციელება GTP-ის აუცილებელ პიდროლიზს მოითხოვს. 30S სუბერთეულის თავდაპირველ პოზიციას დაბრუნების შედეგად პეპტიდილ-ტრანზ P/P-საიტში, დეაქილირებული ტრანზ კი E-საიტში აღმოსნდება. აღწერილი გადაადგილებების პროცესში რიბოსომის A-საიტში ტრანზ-ის მომდევნო 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 ნაიყენებია A, P და E საიტების განლაგება. ევრტიკალური ხაზებით ტ-რნმ-ები არის აღნიშნული. მ-რნმ სურათზე ნაიყენები არ არის. ა) - P/P-საიტი პექტიდილ-ტ-რნმ-ით არის დაკავებული, დეაკილირებული 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 სამსაგი კომპლექსი რიბოსომაშიან ურთიერთქმედებს და A/T ჰიბრიდულ მდგომარეობას იკავებს; ც) - GTP-ის ჰიდროლიზისა და სამსაგი კომპლექსიდან EF-Tu-GDP-ის გამოთავისუფლების შემდეგ თავისუფალი აა-ტ-რნმ A/T სიბრიდული მდგომარეობიდან A/A-მდგომარეობაში გადადის ამ ეტაპზე პექტილური ბმა წარმოიქმნება; ძ) - პექტილური ბმის ფორმირების შემდეგ პექტიდილის ნაშთი A/A მდგომარეობაში განლაგებულ ტ-რნმ-ზე გადაინაცვლება, ამ გადაინაცვლების შედეგად პექტიდილ-ტ-რნმ A/A მდგომარეობაში აღმოჩნდება. P/P მდგომარეობაში კი დეაკილირებული ტ-რნმ დარჩება; E/E-მდგომარეობაში განლაგებული, ელონგაციის წინა ციკლიდან შემორჩენილი, დეაკილირებული ტ-რნმ რიბოსომიდან გამოთავისუფლდება; ე) - რიბოსომაშიან EF-G-GTP-ის დაკავშირება ბრუნვით როტაციას იწვევს 50S-სუბერთეულის მიმართ 30S-სუბერთეულის შემობრუნების შედეგად პექტიდილ-ტ-რნმ A/A-მდგომარეობიდან A/P-სიბრიდულ მდგომარეობაში. დეაკილირებული ტ-რნმ კი P/P-მდგომარეობიდან P/E-სიბრიდულ 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 ნეველ განლაგებას ებრუნება. 30S-სუბერთეულის მეორე ბრუნვითი მოძრაობის შედეგად A-უბანი თავისუფლდება, პექტიდილ-ტ-რნმ კვლავ P/P-საიტში. დეაკილირებული ტ-რნმ კი E/E მდგომარეობაში აღმოჩნდება. და რიბოსომა ელონგაციის ახალ ციკლში ჩაერთავება.

პიბრიდული მდგომარეობების მოდელის მიხედვით:

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

Displacement model-რიბოსომული პეპტიდილტრანსფერაზათი გაშუალებული ტრანსლოკაციის სტადიის ფიზიკური მეთოდებით შესწავლის საფუძველზე გამოთქმულია მოსაზრება, რომ პეპტიდილტრანსფერაზული რეაქციის მიმდინარეობისას რიბოსომის მიმართ პეპტიდილის ჯაჭვის მუდმივი მდგომარეობა უკავია, ტ-რნმ-ის მოღვეულები კი გადაადგილდება. პეპტიდილტრანსფერაზული რეაქციის აღნიშნული მოდელი "გადანაცვლების" მოდელის სახელწოდებით არის ცნობილი (displacement model). მას პიბრიდული მდგომარეობების მოდელთან ბევრი საერთო აქვს, თუმცა არსებობს განსხვავებაც - ამ მოდელის ("გადანაცვლების" მოდელი) მიხედვით ტრანსლოკაციის დროს მ-რნმ-ისა და ტ-რნმ-ის გადანაცვლება რიბოსომის მიმართ ერთდროულად, ერთად კი არ ხდება, არამედ ერთმანეთისგან დამოუკიდებლად - ტ-რნმ-ის გადანაცვლება მ-რნმ-ის გადაადგილებას წინ უსწრებს.

ტრანსლაციის სინქარის რეგულაცია - მზარდ პოლიპეპტიდურ ჯაჭვს ბაქტერიებში ტრანსლაციის ელონგაციის სინქარის შემიკრება შეუძლია, ბოლოსწინა ამინომჟავას ბუნება კი ძლიერ გავლენას ახდენს ტერმინაციაზე. ვარაუდობენ რომ, ამგვარი ეფექტი ტრანსლაციის ფაქტორებთან, მ-რნმ-თან ან უშუალოდ რიბოსომის არხთან (არხი რიბოსომაში, რომელშიც ტრანსლაციის პროცესში მზარდი პოლიპეპტიდური ჯაჭვი გადაადგილდება) მზარდი ჯაჭვის ურთიეროქმედეების შედეგი უნდა იყოს. საეუკარებში და E.coli-ს უჯრედებში ტრანსლაციის ელონგაციის სინქარე მკვეთრად მცირდება მ-რნმ-ში ეწ "იშვიათი" კოდონების (კოდონები, რომლებიც მართლაც ძალიან იშვიათად და მცირე რაოდენობით არიან წარმოდგენილი მ-რნმ-ში) არსებობის შემთხვევაში. ტრანსლაციის ინიციაციის საიტის მახლობლად ასეთი იშვიათი კოდონების გარკვეული რაოდენობით განლაგებისას შესაბამისი ათეულის ჩარჩოებით ინჟინერაციის ათეულის სინქარე მკვეთრად მცირდება. რიბოსომებში მ-რნმ-ის დეკოდირების სინქარეზე მზარდი ჯაჭვის ფილტინგის ბუნება და თვით ამინომჟავების სასიგნალო თანმიმდევრობებიც ახდენს გავლენას.

პოლიპეპტიდური ჯაჭვების ელონგაციის პროცესში მ-რნმ-ის ყველა უბანი ერთნაირი სინქარით არ ტრანსლირდება. ტრანსლაციის პროცესში რიბოსომები შესაძლოა შეყოვნდნენ უჯრედში მინორული რაოდენობით არსებული იზოაქცეპტორული ტ-რნმების შესაბამის მ-რნმ-ის კოდონებზე. ასეთ შემთხვევაში იზოაქცეპტორული ტ-რნმების უჯრედშიდა კონცენტრაცია მთლიანად ტრანსლაციის პროცესის მაღლიმიტირებული ფაქტორი ხდება. მ-რნმ-ის გასწვრივ რიბოსომების გადაადგილების სინქარეზე და შესაბამისად მთლიანად ტრანსლაციის პროცესის სინქარეზე გავლენას თვით მატრიცის სივრცითი სტრუქტურაც ახდენს.

ტრანსლაციის ტერმინაცია

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

მუტაციის შედეგად ტერმინირებადი კოდონი შესაძლებელია მრჩმ-ის კოდირებად უბანში ათულის წარსოს შიგნით აღმოჩნდეს; მაგ: ტრიფოფანის კოდონში (UGG) G-ის A-ით შეცვლის შემთხვევაში UAG ან UGA კოდონები წარმოიქმნება. გლუტამინის კოდონებში (CAA : CAG) C-ის U-ით შეცვლისას UAA ან UAG მიიღება. ასეთ მუტაციებს "უასრო" 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. ყვინქვორი კოდონის სტოპ-კოდონით შეცვლის გზით ნონსენს-მუტაციები ტრანსლაციის ნაადრევ ტერმინაციას იწვევენ.

სხვა მუტაციას (სუპრესორული მუტაცია), რომელიც რომელიმე ტრჩმ-ის ანტიკოდონის იმგვარად შეცვლას, 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.

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

უჯრულები არ შეიცავენ ტერმინალური, ანუ სტოპ-კოდონების კომპლემენტური ანტიკოდონის მქონე ტრჩმ-ებს, რაც თავის მხრივ გამორიცხავს სპეციალური, კოდონ-ტერმინატორის შეცნობის უნარის მქონე, ტრჩმ-ის მონაწილეობით მიმდინარე ტერმინაციის მექანიზმის არსებობას. აქედან გამომდინარე, რასოსომის A-საიტში რომელიმე (UAG, UAA ან UGA) ტერმინირებადი კოდონის მოხვედრის შემდეგ ვერცერთი ამინოაქტივ კოდონი ვეღარ მოხვდება აქცეპტორულ უბანში. სპაიციროდ 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 ერთივხვან ტრანსლაციის პროცესში და ტერმინაციის რეაქციების განხორციელებას უსრუნებელიყვენ. რიბოსომის A-უბანში განლაგებულ ტერმინირებად კოდონთან გამოთავისუფლების ფაქტორის დაკავშირება ააქტიურებს

პექტიდილტრანსფერაზას და ცვლის მის სპეციფიურობას. შედეგად ფერმენტი P-უბანში განლაგებული პექტიდილ-ტრანზის ეთერული ბმის პიდროლიზის შემდეგ გააქტიურებულ პექტიდილტრანსფერაზას წყლის ურთიერთქმედებას აკატალიზებს.

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

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

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

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

- უკავშირდება რიბოსომის A-უბანს;
- ურთიეროქმედებს P-უბანში განლაგებულ პექტიდილ-ტრანზთან;
- გაუფრას ახდენს პექტიდილტრანსფერაზას აქტიუობასე.

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

რიბოსომაში გამოთავისუფლების (RF-release factor) ფაქტორები ტრანსლაციური კომპლექსის შემადგენელ კომპონენტებად დისოცირებას უსრუწეწყოფენ. აღნიშნული კომპონენტები შემდგომში ცილის სინთეზის ახალ ციკლში ერთეობიან.

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 გამოწერული იქნა კიდევ ერთი ბაქტერიული ცილოვანი ფაქტორის RF3 სტრუქტურა - იგი ე.წ. G-ცილების კლასს განეკუთვნება 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 წამოშორებასაც უსრუწეწყოფს. RF4-ის მონაწილეობით განხორციელებული აღნიშნული გადაადგილებები კომპლექსიდან რიბოსომის სრულ გამოთავისუფლებას და

(ინიციატივის ან რეინიციატივის შედეგად) ტრანსლაციის ახალ ციკლში ჩართვას უწყობს ხელს.

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

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ეუკარიოტული eRF1 - ფაქტორი საივე 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 გამოთავისუფლების ცილოვანი ფაქტორის დაკავშირება ცილის პეპტიდილ-ტრანსფერაზას კონფორმაციას, რის შედეგად ფერმენტის აქტიუობა ისე იცვლება, რომ ის პეპტიდილ-ტ-რნმ-თან ამინოაცილ-ტ-რნმ-ის ამინოგუჯუყის ნაკველად წყლის მოლეკულის ურთიერთქმედებას აკატალიზებს. ორივე შემთხვევაში:

1. პეპტიდილის ნაშთის გადატანა ამინოგუჯუყე და

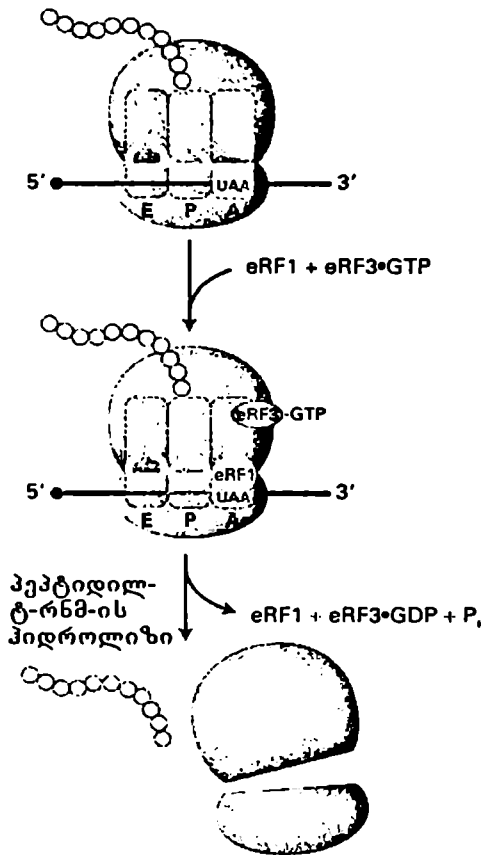
2. პეპტიდილის ნაშთის გადატანა წყალზე

რეაქციის კატალიზის რიბოსომის პეპტიდილ ტრანსფერაზული ცენტრი ანუ იგივე პეპტიდილ-ტრანსფერაზა განახორციელებს.

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

eRF1-ფაქტორი წლების მანძილზე ეუკარიოტების ტრანსლაციის ტერმინაციაში მონაწილე გამოსავისწყლების 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. საეარაულოდ, ეუკარიოტული ტერმინაციის ფაქტორები უჯრედში eRF1/eRF3 კომპლექსის სახით არის წარმოდგენილი - eRF1 სტოპ-კოდონებს შეიცნობს და პეპტიდილ-ტ-რნმ-ის ჰიდროლიზში 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-დამაკავშირებელი 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 ოსიზაგი კომპლექსის შემადგენლობაში შეუძლია. აღნიშნული კომპლექსის შემადგენლობაში eRF3-GTP-ის eRF3-GDP-ად გარდაქმნის შედეგად eRF3-ფაქტორი ტრანსლაციური კომპლექსიდან რიბოსომის გამოსავისწყლების ენერგეტიკულ უზრუნველყოფას და კომპლექსის შემადგენელი სხვა კომპონენტების (eRF1, დეაცილირებული ტ-რნმ) ტრანსლაციას ან დისოციაციას განახორციელებს.

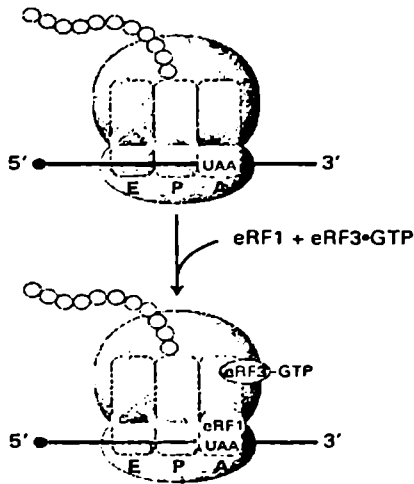
eRF1/eRF3 კომპლექსი მაღალი იონური ძალის პირობებშიც კი საკმაოდ სტაბილურია. ორი ფაქტორის დაკავშირება და eRF1/eRF3 კომპლექსის წარმოქმნა eRF1 კომპონენტის კონფორმაციულ ცვლილებებს იწვევს, არ არის გამორიცხული, რომ კონფორმაციული ცვლილებები ორივე ფაქტორში ერთდროულადაც განხორციელდეს. ეუკარიოტების ტრანსლაციის ტერმინაციის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



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

1. ტერმინირებადი კოდონის შეცნობა
2. პეპტიდილ-ტ-რნმ-ის პიდროლიზი
3. რიბოსომიდან ლიგანდების ევაკუაცია

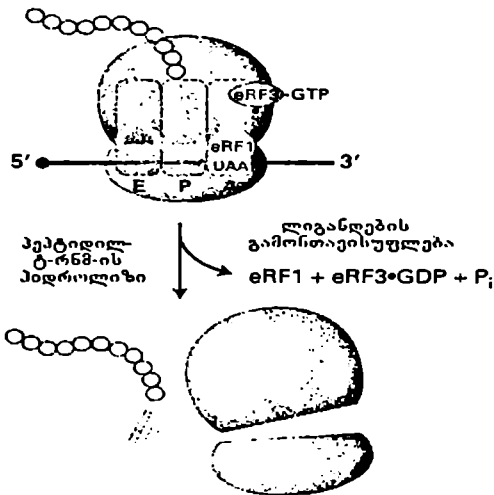
1. ტერმინაციის ცილოვანი ფაქტორის მიერ ტერმინირებადი კოდონის 'შეცნობა' (მას შემდეგ რაც სტოპ-კოდონი რიბოსომის A-უბანში აღმოჩნდება) ტრანსლაციის ტერმინაციის პირველი ეტაპია. შეცნობა სტოპ-კოდონთან ტერმინაციის ფაქტორის დაკავშირებით დასრულდება. ამ ეტაპზე პროცესში 30S სუბერთეულზე განლაგებული ტერმინირებადი კოდონი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



სურ. ტრანსლაციის ტერმინაციის 1 ეტაპი ეუკარიოტებში

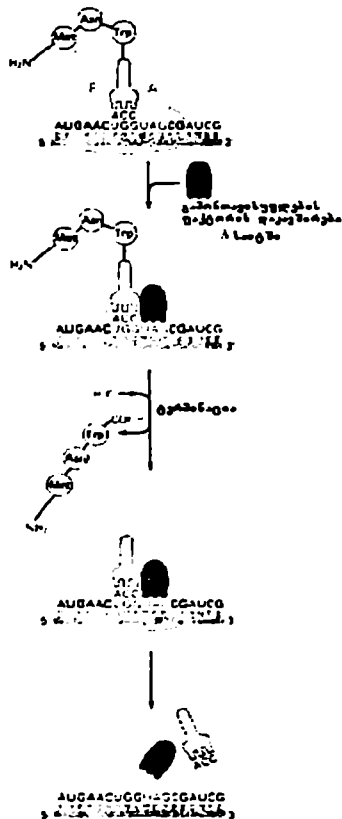
2. ტრანსლაციის ტერმინაციის შემდგომ ეტაპზე (პეპტიდილ-ტრანზ-ის პიდროლიზი) რიბოსომის P-უბანში განლაგებული პეპტიდილ-ტრანზ-ის რთული ეთერული ბმის პიდროლიზი ხდება (ტრანზ-თან პეპტიდილის ნაშთის დაშლა). პიდროლიზის 50S სუბერთეულის პეპტიდილტრანსფერაზული ცენტრი (პეპტიდილტრანსფერაზის უბანი) განახორციელებს. ტერმინაციის პირველ ეტაპზე სტოპ-კოდონთან ტერმინაციის ფაქტორის დაკავშირება და ამედროულად იგივე ფაქტორის რიბოსომის ფაქტორდაშლაკავშირებულ უბანთან ურთიერთქმედება. ცვლის პეპტიდილტრანსფერაზული 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 დეაკილირებული 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 სწრაფეს და კომპლექსიდან მის გამოთავისუფლებას უწყობს ხელს. არსებობს მონაცემები, რომლის მიხედვითაც P-უბანში განლაგებული დეაკილირებული ტრანზ-ის რიბოსომიდან ევაკუაცია სპეციალური ცილოვანი ფაქტორის (HLR-heat labile releasing factor) მონაწილეობით მიმდინარეობს.

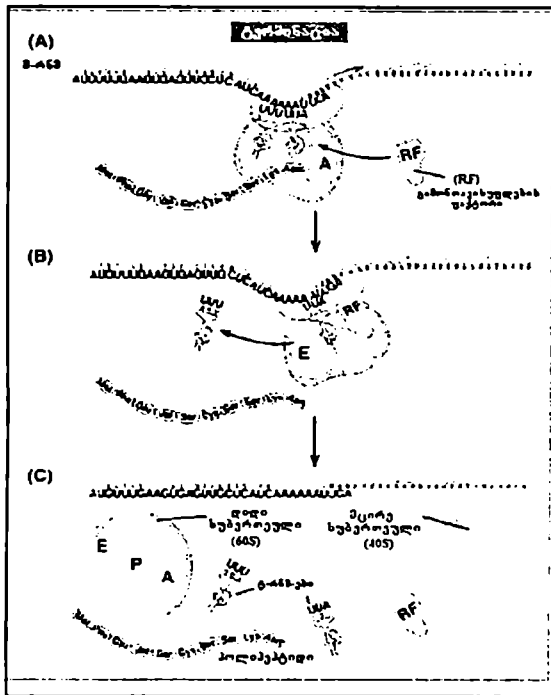


სურ. ტრანსლაციის ტერმინაციის II და III ეტაპები ეუკარიოტებში

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 მკიერე 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 ნაჩვენებია არ არის) მოქმედების შედეგად რიბოსომა სუბერთეულებად დისოცირდება.



ტერმინაციის ეფექტურობა უკარითებში ტრანსლაციის ტერმინაციის ეფექტურობაზე გავლენას ორი გარემოება ახდენს:

1. ტერმინირებადი კოდონების მიმდებარე ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობები
2. მისარდი პოლიპეტიდური 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 საგანობლად 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 'შემოქმედებს' აღნიშნულ პროცესზე.

სტოპ-კოდონის წინ განლაგებული ნუკლეოტიდების გავლენა ტერმინაციის ეფექტურობაზე E.coli-ის მაგალითზე იქნა ნაჩვენები. დადგენილია, რომ სულ მცირე ბოლო ორი ამინომჟეა (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 მაკოდირებული კოდონების საკმაოდ მაღალი სიხშირით განლაგების ფაქტმა, წარმოშვა მოსაზრება, რომლის მიხედვით ტერმინაციის პროცესს მზარდი პოლიმეტიდის C-ბოლოზე განლაგებული ამინომჟავების ბუნებაზე დამოკიდებული ხასიათი აქვს. ფიქრობენ, რომ რიბოსომის P-უბანში განლაგებული კეპტიდილ-ტრანზ (ან თვითონ ამინომჟავა C-ბოლო) ტერმინაციის ეტაპზე A-უბანში განლაგებული RF- ფაქტორების ფიქტიციონირებაში 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 მომტანი და ხშირად სიცოცხლისუნარიანობასაც ახდენს გაელენას. შეცდომა ტერმინაციის ეტაპზე ორი სახის შეიძლება იყოს:

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

საში ტერმინირებადი კოდონიდან ახრიან კოდონად რიბოსომა ყველაზე ხშირად UGA-ს ათთელის. ამის მიზეზი UGA-ს კომპლემენტურ ტრიპლეტთან ტრიფოფანილ-ტრანზ-მთ ანტიკოდონის მსგავსება უნდა იყოს, რის გამოც UGA ხშირად ტრიფოფანილ-ტრანზ-მთ შეიცნობა.

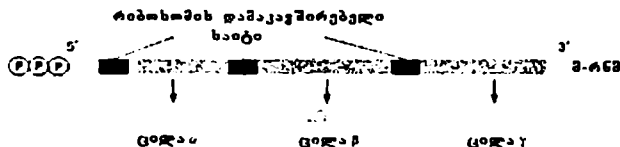
2. ამინომჟავას მაკოდირებული, ანუ ახრიანი კოდონი ტერმინირებად კოდონად ათთლება ასეთ შემთხვევაში ტრანსლაციის ნაადრევი ტერმინაცია განხორციელდება, რაც თავის მხრივ არასრული პოლიმეტიდის სინთეზს გამოიწვევს.

ტრანსლაციის რეინიციაცია ეწოდება პროცესს, რომლის დროსაც ცილის სინთეზის დასრულების შემდეგ რიბოსომა, ტრანზ-დან წინასწარი ჩამოშორების გარეშე, ხელახლა ერთვება 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 სოფადად პროკარიოტებისათვის რეინიციაციის მნიშვნელოვანი როლი მათი ტრანზ-მთის პოლიციტრონიულობით არის განპირობებული. როგორც ცნობილია, ბაქტერიული ტრანზ-მთის დიდი უმრავლესობა პოლიციტრონულია, შესაბამისად ასეთ ტრანზ-მთზე ერთი ცისტრონის ტერმინირებადი კოდონიდან ოდნავ მოშორებით მიეწერება ცისტრონის მაინიცირებელი კოდონი არის განლაგებული. პოლიციტრონულ მატრიცაში გაერთიანებული რამდენიმე ცისტრონის (ლია ათედის ჩარჩო) 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 მაინიცირებელი კოდონის შეცნობის სიზუსტეს განსაზღვრავს, რეინიციაციის კომპლექსის შემაღეწლობაში 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 საკმარის 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 ტრანსლაციას აინიცირებენ რიბოსომის დაკავშირების საიტში (შაინ-დალგარნოს თანმიმდევრობა), რომელიც მ-რნმ-ის მოლეკულის მთელ სიგრძეზე, ნებისმიერ ადგილას შეიძლება იყოს განლაგებული. რიბოსომების აღრიხველი 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 მ-რნმ-ების რიბოსომასთან დაკავშირებას ან A-უბანში ფორმილმეთიონინ-ტ-რნმ-ის მოხვედრას უშლიან ხელს. ასევე ყველა ეტაპზე მონაწილეობს GTP, რომელიც დეფოსფორილირდება - GTP → GDP. ამასთან GTP-ის პიდროლიზი სიგნალის ფუნქციას ასრულებს, ეს არის სიგნალი ტრანსლაციის მოცემული ეტაპის დასრულების შესახებ.

GTP-აზური აქტივობის მქონე G-ცილები ბაქტერიული ცილის სინთეზის პროცესის ოთხივე ძირითად ეტაპში არიან წართული. 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 პიდროლიზი მაშინ ხდება, როდესაც ფაქტორები რიბოსომის GTP-ასურ ცენტრთან კონტაქტში იმყოფებიან.

1. IF2-GTP - რიბოსომის 30S სუბერთეულთან მაინიცირებული ფორმილმეთიონილ-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-ასურ აქტივობას კორექციის პროცესში კოლარის შეცნობის სიზუსტის გასაზრდელად იყენებენ (recognition by proofreading).
3. EF-G-ფაქტორი პეპტიდო-ტრნმ-ის რიბოსომის A-საიტიდან P-საიტში და დეაქტივირებული ტრნმ-ის P-საიტთან E-საიტში ტრანსლოკაციას აკატალიზებს.
4. ცილის სინთეზის ტერმინაციის ეტაპზე, ჯერ RF1 ან RF2- ფაქტორი P-საიტში განლაგებულ ტრნმ-ზე ბმული პეპტიდის გამოთავისუფლებას აინდექტირებს, შემდეგ კი RF3 ფაქტორი ტრნმ-ის GTP-დამოკიდებულ რეციკლიზაციას განახორციელებს. საბოლოოდ რიბოსომის რეციკლიზაციას EF-G და რიბოსომის რეციკლიზაციის ფაქტორი RRF-აკატალიზებს. EF-G-GTP-თან დაკავშირების შედეგად RRF-ფაქტორი E-საიტში გადაადგილდება და იქ ღარსნილ ტრნმ-ს გამოთავისუფლებს. აღწერილი ცვლილებები რიბოსომთან დაკავშირებული ტრნმ-ის უბნის მიმართ 16S ტრნმ-სამრადის პოზიციის შეცვლას, მის წინაცვლებას და შესაბამისად ტრნმ-ის გამოთავისუფლებასა და სუბერთეულების დისოციაციას იწვევს.

ამინოაცილ ტრნმ სინთეზაზა (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.

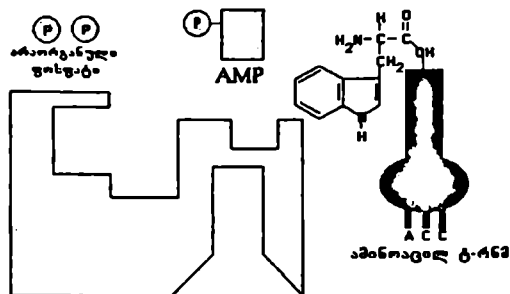
რეკოგნიცია თავის მხრივ, ორ ეტაპს მოიცავს:

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

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

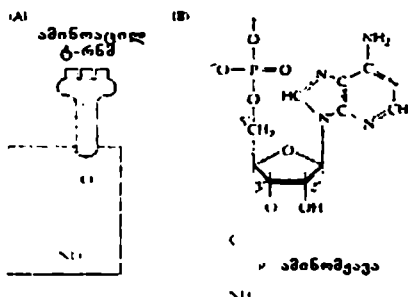
ტრნმ-თან ამინომჟავას დაკავშირება ატფ-ის ენერგიის გამოყენებით ხდება. აქედან გამომდინარე, თითოეულ კოლასას შეცნობის უნარის მქონე სამი აქტიური ცენტრი აქვს:

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



სურ. ამინოცილირება. სურათზე ნახევრებია ტ-რნმ-ის აქტივაციური ბოლოსთან კრიოკრიოქანის დაკავშირება.

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

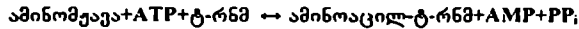


სურ. ტ-რნმ-თან ამინომეცავს დაკავშირება. ამინომეცავს კარბოქსილის ჯგუფი რიბოზასთან ეთერულ ბმის წარმოქმნის. ვინაიდან აღნიშნული ბმის იდენტურობა თავისივე ენერგიის ძალიან მოწყობიან ცვლასთან არის

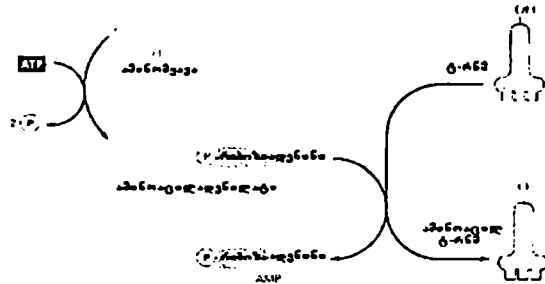
დაკავშირებული. პროცესში მონაწილე ამინომეცავი აქტივირდება (A)-ს სტრუქტურის სტეპერული სურათით ამინომეცავი ტ-რნმ-ის 3'-ბოლოს ნუკლეოტიდთან არის დაკავშირებული (B) - ნახევრებია (A) სურათზე ჩანს რომ განთავსებული უბნის სტრუქტურა.

არსებობს ფერმენტების (ინაიუტაზები) ორი ძირითადი კლასი: ერთი კლასის ფერმენტები ამინომეცავს პირდაპირ რიბოზას 3'-OH ჯგუფთან აკავშირებენ მეორე კლასის ინაიუტაზები პირველ კტაზე ამინომეცავს რიბოზას 2'-OH ჯგუფთან დაკავშირებას უზრუნველყოფენ. მომდევნო კტაზე კი ტრანსფეროციკლიზაციის რეაქცია ამინომეცავს 2'-დან 3'-მდგომარეობაში გადააანაცვლებს.

ამინომეავას გააქტიურებისა და გადატანის ეტაპების ზოგადი რეაქცია აიწერება განტოლებით:

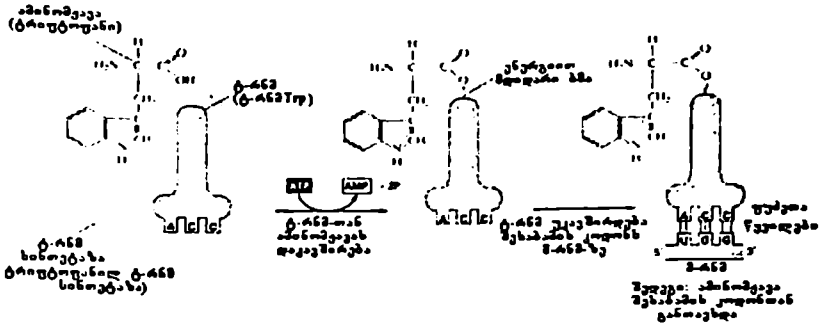


აღნიშნული გარდაქმნების ჯამური რეაქცია ეგზოთერმულია და პიროფოსფატის პიროფოსფატის ენერგიის ხარჯზე მიმდინარეობს. ამ დროს ამინოაცილ ტ-რნმ-ის სინთეზს ენერგიით მდიდარი ორი ფოსფატური ბმის ენერგია ხმარდება. ამინომეავას და ტ-რნმ-ის დაკავშირებისას წარმოქმნილი მაღალენერგეტიკული ეოერული ბმის ენერგია სინთეზირებად პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში მომღვენო ამინომეავას (და არა ამ კონკრეტული ამინომეავას) ნასართოვად დაიხარჯება.



სერ. ამინომეავას გააქტივება. სურათზე ჩანეუება ორ სტადიად მიმდინარე პროცესი, რომლის დროსაც ცილის სინთეზში მონაწილეობის მისაღებად ამინომეავას გააქტივება ხდება. პროცესი ეფერმენტ ამინოაცილ-ტ-რნმ სინთეტაზის მონაწილეობით მიმდინარეობს. აღსანიშნავია, რომ მაღალენერგეტიკული ბმით შესაბამის ტ-რნმ-ის მოლეკულასთან ეოეული ამინომეავას დაკავშირება ATP-ის პიდროლიზის ენერგიის ხარჯზე ხორციელდება. აქტივაციის პირველ ეტაპზე ამინომეავას კარბოქსილის ჯგუფს უკავშირდება AMP რეაქციის შუალედური პროდუქტის - ამინოაცილადენილარტის წარმოქმნით. AMP-ის დაკავშირების წყეულებრივ არამოშკებოანი რეაქციის გამოდრავებული ძალაა ATP-ის მოლეკულის პიდროლიზი. შემდგომ ეტაპზე ამინომეავა ეოერული ბმით უკავშირდება ტ-რნმ-ს და რეაქციის საბოლოო პროდუქტი - ამინოაცილ-ტ-რნმ-ის მოლეკულა მიიღება.

გენეტიკური კოდის ტრანსლირება (ლრეკონიცია; 2.პოლიპეპტიდური ჯაჭვის სინთეზი რიბოსომაზე) ორი ადაპტორული მექანიზმის თანმიმდევრული მოქმედებით ხორციელდება. პირველი ადაპტორი ამინოაცილ-ტ-რნმ სინთეტაზაა, რომელიც ცალკეულ ამინომეავას შესაბამის ტ-რნმ-თან აკავშირებს; მეორე ადაპტორი თეიოთან ტ-რნმ-ის მოლეკულაა, რომლის ანტიკოდონი მ-რნმ-ის შესაფერის კოდონთან ფუქსთა წყვილებს წარმოქმნის. აღწერილი ორი ეტაპიდან ნებისმიერზე დაშვებული შეცდომა პოლიპეპტიდურ ჯაჭვში ამინომეავას შეცდომით ნართვის მიზეზი ხდება.



სურ. გენეტიკური კოდის ტრანსლირება - ამინოაცილირება და ტ-რნ-ის ანტიკოდონის დაკავშირება მ-რნ-ის შესაბამის კოლონთან. მიზღვრებით განხორციელებული ორი ადაპტორის მოქმედება სურათზე ამინომავა ტრაფტოფანის (Trp) გადარჩევისა და მ-რნ-ის შესაბამის კოლონთან - UGG მიხედვით დაკავშირების მექანიზმზე ჩაყენებულია.

კოდონი/ანტიკოდონი ურთიერთქმედებისა და ამინოაცილირების აღწერილი მექანიზმის შესწავლით მალევე სინთეტის მიუხედავად, შეცდომის დაშვება შესაძლებელია ორივე ეტაპზე:

1. ამინომავების გადარჩევისა და გააქტიურების ეტაპზე. შეცდომა გაცილებით ხშირია მსგავსი სტრუქტურის მქონე ამინომავების გააქტიურების შემთხვევაში;
2. ტ-რნ-ის ანტიკოდონსა და მ-რნ-ის კოდონს შორის ფუძეთა წყვილების წარმოქმნის ეტაპზე;

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

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

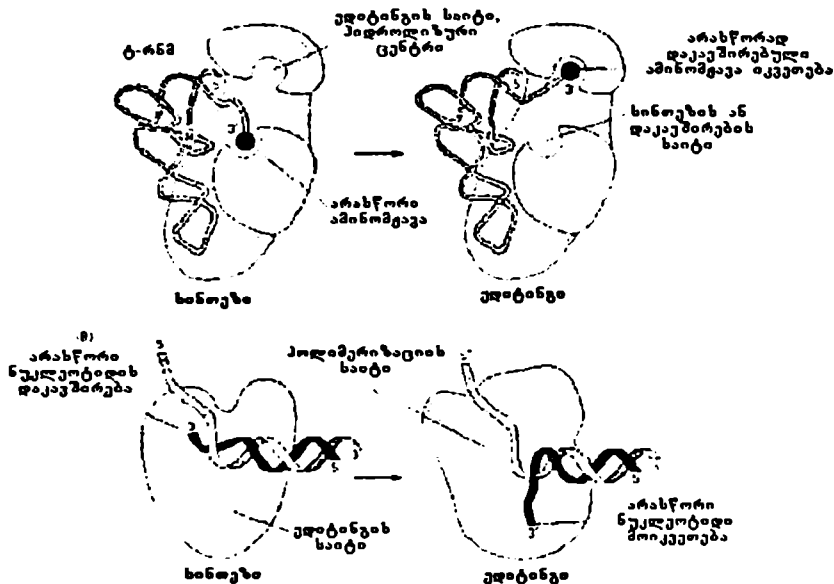
ჰიდროლიზური კორექციის მექანიზმის მიხედვით ფერმენტს ამინოაცილ ტ-რნ-ის სინთეტას - ორი აქტიური ცენტრი აქვს:

1. დაკავშირების ცენტრი და
2. ჰიდროლიზური ცენტრი.

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

1- არასპეციფიკურ, შეცდომით დაკავშირებულ ამინომავას ნაშთს ფერმენტის ამინომავას 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 პიდროლიზურ ცენტრში აღმოჩნდება. პიდროლიზურ ცენტრში ამინოაცილ ტ-რნმ-ის მოხვედრისას სწრაფად ხდება პიდროლიზი და ამინომჟავას ნაშთი ტ-რნმ-დან მოიხლიჩება.



სურ. პიდროლიზური კორექცია - ედიტირგი. (A) დაკავშირებაში დაშვებულ საკუთარ შეცდომას ტ-რნმ სინთეზაზე ასწორებს შეცდომით დაკავშირებული ამინომჟავას პიდროლიზური რედაქტირების (კორექციის) მექანიზმის საშუალებით. ფერმენტის ორი აქტიური ცენტრი აქვს. I-დაკავშირების ცენტრი (კერტრი და პიდროლიზური ცენტრი). არასწორად დაკავშირებული ამინომჟავას (არასპეციფიური ამინოაცილის ნაშთი) ფერმენტის პიდროლიზური ცენტრის მიმართ გაცილებით მაღალი სწრაფეა აქვს. ედიტრ დაკავშირების ცენტრის მიმართ სწრაფად დაკავშირებული ამინომჟავა კი პირიქით. დაკავშირების ცენტრის მიმართ მაღალი სწრაფეით ხასიათდება და პიდროლიზური უბნიდან განიხილება. (B) გარკვეული მსგავსება აღინიშნება დნს-პოლიმერაზით განხორციელებული შეცდომის კორექციის პროცესთან, მიუხედავად იმისა, რომ რეგულიაციის დროს ამოკვეთის პროცესი მატრიცასთან ნუკლეოტიდის შეცდომით გაქცეულებაზე არის მკაცრად დამოკიდებული, ორივე შემთხვევაში კორექცია "არასწორი" პროდუქტის პიდროლიზის გზით ხორციელდება.

ქიმიური კორექციის მექანიზმი პიდროლიზური კორექციის მექანიზმის ალტერნატიული კორექციის ე.წ. ქიმიური მექანიზმი. ქიმიური კორექცია ფერმენტზე სპეციალური პიდროლიზური ცენტრის არსებობას არ ითვალისწინებს. კორექციის აღნიშნული მექანიზმი ემყარება იმით, რომ არასასურველი, არასწორი მუდგედური

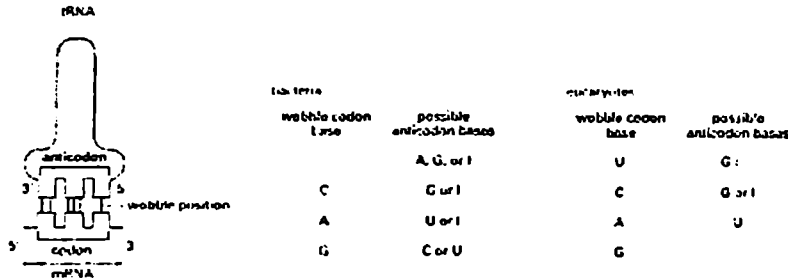
პროლუქტის (ამინოაცილადენილატი) ხსნარში დიფუნდირებისა და იქ მიდროლიზის შესახებ. ამინოაცილადენების რეაქციის შუალედური პროდუქტი - ამინოაცილადენილატი - წყალხსნარებში საუბოლოდ არამდგრადია და დიდი სიჩქარით მიდროლიზდება. ამასთან არასწორი პროლუქტისთვის დისოციაციის კონსტანტა გაცილებით მაღალია, ვიდრე ამინოაცილ ტრნმ-ის წარმოქმნის სიჩქარის კონსტანტა. სწორი შუალედური პროლუქტისთვის კი პირიქით, დისოციაციის კონსტანტა ამინოაცილ ტრნმ-ის წარმოქმნის სიჩქარის კონსტანტაზე დაბალია. აღნიშნულიდან გამომდინარე სწორად სინთეზირებული ამინოაცილადენილატი შემდგომ ეტაპზე სატრანსპორტო რნმ-თან ამინოაცილ-ტრნმ-ის წარმოქმნით ურთიერთქმედებს. "არასწორი" ამინოაცილადენილატი კი ხსნარში დაფუნდირებს და მიდროლიზდება.

კოდონ/ანტიკოდონი ურთიერთქმედების კორექციის მექანიზმი ტრანსლაციის პროცესის მაღალი სიზუსტით წარმართვისათვის კოდონ/ანტიკოდონი ურთიერთქმედების სტაბილურობა არასკმარისი პირობაა, მით უმეტეს, რომ შეცდომის დაშვება ამინოაცილ-ტრნმ-ის მიერ ტრნმ-ის კოდონის შეცნობის დროსაც შესაძლებელია, ამ დროს ტრნმ-თან ამინოაცილ-ტრნმ-ის არასწორი დაკავშირება და არასწორი კოდონ/ანტიკოდონი ურთიერთქმედების ჩამოყალიბება ხდება. ცნობილია, რომ ტრანსლაციის ელონგაციის პროცესში ამინოაცილ-ტრნმ რიბოსომის A უბანში EF-Tu-GTP-თან კომპლექსის სახით ხელდება. მომდევნო ეტაპზე GTP-ის გარდაქმნა GDP-ად კოდონ/ანტიკოდონი დაკავშირების სიგნალს იძლევა, მაგრამ P-უბანში მყოფ პეპტიდსა და A-უბანში განლაგებულ ამინომაჟვას შორის პეპტიდური ბმის წარმოქმნა და ტრანსლოკაცია არ განხორციელდება მანამ, სანამ ელონგაციის ფაქტორის არააქტიური ფორმა - EF-Tu-GDP არ დატოვებს რიბოსომას. ე.ი. რიბოსომაში ამინოაცილ ტრნმ-ის მოხვედრასა და პეპტიდური ბმის წარმოქმნას შორის გარკვეული პაუზა ჩნდება. ვინაიდან არასწორი დაკავშირების შემთხვევაში კოდონ/ანტიკოდონი ურთიერთქმედება გაცილებით სუსტია (წარმოიქმნება ნაკლები წყალბადური ბმა) ვიდრე სწორი დაკავშირების შემთხვევაში. ასეთი შეუთანხმების არსებობა არასწორად დაკავშირებულ ამინოაცილ ტრნმ-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, ვიდრე არასწორი შეცნობის შემთხვევაში და ამინოაცილ ტრნმ-ის დაკავშირებასა და ელონგაციას შორის წარმოქმნილი პაუზა არ არის საკმარისი დრო ამ კავშირის გაწყვეტისათვის. შედეგად - სწორად დაკავშირებული ამინოაცილ ტრნმ, ელონგაციის ფაქტორის ჩამოშორების შემდეგ, თავის ამინომაჟვას პოლიპეპტიდის მხარდ ჯაჭვში ჩართავს.

ამას გარდა ცნობილია, რომ თეთონ რიბოსომებიც აქტიურად მონაწილეობენ ტრნმ-ის მოდულაციების მიერ ტრნმ-ის შესაბამისი კოდონის შეცნობაში და რამდენიმე ხარისხით მაღლა სწევს ამ მექანიზმის ფუნქციონირების სიზუსტეს. აღნიშნული ეფექტი განპირობებულია შესაბამისი ამინოაცილირებული ტრნმ-ის ამორწყვისას მომქმედი კორექციის სპეციალური, GTP-ის EF-Tu-დამოკიდებულ მიდროლიზთან დაკავშირებული, მექანიზმების არსებობით. ექსპერიმენტული გზით დადგენილია, რომ A - უბანში სწორი ტრნმ-ის მოხვედრის შემთხვევაში რიბოსომაში 10000-ჯერ უფრო სწრაფად ახდენენ GTP-ის მიდროლიზს, ვიდრე არასწორი ტრნმ-ის შემთხვევაში.

ყარაულობენ, რომ რიბოსომებს უნდა შეეძლოთ სწორი (cognate) და არასწორი (noncognate) კოდონ/ანტიკოდონი ურთიერთქმედების ერთმანეთისგან განსხვავება და ამ ინფორმაციის სპეციალურ GTP -ასურ ცენტრში გადაცემა. ამ თვისების გამო GTP-ის მიდროლიზი და შესაბამისად არააქტიური EF-Tu-GDP-თან არსებული კომპლექსის გაანათავისუფლება უპირატესად იმ რიბოსომებიდან ხდება, რომელთა A - უბანში სწორი ამინოაცილ-ტრნმ-ია განლაგებული.

არაცალსახა შესაბამისობის პიპოთუზა - რიბოსომის A-უბანში მოხვედრის შემდეგ ტ-რნმ-ის პირითილი ფუნქციის კოდონის შეცნობა წარმოადგენს. კოდონი-ანტიკოდონი ურთიერთქმედება ფუძეების კომპლემენტური შეუღლების გზით ხდება, მაგრამ ნეულებრივი. ტრადიციული კომპლემენტური ურთიერთქმედებისაგან განსხვავებული წესის მიხედვით. კოდონის და ანტიკოდონის ურთიერთქმედებისას ჯაჭვების ანტიპარალელურობის პრინციპი დაკუთვნილია, მაგრამ თუ დაეუშვებოდა, რომ კოდონის თითოეული ფუძე ანტიკოდონის კომპლემენტურ ფუძესთან ურტსონ-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 შეხვედრები გააჩნია, ანუ დასაშვებია ერთგვარი სტერიული თავისუფლება - "რბევა", ანუ არაცალსახა შესაბამისობა. აღნიშნული მოსაზრება კოდონი-ანტიკოდონი ურთიერთქმედებისას ფუძეთა დაწყვილების განსხვავებული კომბინაციების არსებობას დასაშვებად მიიჩნევს.



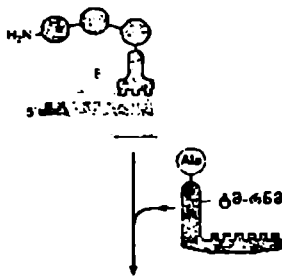
სურ. კოდონი-ანტიკოდონის არაცალსახა ურთიერთქმედება. პირველ გრაფიკში მოცემულია კოდონის მესამე, ანუ მერვედი (არაცალსახა), მდგომარეობაში განლაგებული ნუკლეოტიდები. მხოვე გრაფიკში მოცემულ ყოველ ნუკლეოტიდთან მათ ფუძეთა წყვილების წარმოქმნა შეუძლიათ. ამრიგად, თუ მაგალითად ინოზინი (I) ტ-რნმ-ის ანტიკოდონის მერვედი მდგომარეობაში არის განლაგებული, მაშინ ტ-რნმ-ის ბაქტერიულ უჯრედებში საში, ეუკარიოტებში კი ორი განსხვავებული კოდონის შეცნობა შეუძლია. ინოზინი ეუკარიონის ლეუცინოტიდის შედგენად მდიდება. აღნიშნული ქიმიური მათიფიკაცია ტ-რნმ-ის სიტოვის დასრულების შემდეგ ხდება. არასტანდარტული ფუძეთა წყვილები, ინოზინის მოწაწილეობით წარმოქმნილი წყვილების სათელით, როგორც წესი ტრადიციულ ფუძეთა წყვილებთან შედარებით უფრო ხისტი, აღსანიშნავია. რომ კოდონი-ანტიკოდონი ურთიერთქმედებისას ფუძეთა წყვილების წარმოქმნა კოდონის 1 და 2 მდგომარეობაში მკაცრად არის განსაზღვრული: აქ მხოლოდ ტრადიციული წყვილებია დასაშვები. როგორც კარაულოზენ, პროკარიოტებისა და ეუკარიოტების ფუძეთა არაცალსახა შესაბამისობაში არსებული სხვაობის მიზეზი მათი რიბოსომების განსხვავებული სტრუქტურული ორგანიზაცია უნდა იყოს.

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

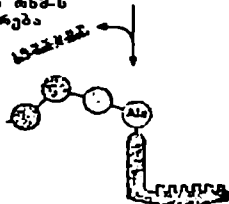
სატრანსპორტო-მატრიცული რნმ ტმ-რნმ (Transfer-messenger RNA tmRNA) ბაქტერიული რიბოსუკლეისის მექანიზმის პრობლემატურ, დაზიანებულ მ-რნმ-ზე შეწერებული 70S რიბოსომების რეციკლიზაციაში მონაწილეობს და ამავე დროს ნაწილობრივ სინთეზირებული, არასრული პეპტიდის დერადაცისაჟ უწყობს ხელს. ტმ-რნმ - *E. coli* -ის უჯრედებში 20 წლის წინ იქნა აღმოჩენილი. მაგრამ მისი ფუნქციის დადგენა მხოლოდ 1996 წელს გახდა შესაძლებელი. ტმ-რნმ ორი სხეულისგან რნმ-ის -სატრანსპორტო და მატრიცული რნმ-ის თვისებების მატარებელია. ტმ-რნმ-ის მატრიცული თვისებების მქონე ნაწილი ω -პეპტიდს კოდირებს ω -პეპტიდი, რომელიც სინთეზირებადი ცილის მოლეკულებს C - ბოლოზე უკავშირდება. სპეციფიური პროტეინაზებით ამ მოლეკულების შეცნობისა და შესაბამისად მათი დერადაცის სიგნალს წარმოადგენს.

ტმ-რნმ-ის სატრანსპორტო რნმ-ის თვისებების მქონე ნაწილის 3'-ბოლო ალანი-ტრნ-სინთეტაზას მიერ არის ამინოაცილირებული (შესაბამისად, 3' ბოლოზე ალანი-ტრნ-სინთეტაზას მიერ არის ამინოაცილირებული) ტმ-რნმ უკავშირდება მატრიცაზე შეწერებულ რიბოსომებს, რომლებსაც მატრიცული რნმ-ის დერადაცის (დაზიანების) გამო, ცილის სინთეზის გაგრძელება და სტოპ კოდონზე წყველებრივ 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 ტრნმ (ალანი-ტრნმ), რომელსაც სინთეზირებადი ცილის მოლეკულაში წასართავად მომღვენო ამინომაჟაა მოაქვს. შეწერებულ რიბოსომასთან დაკავშირებისას ტმ-რნმ წანაცვლებს დაზიანებულ, დერადაცირებულ მ-რნმ-ს. ამის შემდეგ ტრანსლაცია გრძელდება უკვე ტმ-რნმ-ის მატრიცულ ნაწილზე და ტრანსლაციის ტერმინაციის უჯრედული მექანიზმების გამოყენებით წყველებრივ, სტოპ კოდონზე დასრულდება. ამ დროს რიბოსომა მატრიცად ტმ-რნმ-ის ნუკლეოტიდებს იყენებს და ω -პეპტიდს ასინთეზირებს. სტოპ კოდონზე ტრანსლაციის ტერმინაცია რიბოსომების რეციკლიზაციის შესაძლებლობას ქმნის. ამგვარად სინთეზირებული ცილის არასრული მოლეკულის ბოლო კი ω -პეპტიდით იქნება მონიშნული, რაც სპეციფიური უჯრედული პროტეინაზებით ω -ნიშნული პეპტიდის შეცნობასა და სწრაფ დერადაცის უზრუნველყოფს.

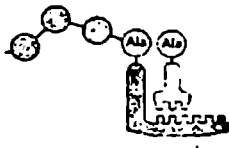
**დეჰექტური 3-452-ზე
შეპერებული რიბოსომა**



**დეჰექტური 452-ს
ხაზოშორება**



**ულონეაცია გრძელდება
ტმ-452-ს კოდონების
გამოყენებით**



H₂N-
არასრული ცილა 11-ამინომჟეას
შემკვედი ბოლი (10g)

10g-სპეციფიური პროტეაზებით დეგრადაცია

სურ. დეჰექტური, არასრულყოფილ მარმ-ზე შენერებული ბაქტერიული რიბოსომის რეციკლიზაცია სურათზე ნაჩვენებია. 363 რიბონუკლეოტიდის შემკვეთი ბაქტერიული ტმ-რნმ ტმ-რნმ (ხატრანსპორტო-მატრიცული რნმ) იარი ხაზის რნმ-ის - ტ-რნმ-ის და მ-რნმ-ის - ფერქციების მატარებელია და მისი ხაზელწოდებაც სწორედ აქედან არის წარმოქმნილი. ტმ-რნმ ალანინის გადატანა, მას შეუძლია შევიდეს მარმ-თან დაკავშირებული რიბოსომის თავისუფალ A-უბანში, რათა ეს ალანინი პოლიპეტიდურ ჯაჭვს დაუკავშიროს, შექმნას მატრიცის იმიტაცია და პროცესიდან გამოიყვანოს სხვა ტ-რნმ-ები, რომელიც დაშავებული კოდონები აღნიშნულ მატრიცაზე არ არის. რიბოსომს ტმ-რნმ-ზე ათ კოდონს ტრანსლირების და ცილის სინთეზის მოდელის ბოლოზე 11-ამინომჟეასგან (ალანინი) შემდგარი თანმიმდევრობის მიერთებით ასრულებს ამ კბით ხდება დეჰექტური მარმ მატრიცაზე სინთეზირებული ცილის მოდელის ბოლოს მონიშვნა აღნიშნულ თანმიმდევრობას შეიცვალავს პროტეაზებით, რომლებიც ცილის მთელი მოდელის დეგრადაციას განახორციელებენ

გენის ექსპრესიის რეგულაცია

გენის აქტიუობა მისი პროდუქტების (რნმ და ცილები) რაოდენობით განისაზღვრება. გენის აქტიუობის ხარისხს გენის ექსპრესია ეწოდება. გენების ექსპრესიის რეგულაციის საშუალებით ორგანიზმი მოცემულ მომენტში ხელმისაწვდომ გენერბეტიკულ რესურსებს ირჩევს, რაც რეპროდუქციის მაქსიმალურ სიჩქარეს უსრუწვეულოფს და გარემოს მუდმივად ცვლად პირობებთან შეგუების ეროერტ მნიშვნელოვან ფაქტორს წარმოადგენს.

ცილის ან ნუკლეინის მკაეების მაკოდირებელი გენების ექსპრესიის შედეგად უჯრედში ფუნქციური თვალსარისით სრულყოფილი მაკრომოლეკულები ყალიბდება, რაც საბოლოო ჯამში გარკვეული ფენოტიპის მქონე ორგანიზმის ფორმირებას უსრუწვეულოფს. გენის ექსპრესიის პირველ ეტაპზე დნმ-ში კოდირებული გენეტიკური ინფორმაცია მატრიცულ რნმ-გზე (messenger RNA, mRNA) გადაიწერება (ტრანსკრიპცია). გენეტიკური ინფორმაციის შენახვაში მ-რნმები ერთგვარი შუალედური რგოლის ფუნქციას ასრულებენ. ზოგ შემთხვევაში გენის ექსპრესიის საბოლოო შედეგი თავად რნმ-ებია (რ-რნმ, ტ-რნმ, მბ-რნმ), რომლებიც რიგი ფერმენტული მოლეკულების შემდეგ უშუალოდ ერთვებიან უჯრედულ პროცესებში. გენეტიკური ინფორმაციის რეალისაციის მკორე ეტაპზე (ტრანსლაცია) მ-რნმის ნუკლეოტიდური თანმიმდევრობა სინთეზირებადი ცილის მოლეკულის ამინომკაეურ თანმიმდევრობას განისაზღვრავს.

ამგვრად, გენის ექსპრესია ორი გლობალური მოლეკულურ-გენეტიკური მექანიზმით ტრანსკრიპციითა და ტრანსლაციით - არის უსრუწვეულოფილი. თუმცა აქვე უნდა აღვნიშნოთ, 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-ჩინამორბდების პოსტტრანსკრიპციული მოდიფიკაციები მ-რნმ-ის ტრანსლაციისთვის მომზადებას უსრუწვეულოფს და ციტოპლაზმაში მისი სიცოცხლის ხანგრძლიოებას განისაზღვრავს. პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციები კი ცილის სრულფასოვანი ფუნქციონირებისთვის არის აუცილებელი.

დნმ-ის თანმიმდევრობები პირობითად ორ ჯგუფად შეიკლება დავყოთ რეგულატორული უბნები (რეგულატორული გენები) და სტრუქტურული გენები.

- რეგულატორული უბნები არ ტრანსკრიბილება ანუ ნეუელებრივ მათ არცერთი ტიპის რნმ არ შეესაბამება;

სტრუქტურული გენები ტრანსკრიბირდება და ტრანსკრიპციის შედეგად მატრიცული, რიბოსომული და სატრანსპორტო რნმ-ები სინთეზირდება.

გენი

პრომოტორი

იპერატორი

სტრუქტურული გენები

ტერმინატორი

სტრუქტურული გენები თავის მხრივ კონსტიტუიურ და ინდუციბელურ გენებად იყოფა:

კონსტიტუიური გენები მუდმივად წართულია, ისინი ორგანიზმის ყველა სტადიაზე და ყველა ქსოვილში ფუნქციონირებენ. კონსტიტუიურ გენებს მიეკუთვნება:

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

დეტერმინირებას ახდენს ორგანიზმის ცხოველქმედების განსხვავებულ პირობებში და განეითარების 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 რიბოსომებით ტრანსლაციისათვის მ-რნმ-ების გადარჩევას უზრუნველყოფს;

4. ფუნქციურ დონეზე გენის ექსპრესიის რეგულაცია ფერმენტების აქტივობის ადლსტერულ რეგულაციას ექვემდებარება.

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

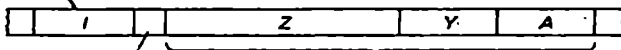
პროკარიოტებში გენების აქტივობა ძირითადად ტრანსკრიპციის დონეზე რეგულირდება.

გენის ექსპრესიის რეგულაცია პროკარიოტებში - გენური გადართვები და გენეტიკური აქტივობის რეგულაციის მექანიზმები პროკარიოტებში უკეთ არის შესწავლილი ვიდრე ეუკარიოტებში. პროკარიოტებში გენების ექსპრესიის რეგულაციის უმთავრესი ოპერონი ოპერონი - გენების ჯგუფია, რომელთა ფუნქციონირების შედეგად უჯრედის მოთხოვნილებების 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 პოლიცისტრონული 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. ლაქოზას მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტებს კოდირებს;
- lacI გენი, ექსპრესიის რეგულატორული ცილა - lac-რეპრესორი, კოდირებული;
- რეგულატორული უბანი (ტრანსკრიპციის მაკონტროლირებელი უბანი) პრაიმორსა 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 შესენის საშუალებას აძლევს. გენების ოპერონული ორგანიზაცია ევკარიოტებისთვის 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:

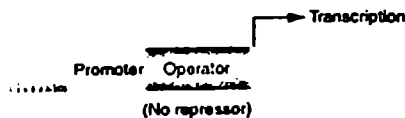
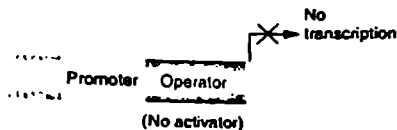
1. რეგულატორული თანმიმდევრობები - ღნმ-ის ნეკლეოტიდური თანმიმდევრობების უბნები (პრომოტორი, ტერმინატორი და სხვ.), რომლებთანაც რეგულატორული ცილების ურთიერთქმედების შედეგად ღნმ-ის სინთეზის (ტრანსკრიპციის) რეგულაცია ხორციელდება.
2. რეგულატორული ცილები - ცილები, რომლებიც ღნმ-ის (ტრანსკრიპციის ერთეულის) რეგულატორულ ელემენტებთან ურთიერთქმედებენ. რეგულატორული ცილების აქტივობა ხშირად დაბალმოლეკულური ეფექტორის მოლეკულებთან სპეციფიური დაკავშირებით რეგულირდება.
3. ჟეექტორები - არაცილოფანი ბუნების სასიგნალო მოლეკულები, რომლებიც ცილა-რეგულატორებთან ურთიერთქმედებენ და მათ აქტივობას განსაზღვრებენ.

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 აპკნატორის უბნით - რეგულირდება. ოპერატორი უმეტესწილად აქტივობის და სტრუქტურულ გენებს შორის არის განლაგებული; გენი-რეგულატორი კი შესაძლებელია აპკნატორის გვერდით, ან ოპერონიდან გარკვეული მანძილის დაშორებით, იყოს დოკალირებული.

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 (აქტივორი აქტივაციური), ოპერატორთან ან ოპერატორის მიმდებარე უბანთან მისი (აქტივატორი) დაკავშირება ტრანსკრიპციის ინიციაციის ხელშეწყობს პირობებს ქმნის (პოზიტიური რეგულაცია).

პოზიტიური რეგულაცია

ნეგატიური რეგულაცია



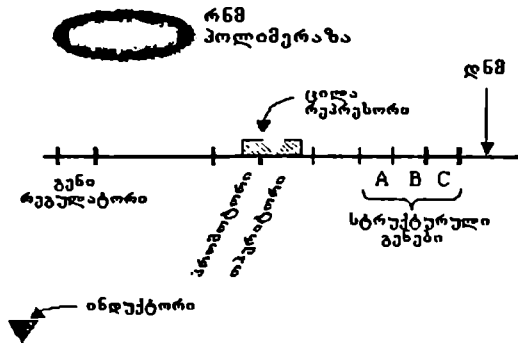
ოპერონის შემადგენლობაში შემავალი სტრუქტურული გენების ექსპრესიის რეგულაციაში დაბალმოლეკულური ნივთიერებები - ეფექტორები - მონაწილეობენ. ეფექტორებს განსხვავებული რეგულატორული ფუნქციების შესრულება შეუძლიათ. სოკო მათგანი ფუნქციონირებს, როგორც ინდუქტორი (მაგ. ალლელატოზა), ზოგიც სტრუქტურული გენების კორეპრესორის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

ოპერონის ფუნქციონირებაზე ეფექტორის მოლეკულების გავლენის ტიპის მიხედვით განასხვავებენ ინდუცირებად (წარმოადი) და რეპრესირებად (გამორთვადი) ოპერონებს:

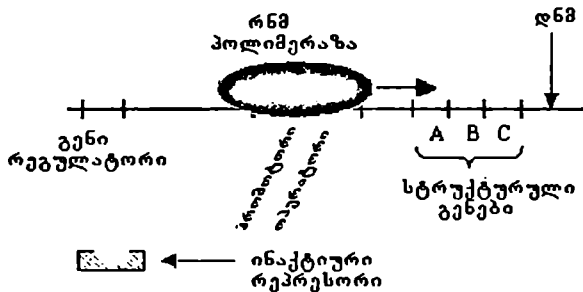
	სტრუქტურული გენები	რეპრესორი
ინდუცირებადი ოპერონები	არარაქტიური	აქტიურია (ტრანსკრიპციას აინიბირებს)
რეპრესირებადი ოპერონები	აქტიური	არააქტიურია (ტრანსკრიპციას გააქტივებს შემდეგ აინიბირებს)

რეპრესორთან ეფექტორის მოლეკულის დაკავშირების შედეგი (ინდუქცია/რეპრესია) ინდუცირებად და რეპრესირებად სისტემებს შორის უმთავრესი განსხვავებაა:

ინდუცირებად სისტემაში ცილა რეპრესორთან ეფექტორის მოლეკულის ურთიერთქმედების შედეგად რეპრესორი ოპერატორს ექვემდებარება. რეპრესირებად სისტემაში - ცილა რეპრესორთან ეფექტორის მოლეკულის ურთიერთქმედების შედეგად რეპრესორი ოპერატორს უქვემდებარება.



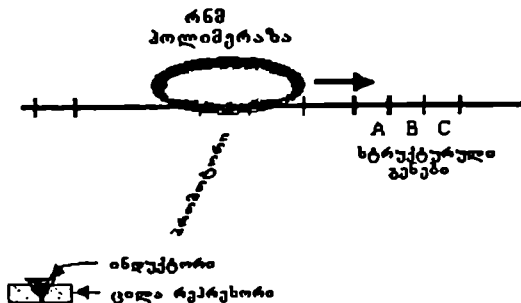
სურ. ინდუცირებადი ოპერონი - ნორმაში გამორთულია. ინდუცირებადი ოპერონის ცილა რეპრესორი ხეველებრივ აქტიურია, აქვს ძალადი სწრაფეა ოპერატორის უბნის შიგნით და მტკიცედ უკავშირდება მას. ოპერატორთან დაკავშირებისას რეპრესორი ნაწილობრივ პრომოტორის თანმიმდევრულებსაც კადავარავს. რნმ-პოლიმერაზა პრომოტორს ველარ უკავშირდება და სტრუქტურული გენები არ ტრანსკრიბდება.



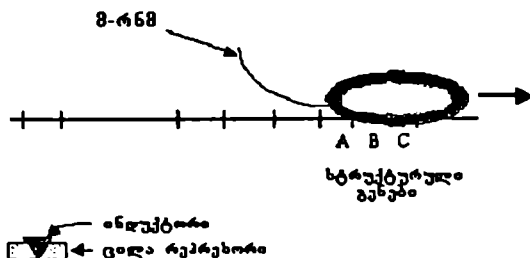
სურ. რეპრესირებადი ოპერონი - ნორმაში ჩართულია. რეპრესირებადი ოპერონის ცილა რეპრესორი არააქტიურია, დამოუკიდებლად ის ოპერატორის უბნის ვერ უკავშირდება. დნმ-ზე რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირების უბანი პრომოტორი - თავისუფალია, ფერმერტი უკავშირდება პრომოტორს და ოპერონის სტრუქტურულ გენებს ტრანსკრიბირებს. ინდუცირებადი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

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

A



B

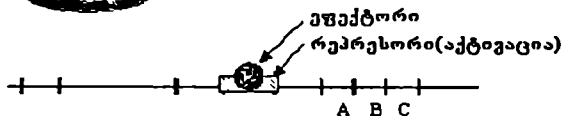


სურ. ინდუცირებადი ოპერონის რეგულატორული გენის პროდუქტთან (აქტიური ცილა რეპრესორი) ეფექტორის (ინდუქტორი) მოლეკულის დაკავშირება ოპერონის ჩართვას იწვევს. არეში ინდუქტორის არსებობის შემთხვევაში ინდუქტორის მოლეკულა უკავშირდება აქტიურ ცილა რეპრესორს. ამ დაკავშირების შედეგად იცვლება რეპრესორის კონფორმაცია, ის კარგავენ სწრაფვას ოპერატორის უბნის მიმართ, დნმ-დან დისოცირდება და პრომოტორის 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. *lac*-ოპერონი რეპრესირებადი სისტემაა.



რ68
პოლიმერაზა



სურ. რეპრესირებადი ოპერონის რეგულატორული გენის პროდუქტთან (არააქტიური ცილა რეპრესორი) ეფექტორის (კორეპრესორი) მოლეკულის დაკავშირება ოპერონის გამორთვას იწვევს. სვეულებრივ, ნორმაში რეპრესირებადი ოპერონების ცილა რეპრესორი არააქტიურია. ის ოპერატორის უბანს ვერ უკავშირდება და შესაბამისად პრომოტორთან რნჰ-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 რნჰ-პოლიმერაზას დაკავშირებას და სტრუქტურული გენების ტრანსკრიპციის ინიცირებას, ბლოკირებას იწვევს.

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

	სტრუქტურული გენები		რეპრესორი ან რეგულატორი	
	ინდუცირებადი ოპერონები	არააქტიურია	აქტიურია (ტრანსკრიპციას ინიცირებს)	არააქტიურია (ტრანსკრიპციას მხოლოდ გააქტივების შემდეგ ინიცირებს)
ნეგატიური კონტროლი (აქტიური რეპრესორი ტრანსკრიპციას ინიცირებს)	რეპრესირებადი ოპერონები	აქტიურია		
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 ურთიერთქმედებს. ეფექტორი/რეპრესორი დაკავშირება ცილა-რეპრესორის ინაქტივაციას ან პირიქით აქტივირებას იწვევს და შესაბამისად ოპერონსე ტრანსკრიპციის ინდუქციას (ნეგატიური ინდუქცია) ან რეპრესიას (ნეგატიური რეპრესია) განსაზღვრავს.

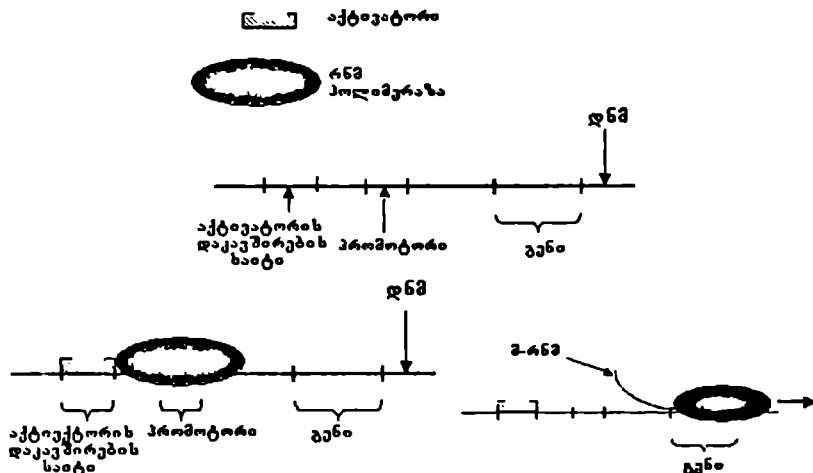
თუ ინდუცირებადი ოპერონის აქტიურ ცილა-რეპრესორთან ეფექტორის მოლეკულის დაკავშირება ოპერატორის უბანთან რეპრესორის დაკავშირების ბლოკირებას იწვევს, ასეთ შემთხვევაში ეფექტორი ფუნქციონირებს, როგორც

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 ტრიფოფანის 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 საეციალური ცილა აქტივატორის არსებობას მოითხოვს. თავის მხრივ, ცილა აქტივატორი დნმ-თან დაკავშირებამდე ინდუქტორის მოლეკულას უკავშირდება და მხოლოდ ამის შემდეგ იკავებს დნმ-ზე მისი (აქტივატორის) დაკავშირების საიტს.

ოპერონი



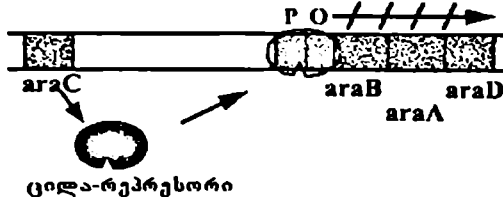
სურ. პოზიტიური კონტროლი

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

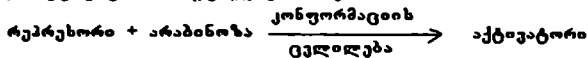
გენის ექსპრესიის რეგულაციის ნეგატიური და პოზიტიური კონტროლი დამახასიათებელია როგორც ინდუცირებადი ისე რეპრესირებადი ოპერონებისთვის.

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

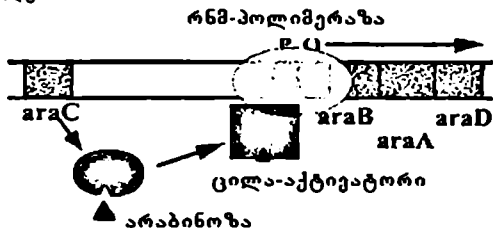
ოპერონი სამ ცისტრონს შეიცავს, რომლებიც არაბინოზას გახლენაში მონაწილე ფერმენტებს კოდირებენ. ნორმაში ცილა-რეპრესორი ოპერატორის უბანთან არის დაკავშირებული და ოპერონი გამორთულია (რეპრესირებული).



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



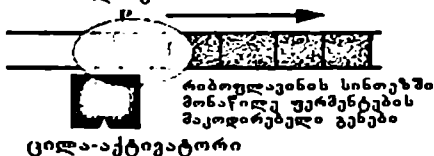
აქტივატორი ურთიერთქმედებს პრომოტორთან და მასთან რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირებას აადვილებს.



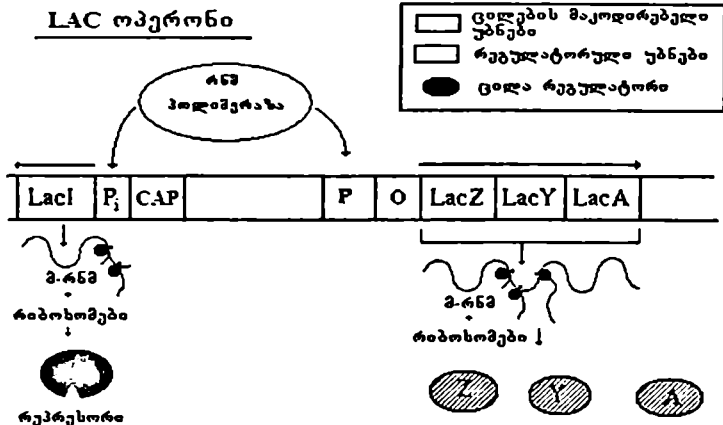
აღწერილ რეგულატორულ მექანიზმს პოზიტიური ინდუქცია ეწოდება, ვინაიდან ამ შემთხვევაში ტრანსკრიპციის მაკონტროლირებელი ელემენტია - ცილა-აქტივატორი, რომელიც Ara-ოპერონის "ჩართვას", ანუ ოპერონის შემადგენლობაში შემაჯავლი გენების ექსპრესიას უზრუნველყოფს.

პოზიტიური რეპრესიის სქემა მოსოკიური 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 შემაჯავლი გენები ექსპრესირებულია და შესაბამისი ფერმენტების სინთეზი მიმდინარეობს. შედეგად რიბოფლავინის გარკვეული საკმარისი რაოდენობა, ანუ N-რაოდენობით მოლუკულა სინთეზირდება.

რნმ-პოლიმერაზა

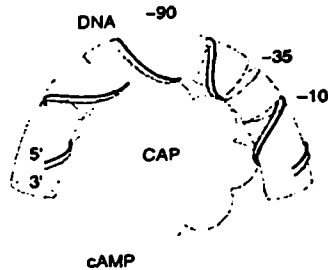


სტრუქტურული გენებისგან განცალკევებით, დნმ-ზე განლაგებულია მონოციტრონული გენი-რეგულატორი (*LacI*), რომელიც ცილა-რეპრესორს კოდირებს.



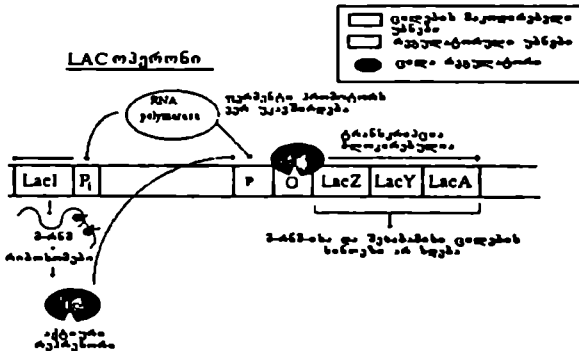
Lac-ოპერონის შემადგენლობაში შემავალი ელემენტები და მათი ფუნქციები მოცემულია ცხრილის სახით:

ელემენტი	ფუნქცია
სტრუქტურული გენები (<i>LacZ, LacY, LacA</i>)	ლაქტოზის მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტების მათი მათი მათი გენები
ოპერატორი (<i>LacO</i>)	რეპრესორის დაკავშირების საიტი
პრომოტორი (<i>LacP</i>)	რნმ-პოლიმერაზის დაკავშირების საიტი
რეპრესორი (<i>LacI</i>)	<i>lac</i> -რეპრესორის მათი მათი მათი გენი
P_i	<i>LacI</i> გენის პრომოტორი - ცილა რეპრესორი უკავშირდება ოპერატორის უბანს და პრომოტორთან რნმ-პოლიმერაზის დაკავშირების ბლოკირებას იწვევს
CAP	<i>LacI</i> -ის პრომოტორი
პრომოტორი	cAMP/CAP კომპლექსის დაკავშირების საიტი
პოლიმერაზის დაკავშირება	დნმ-ის რეგულატორული უბანია, რომელიც დნმ-თან რნმ-პოლიმერაზის დაკავშირებას უზრუნველყოფს. <i>Lac</i> -ოპერონის შემთხვევაში პრომოტორთან რნმ-პოლიმერაზის დაკავშირება CAP-cAMP-კომპლექსის მონაწილეობით ხდება. CAP-სპეციფიური რეგულატორული უბნების მქონე ცილაა (CAP-catabolite activator protein), თავისუფალ მდგომარეობაში ის არააქტიურია, cAMP-თან კომპლექსში (cAMP-ციკლური ადენოზინმოზინოფოსფორმედი) კი პრომოტორის მიმდებარე დნმ-ის უბანთან (CAP-დაკავშირების საიტი) დაკავშირების უნარს იძენს. დნმ-ის CAP-საიტთან CAP-cAMP-კომპლექსის დაკავშირება პრომოტორთან რნმ-პოლიმერაზის სპეციფიურ დაკავშირებას აადვილებს.



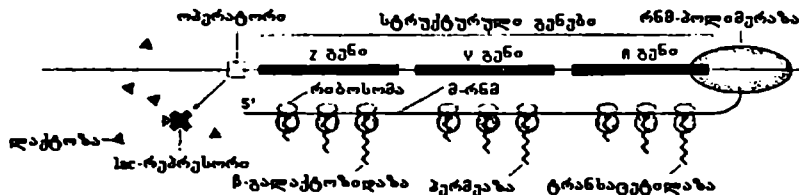
სურ. დნმ-თან CAP-cAMP-კომპლექსის დაკავშირება

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



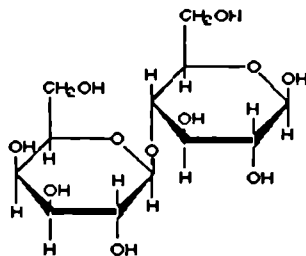
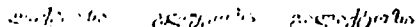
სურ. Lac-ოპერონის რეპრესიის სქემა. თავისუფალ lac-რეპრესორს აქტიური კონფორმაცია აქვს და დნმ-ის ოპერატორის უბნის მიმართ ძლიერი სწრაფით ეამოიზრება. ამიტომ, ინდუქტორის არარსებობის შემთხვევაში, ის მტკიცედ ესაქმირდება ოპერატორის და ჩაწილობრივ პრომოტორის თანმიმდევრობებსაც გადაფარავს. ოპერატორთან ცილა-რეპრესორის დაკავშირების შემთხვევაში პრომოტორთან რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირება, დნმ-ის გასწვრივ ფერმენტის გადაადგილება და სტრუქტურული გენების ტრანსკრიპცია შეუძლებელი ხდება. ე.ი. ოპერატორთან რეპრესორის დაკავშირების შედეგად არის Lac-ოპერონის რეპრესია.

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



ლაქტოზას დეგრადაციაში მონაწილე ფერმენტებია:

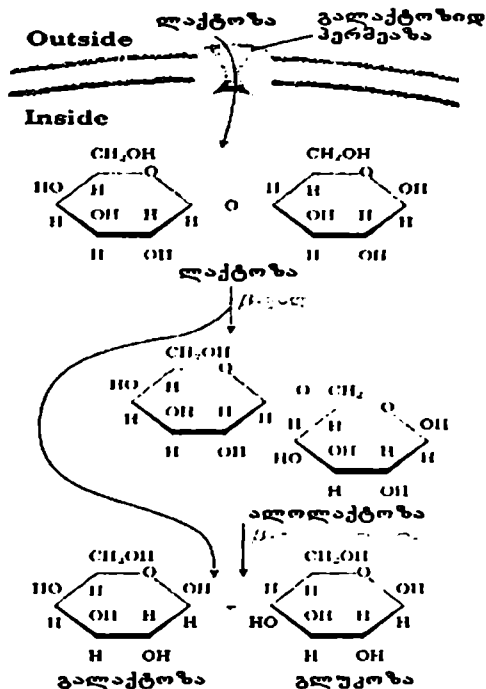
1. β - გალაქტოზიდაზა - კოდირებულია *LacZ* გენით. ფერმენტი გლეუკოზას და გალაქტოზას შორის არსებული ბრის ჰიდროლისს ახდენს და უზრუნველყოფს ლაქტოზას გახლეჩას გლეუკოზად და გალაქტოზად:



ლაქტოზა

გალაქტოზა (β1→4) გლეუკოზა

2. გალაქტოზიდაურმეაზა - ფერმენტი უჯრედულ მემბრანაზე 'სემსიქმელებს და მემბრანის გაუღიით უჯრედგარე არედან უჯრედში ლაქტოზას გაღატანას უზრუნველყოფს. კოდირებულია *LacY* გენით.
3. თიოგალაქტოზიდტრანსაქეტილაზა - 'სუსტი ფიზიოლოგიური რილი ჯერჯერობით უცნობია. საუარაუდიოდ, გალაქტოზას აქტილირებაში მონაწილეობს. კოდირებულია *LacA* გენით.



E. coli-სთვის ნახშირბადის ერთადერთი წყარო შაქრებია, ამასთან ლაქტოზა, როგორც ნახშირბადისა და ენერგიის წყარო, ნაკლებად ფასეული პროდუქტია, ვიდრე გლუკოზა. აქედან გამომდინარე, არეში გლუკოზას არსებობისას ლაქტოზას გახლეჩა და შემდგომი უტილიზაცია ბაქტერიული უჯრედებისთვის არაპროფიტაბელია. ამიტომ გლუკოზას არსებობის შემთხვევაში უჯრედები ლაქტოზას უტილიზაციას არ ახდენენ და ნახშირბადის წყაროდ უპირატესად გლუკოზას მოიხმარენ (გლუკოზას დამშლელი ფერმენტები კონსტიტუციური ფერმენტებია). ამ დროს ლაქტოზას ოპერონი გამოირთულია (რეპრესია) - ანუ არ ხდება ოპერონის შემადგენლობაში შემაღლი სტრუქტურული გენების (*Z*, *Y* და *A*) ტრანსკრიპცია და შესაბამისი ფერმენტების (β -გალაქტოზიდაზა, გალაქტოზიდურეზა, თიოგალაქტოზიდტრანსაქცილაზა) სინთეზი. გლუკოზას არარსებობის დროს უჯრედი იბეღებულობს ხდება გამოიყენოს ნახშირბადის ალტერნატიული წყარო და ლაქტოზას უტილიზაციაზე გადაერთოს. ამისათვის, სპეციალური მექანიზმის მეშვეობით, იხსნება რეპრესია და *Lac*-ოპერონის შემადგენლობაში შემაღლი გენები ექსპრესირდება ანუ *LacZ*, *LacY* და *LacA* გენების აქტიური ტრანსკრიპცია და შესაბამისად ლაქტოზას უტილიზაციაში მონაწილე ფერმენტების სინთეზი მიმდინარეობს.

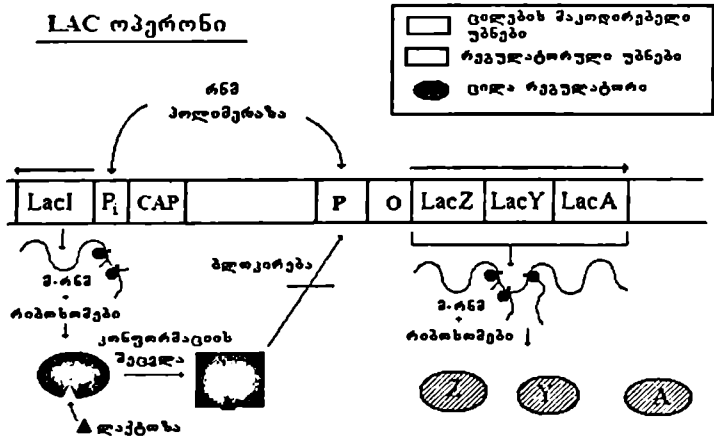
ტერმინატორი - დნმ-ის რეგულატორული უბანია, რომელიც *LacZ*, *LacY* და *LacA* სტრუქტურული გენების შესაბამისი მრჩმ-ის სინთეზის დასრულების შემდეგ დნმ-დან რნმ-პოლიმერაზას ჩამოშორებას უზრუნველყოფს.

Lac-ოპერონის რეგულაციისთვის აუცილებელი ელემენტია გენი *cyd*. *cyd*-გენით ფერმენტი ადენილატციკლაზა (*CYA*-ცილა) არის კოდირებული. ადენილატციკლაზა

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 ედარ უსრუნეველყოფს 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.

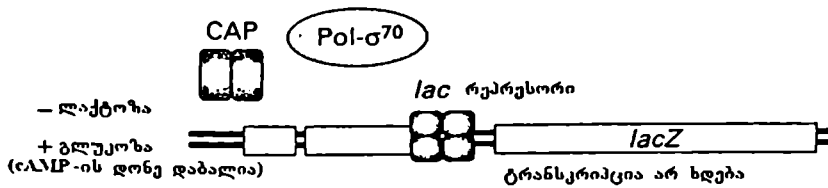
უჯრედში ლაქტოზას არსებობის შემთხვევაში, ლაქტოზა აქტიურ ცილად რეპრესორთან ურთიერთქმედებს. ამ ურთიერთქმედების შედეგად რეპრესორის არააქტიური ფორმა მიიღებს. რეპრესორი/ლაქტოზას კომპლექსს ოპერატორთან დაკავშირება არ შეუძლია და შესაბამისად პრომოტორთან რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირებას ხელს ვერ შეუშლის. ამრიგად ლაქტოზა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

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

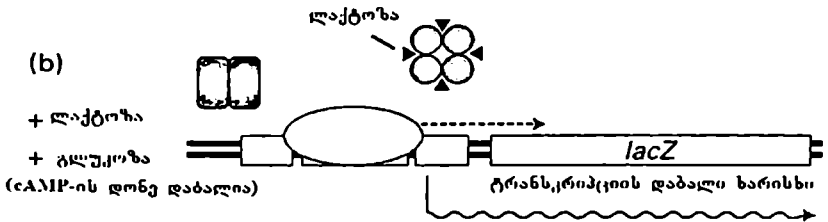


სურ. Lac-ოპერონის ინდუქციის სქემა. როდესაც არეში არის ლაქტოზა (ან ლაბაბოლოკელური ეფექტორი ალილაქტოზა) ის მოქმედებს როგორც ოპერონის ინდუქტორი - შედის უჯრედში, უკავშირდება lac-რეპრესორს და რეპრესორის კონფორმაციულ ცვლილებას აინდუცირებს. კონფორმაციის შეცვლის შედეგად რეპრესორი კარგავს დნმ-ის მიმართ სწრაფებას და ოპერატორის უბანს წაშორდებოდა. დნმ-იდან რეპრესორის წამოცილების შედეგად რნმ-პოლიმერაზას პრომოტორთან დაკავშირების, დნმ-ის გასწვრივ გადაადგილებისა და ოპერონის ხაში გენის შესაბამისი გრნმ-ის სინთეზის შესაძლებლობა ეძლევა. შესაბამისად, შესაძლებელი ხდება ლაქტოზის მეტაბოლიზმი და უტილიზაცია.

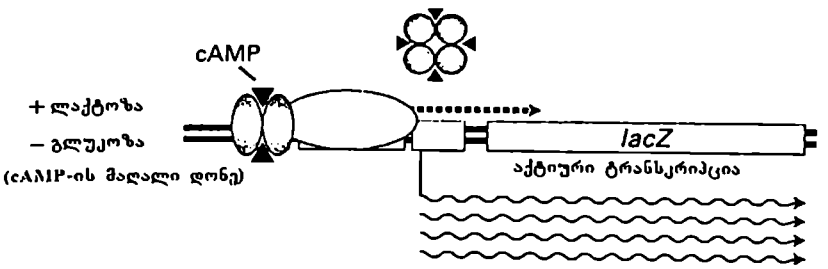
როგორ ფუნქციონირებს lac-ოპერონი?
დაეუშვათ, რომ თავდაპირველად უჯრედში არის მხოლოდ გლუკოზა. ამ შემთხვევაში აქტიური ცილარეპრესორი ოპერატორთან არის დაკავშირებული, რნმ-პოლიმერაზა პრომოტორის ვერ უკავშირდება, ოპერონი არ ფუნქციონირებს და სტრუქტურული გენები გამორთულია.



თუკი უჯრედში გლუკოზისთან ერთად ლაქტოზაც არსებობს, მაშინ ცილა-რეპრესორი იკავშირებს ლაქტოზას და ინაქტივირდება. არააქტიური რეპრესორი ოპერატორს წამოსცილდება და რნმ-პოლიმერასას პრომოტორთან დაკავშირების საშუალება ეძლევა. მაგრამ ეინაიდან უჯრედში გლუკოზას არსებობის გამო c-AMP-ის სინთეზი ბლოკირებულია. ფერმენტი კელაე ვერ უკავშირდება პრომოტორს. სტრუქტურული გენები კელაე გამოსრთულია 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-პოლიმერასას დაკავშირების უბანს ათავისუფლებს. გლუკოზას უქონლობისას ადენილატციკლასა c-AMP-ის სინთეზს აკატალიზებს, CAP/c-AMP კომპლექსი წარმოიქმნება და რნმ-პოლიმერასა პრომოტორს უკავშირდება. სტრუქტურული გენები წაირთება და ფერმენტი ასინთეზირებს მ-რნმ-ს, რომლის ტრანსლირების შედეგად სტრუქტურული გენებით კოდირებული სამი ფერმენტი სინთეზირდება და ლაქტოზას უტილიზაციის პროცესში ერთეუბა.



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

თავისუფალი რეპრესორი სავისი, აქტიურ კონფორმაციას იბრუნებს, კელაე უკავშირდება ოპერატორის უბანს და გამორთავს ოპერონს. რეგულაციის აღწერა სქემა ნეკატორი ინდექსის სახელით არის ცნობილი.

პროცესმა ასეთი დასახელება მიიღო იმიტომ რომ აღწერილი სქემის მიხედვით ტრანსკრიპციის კონტროლს ნეკატორი ფაქტორი - ცილა-რეპრესორი განახორციელებს. ინდექსა კი ოპერატორის მიმართ ცილა-რეპრესორის სწრაფების დაკარგვის შედეგია.

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

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

1. ოპერატორთან დაკავშირების ცენტრი;

2. ინდექტორის დაკავშირების ცენტრი.

შესაბამისად, რეპრესორს ოპერატორთან და ინდექტორთან დაკავშირება შეუძლია. ამასთან, რეპრესორი/ოპერატორი - რეპრესორი/ინდექტორი დაკავშირება ურთიერთგამორიცხავია, ანუ რეპრესორს ერთდროულად ოპერატორთან და ინდექტორთან ურთიერთქმედება არ შეუძლია.

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

არეში ინდექტორის არსებობისას, როდესაც ალოლაქტოზას შიდაუჯრელული 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 რეპრესირება ინდექტორის დაკავშირების ცენტრს უკავშირდება. ამ ურთიერთქმედების შედეგად იცვლება ცილა-რეპრესორის კონფორმაცია (ალოსტერული ცვლილება) და რეპრესორი კარგავს სწრაფვას ოპერატორის უბნის მიმართ. რეპრესორისა და დნმ-ის კავშირი იმდენად სუსტდება, რომ რეპრესორი ოპერატორის უბანს წამოხსნის და რნმ-პოლიმერაზას პრომოტორთან დაკავშირებისა და ტრანსკრიპციის ინიცირების საშუალება ეძლევა. აღწერილ შემთხვევას გენის *ლეკოცინის* უწოდებენ. რეგულაციის ამგვარი სისტემის არსებობა *E.coli*-ს საშუალებას აძლევს ლაქტოზას გახლეჩისათვის აუცილებელი ფერმენტები მხოლოდ საჭიროების შემთხვევაში აწარმოოს.

დღევანდის 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 გამომავლისთვის იყოს გამოყენებული. მაგ. რეპრესორებსა და სასიგნალო მოლეკულის დაკავშირებით გამოწვეულმა 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 (იპ-ოპერონი). ამ გენების E.coli-ს უჯრედში ტრიფტოფანის სინთეზისთვის აუცილებელი ფერმენტები არის კოდირებული. ხუთივე ცილის მკოდირებული ერთადერთი გრძელი მ-რნმ-ის სინთეზი კონტროლირდება ცილა-რეპრესორით, რომელიც დნმ-ს მხოლოდ ტრიფტოფანთან კომპლექსის (ტრიფტოფანი-რეპრესორი) სახით უკავშირდება, ე.ი. ტრიფტოფანი იპ-ოპერონის ჩამოთვლილ სასიგნალო მოლეკულაა.

აღწერილ ურთიერთმედებას ალოსტერული კონტროლი ან ალოსტერული რეგულაცია ეწოდება. ენაიდან 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, იპ-ოპერონის შემთხვევაში კი რეპრესორისა და დნმ-ის დაკავშირებას და ტრანსკრიპციის დათრგუნვას იწვევს. ორივე აღწერილი მექანიზმი ნეგატიური რეგულაციის მაგალითია, ენაიდან როგორც ერთი ისე მეორე შემთხვევაში ოპერატორთან რეგულატორული ცილის დაკავშირების შედეგია ტრანსკრიპციის ბლოკირება.

lac-ოპერონის პოზიტიური კონტროლი lac-ოპერონი ნეგატიური ინდუქციის სქემის კონტოლის ქვეშ იმყოფება და ამედროულად პოზიტიურ რეგულაციასაც ექვემდებარება.

ნეგატიური რეგულაციის შემთხვევაში ცილა-რეპრესორი ოპერატორის უბანს უკავშირდება და თრგუნავს ტრანსკრიპციას. გენური 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 ტრანსკრიპციულ ერთეულების აქტივებაში, რომლებიცაც 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. ენაიდან 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, ზოგში კი ტრანსკრიპციის აქტივებას იწვევენ.

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

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

კატაბოლური რეაქსია - დნმ-თან lac-რეპრესორისა და CAP-ცილის ურთიერთქმედება გენის ექსპრესიის დამახასიათებელ სურათს იძლევა. როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ლაქტოზას არსებობის შემთხვევაში აღოლაქტოზა განიცადებული რეპრესორსა და დნმ-ს შებენი 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 სწრაფით 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 შებენის შეტაბოლიზმში 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 მთელეულის 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.

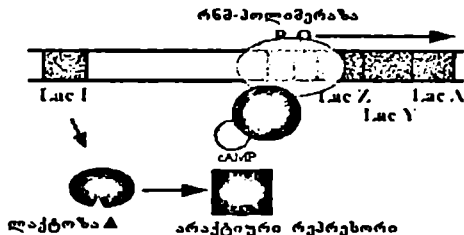
არეში გლუკოზას დიდი რაოდენობით შემცველობისას cAMP-ის რაოდენობა მცირდება და CAP/cAMP კომპლექსი იშლება (ან არ წარმოიქმნება). კომპლექსიდან გამთავისუფლებული CAP-ცილა არააქტიურ ფორმაში გადადის, დნმ-თან დაკავშირების უნარს კარგავს და როგორც შედეგი, უჯრედი გლუკოზას უტილიზაციაზე გადაერთევა. ეი ოპერონის პოზიტიური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

ATP-დან cAMP-ის სინთეზს ფერმენტი აღენილბატცილაზა უსრუნველყოფს. ფოსფოდიესთერაზა კი cAMP-ს AMP-ად გარდაქმნის. გლუკოზა თერგუნავს აღენილბატცილაზას და აქტივებს ფოსფოდიესთერაზას, შესაბამისად (რაც მეტია გლუკოზა, მით ნაკლებია cAMP და პირიქით) არეში გლუკოზას მაღალი კონცენტრაციით შემცველობისას cAMP-ის დოზე დაბალია და პირიქით არეში გლუკოზას არარსებობის (ან მცირე კონცენტრაციის) შემთხვევაში აქტიური აღენილბატცილაზა ATP-დან cAMP-ის სინთეზს განახორციელებს და cAMP-ის შემცველობა არეში იზრდება:

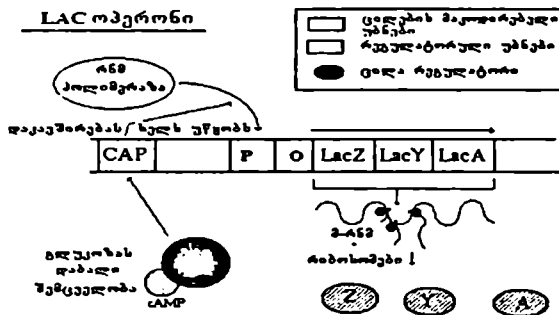
1. გლუკოზას მაღალი კონცენტრაცია — აქტიური ფოსფოდიესთერაზა — cAMP-ის დაბალი კონცენტრაცია — cAMP/CAP არ წარმოიქმნება.
2. გლუკოზას დაბალი კონცენტრაცია — აქტიური აღენილბატცილაზა — cAMP-ის მაღალი კონცენტრაცია — cAMP/CAP კომპლექსის წარმოქმნა.



გლუკოზას უქონლობისას, უჯრედში cAMP-ის დიდი რაოდენობით შემცველობის შედეგად, იწარმოება 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 წაირთება და LacZ, LacY და LacA გენები, ტრანსკრიბირდება.

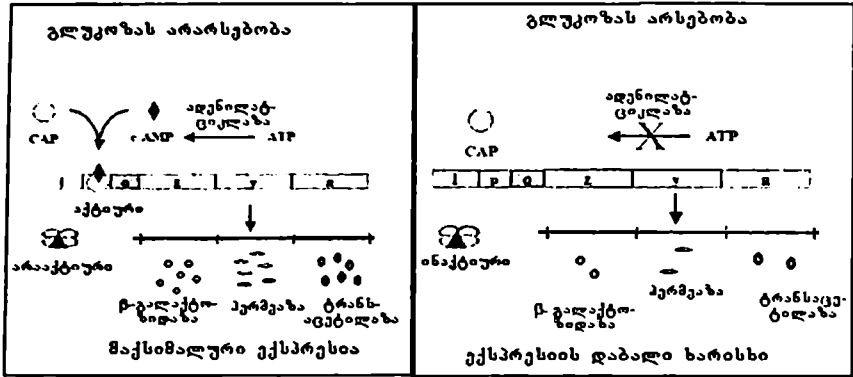


თუ არეში ლაქტოზასთან ერთად არის გლუკოზაც (ენერგიის უფრო ეკონომიური წყარო), მაშინ cAMP მცირე რაოდენობით ან საერთოდ არ სინთეზირდება. შესაბამისად cAMP-CAP კომპლექსის ფორმირება არ ხდება. ამავ დროს, არეში ლაქტოზას არსებობის გამო (ცილა-რეპრესორი ოპერატორს ვერ უკავშირდება (ალოსტერული რეგულაცია), შესაბამისად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



ხედავს lac-ოპერონის CAP-დაკავშირების საიტთან cAMP-CAP-კომპლექსის დაკავშირება პრომოტორთან რნმ-პოლიმერაზას დაკავშირებისთვის ხელსაყრელ პირობებს ქმნის.

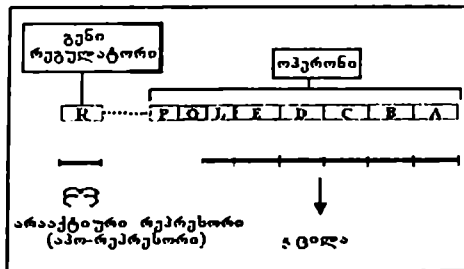
გლუკოზას დაბალი შიდაუჯრედული კონცენტრაციის პირობებში დნმ-ის რეგულატორულ უბანთან cAMP-CAP-კომპლექსის დაკავშირების შედეგად ტრანსკრიპციის გააქტივება შესაძლოა რნმ-პოლიმერაზას მიმართ პრომოტორის გაზრდილი სწრაფვის შედეგია. აღწერილ ფენომენს *კატაბოლური რეპრესია* ეწოდება.



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

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

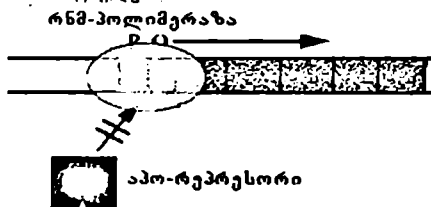
- რეპრესორის გენი არ არის პრომოტორის მახლობლად განლაგებული და *E. coli*-ს გენომის სულ სხვა უბანშია დოკალიზებული.
- ოპერატორი მილიანად პრომოტორის თანმიმდევრობის შიგნით არის მოთავსებული.



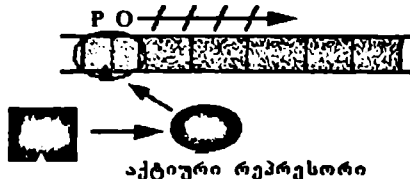
E.coli-ის ტრიფტოფანის ოპერონის (Trp-ოპერონი) რეგულაცია ნეგატიური რეპრესიის ტიპური მაგალითია. Trp-ოპერონი ხუთ სტრუქტურულ გენს (E,D,C,B,A) შეიცავს, რომლებიც ტრიფტოფანის ბიოსინთეზში მონაწილე ფერმენტებს კოდირებენ.

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

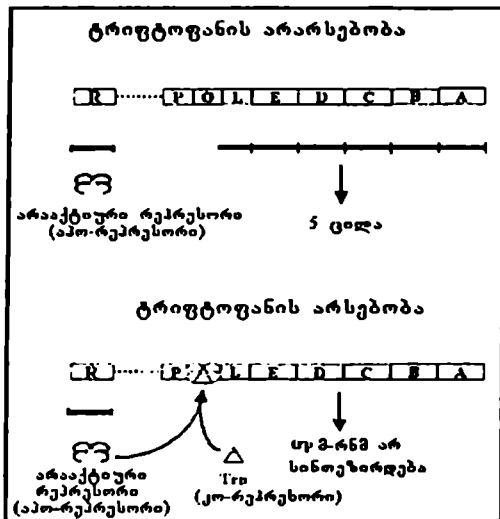
Trp-რეპრესორი არააქტიურია (წარმოდგენილია აპო-რეპრესორის სახით) და ოპერატორთან დამოუკიდებლად დაკავშირების უნარი არა აქვს. ამიტომ ნორმაში ოპერონი წარსულია - რნმ-პოლიმერაზა უკავშირდება პრომოტორს და სტრუქტურული გენების ტრანსკრიპციას ახორციელებს.



Trp-რეპრესორი სპეციატორის უბანთან დაკავშირების უნარს მხოლოდ ტრიფტოფანიდან წინასწარი დაკავშირებისა და გააქტივების შემდეგ იძენს. საერთოდ, უჯრედში ტრიფტოფანზე დაბალი მოთხოვნილება არ არის და მისი სინთეზი მხოლოდ საჭიროების შემთხვევაში წარმოებს. ტრიფტოფანი თავის უჯრედშია კონცენტრაციას ერთგვარად თვითონვე არეგულირებს. თუ დაუშვებთ, რომ უჯრედს ტრიფტოფანის მოლეკულების N- რაოდენობა ესაჭიროება, საჭიროს მერტი რაოდენობით ტრიფტოფანის სინთეზის შემთხვევაში N+1-მოლეკულა 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).



ვინაიდან ოპერატორთან ცილა-რეპრესორის დაკავშირება ოპერონის რეპრესიას იწვევს, რეგულაციის აღწერაში სემატიკურ ნიშნებს გამოვიყენებთ.



აპო-რეპრესორი (aporepressor) - ცილა-რეპრესორის რეგულატორია. აპო-რეპრესორი სხვა ცილასთან (მაგ. კო-რეპრესორთან) დაკავშირებისას აღმოატყვევებს ტრანსკრიპციის დაწყების რეგულაციას, რაც მას ოპერატორთან დაკავშირებისა და ოპერონის გენების ტრანსკრიპციის დაწყების საშუალებას აძლევს. მაგ. Lac-ის მისტილინის სისტემაში აპო-რეპრესორთან კო-რეპრესორის ფუნქციების მქონე მისტილინის დაკავშირების შედეგად ფუნქციურად აქტიური რეპრესორი წარმოიქმნება, რომელიც თავის მხრივ უკავშირდება Lac-ოპერატორს და ოპერონის შესაღწევლობაში შესაძლებელია ათი სტრუქტურული გენის ტრანსკრიპციის ინსტიტუტის იწვევს. აპო-რეპრესორი ურთიერთქმედებს კიდევ ერთი მაგალითად Trp-ოპერონის სისტემაში. Trp-ოპერონის ცილა-რეპრესორი აპო-რეპრესორის სახით არის წარმოადგენილი, ცრიფტოფენი კი კო-რეპრესორის ფუნქციას ასრულებს. აპო-რეპრესორისა და კო-რეპრესორის დაკავშირების (რეპრესორი ცრიფტოფენი კომპლექსი) შედეგად Trp-რეპრესორი ოპერატორის უბანთან დაკავშირებისა და Trp-ოპერონის რეპრესირების უზარს იწვევს.

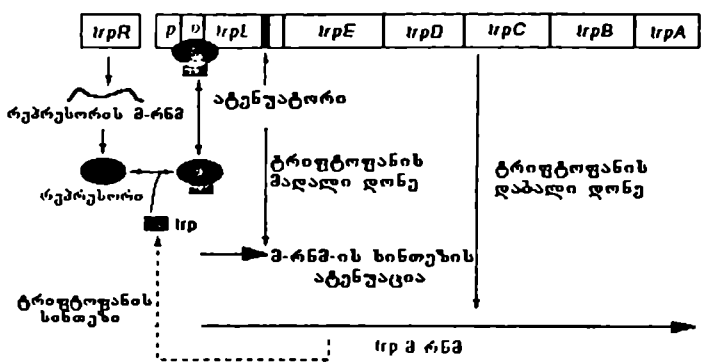
ნეგატიური რეპრესიის გარდა ტრიფტოფენის ოპერონის აქტიუობა სპეციალური მაკონტროლირებადი ელემენტის - ატენუატორის მოქმედებითაც რეგულირდება. ატენუაციის მექანიზმის მეშვეობით უკრედში ტრიფტოფენის შემცველობის ზედმიწევნით ზუსტი და ფაქტში კონტროლი ხორციელდება.

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

შემთხვევაში, უჯრედის საჭიროებიდან გააზომდინარე, ტრანსკრიპციული აპარატი არსევანს 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). ამრეგად, 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 მკონტროლებელი ელემენტის ატენუატორის (attenuate-შესუსტება) - აქტივობასთან არის დაკავშირებული. ატენუატორი ოპერატორსა და პირველ სტრუქტურულ გენს შორის განლაგებული დნმ-ის ლიდერული თანმიმდევრობის (*trp-L*) უბანია, რომელიც უსრუნეელყოფს ოპერონის დასაწყისში მ-რნმ-ის სინთეზის შეწყვეტას და ტრანსკრიპციის ნაადრევ ტერმინაციას.

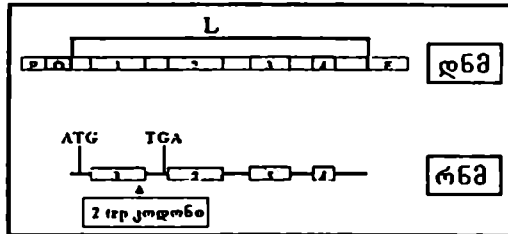
trp ოპერონის სტრუქტურა



სურ. ტრიფტოფანის დიდი რაოდენობით შემცველობის შემთხვევაში ტრანსკრიპცია *Trp*-ოპერონის ატენუატორის უბანში წყდება. ტრიფტოფანის სიმკირისას კი რნმ-პოლიმერაზა ოპერონის ბოლომდე ტრანსკრიბირებს და სრულყოფილი მ-რნმ სინთეზირდება.

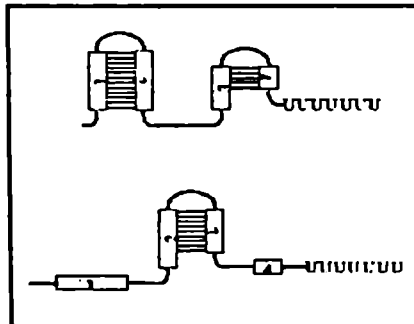
E. coli-ს *Trp*-ოპერონი ატენუაციით ოპერონის აქტივობის რეგულაციის შესანიშნავი მაგალითია. *Trp*-ოპერონის ატენუატორი ბაქტერიულ უჯრედებში ტრიფტოფანის ბიოსინთეზის კონტროლს განახორციელებს. ტრიფტოფანის ჭარბი შიდაუჯრედული შემცველობის პირობებში, ტრიფტოფანის ოპერონზე ტრანსკრიპციის ინიცირების შემდეგ, რნმ-პოლიმერაზას ათიდან ცხრა მოლეკულა ლიდერული თანმიმდევრობის ატენუატორის უბანში წვევტს მ-რნმ-ის სინთეზს. შედეგად მხოლოდ მოკლე 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.

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



ირ-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/მარეკვის ტიპის სტრუქტურის (1-2; 2-3; 3-4 სარკის სტრუქტურები) წარმოქმნა შეუძლია. მაგ. 2-3 უბნების გაწყვილებიდან და სარკის ფორმირების შემთხვევაში 1-2 და 3-4 სარკის წარმოქმნა შეუძლებელია და პირიქით, თუ 1-2 სარკის სტრუქტურა ჩამოყალიბდა, ასეთ დროს მხოლოდ 3-4 სარკის ფორმირებაა შესაძლებელი, რაც თავისთავად გამომრიცხავს 2 და 3 უბნების გაწყვილებას. აქედან გამომდინარე, სინოუსირებად 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 სარკი ე-დამოუკიდებელ ტერმინატორში არსებული სარკის მსგავსია. სარკის მომდევნო თანმიმდევრობა ამ შემთხვევაშიც ოლიგო-ს-ით არის წარმოდგენილი და შესაბამისად ატენუაციის პროცესში ტერმინატორული ფუნქციის მატარებელია.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, ლიდერული თანამდევრობის კომპლემენტური მარჩმის დომენი-3 შეიძლება გაუწყვილდეს დომენ-2-ს ან დომენ-4-ს. თუ ერთმანეთს დომენი 3 და 4 გაუწყვილდება, მაშინ სინთეზირებად მარჩმ-ში ურაცილებით დაბოლოებული ღერო/მარყუჟის ტიპის (3/4-ტერმინატორული სარკის სტრუქტურა) სტრუქტურა წამოყალიბდება, რაც ტრანსკრიპციის ნაადრევ ტერმინაციას და ტრანსკრიპციული კომპლექსიდან ლიდერული რნმ-ის გამოთავისუფლებას უსრუველყოფს. 3/4-ტერმინატორული სარკის სტრუქტურის ფორმირება ხდება მაშინ, როდესაც ტრიფტოფანის კონცენტრაცია უჯრედში მაღალია. ლიდერული თანამდევრობის დომენი-4-ის დელეციის შემთხვევაში სინთეზირებად მარჩმ-ში ტერმინატორული 3/4-სარკის სტრუქტურის წამოყალიბება ადარ ხდება და უჯრედში ტრიფტოფანის მაღალი შემცველობის პირობებშიც კი ოპერონი სრულად ტრანსკრიბირდება. მაშასადამე, დომენი-4 ტერმინატორული სარკის წარმოქმნასა და შესაბამისად ტრანსკრიპციის ნაადრევ ტერმინაციაზე პასუხისმგებელი. ეინაიდან უჯრედში ტრიფტოფანის დიდი რაოდენობით შემცველობისას მარჩმ-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-სარკის სტრუქტურის ფორმირება აღარ ხდება და რნმ-პოლიმერაზა ოპერონს ბოლომდე ტრანსკრიბირებს. შედეგად ტრიფტოფანის ბიოსინთეზში მონაწილე ხუთივე ფერმენტი სინთეზირდება.

აღწერილი პროცესი მარტივი სქემის სახით შეიძლება წარმოედგინოთ:

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

- მარჩმ-ის ლიდერული თანამდევრობის ორი ალტერნატიული მეორეული სტრუქტურიდან - ერთი (1/2; 3/4 სტრუქტურა) ნაადრევი ტერმინაციის ხელშეწყობია, მეორე (2/3 სტრუქტურა) არა.

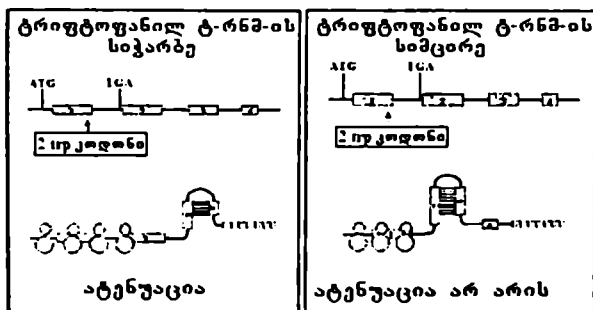
ალტერნატიული სტრუქტურებიდან ერთერთის სტაბილიზაცია განსაზღვრავს ნაირსახეობა ატენუაციის მექანიზმი. თუ ოპერონი სრულად ტრანსკრიბირდება.

ალტერნატიული მეორეული სტრუქტურებიდან ერთერთის ფორმირებასა და სტაბილიზაციას ტრიფტოფანის შიდაუჯრედული კონცენტრაცია განაპირობებს.

საინტერესოა რა მოლეკულური მექანიზმი უდევს საფუძველად ატენუაციის პროცესს? როგორ ხდება ტრიფტოფანის კონცენტრაციის შეცნობა და როგორ ფუნქციონირებს ატენუატორი არეში ტრიფტოფანის დიდი ან მცირე რაოდენობით შემცველობის პირობებში?

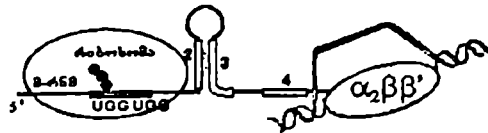
1/2-ოპერონის ტრანსკრიპცია ტრიფტოფანის მაღალი კონცენტრაციის შემთხვევაში უნდა აღინიშნოს, რომ ატენუაციის პროცესისთვის აუცილებელი კომპონენტია ლიდერული თანამდევრობის დომენი-1, რომელიც 14 ამინომჟავას შემცველ მცირე სიზის პეპტიდს კოდირებს. ამასთან, მცირე ზომის პეპტიდის მე-10-ე და მე-11-ე მდგომარეობაში ზედიზედ 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 კოდონზე არ შეუყენდებიან, 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 გადადიან ღომენი 1-დან ღომენი-2-ზე. შედეგად ორივე ღომენი რიბოსომებით ერთდროულად არის დაკავებული, რაც ამ ეტაპზე 1/2 სარკის სტრუქტურის ჩამოყალიბების საშუალებას არ იძლევა. რიბოსომებთან ასოცირებული ღომენი-2 ვერც მის კომპლემენტურ ღომენ 3-ს უწყველდება (არ წარმოიქმნება 2/3 სარკი). 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 სარკის ფორმირებას უზრუნველყოფს, რაც ატენუაციის შექანიზმის ამოქმედების წინაპირობას წარმოადგენს.

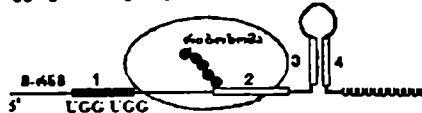


trp-ოპერონის ტრანსკრიპცია ტრიფტოფანის დაბალი კონცენტრაციის შემთხვევაში - როდესაც ტრიფტოფანის შიდაუჯრედული დონე დაბალია და ტრიფტოფანილ-ტ-რნმ-ების რაოდენობაც არასაკმარისია, მაშინ რიბოსომა ჩერდება ღომენ-1-ზე კრომაინით გვერდით განლაგებულ (10-11 მდგომარეობა) ტრიფტოფანის ორ კოდონზე და შესაბამისად 14 ამინომჟეას შემცველი მცირე ზომის პეპტიდის ტრანსლაციის პროცესი ნელა მიმდინარეობს. ღომენი-1-ზე შეუყენებისა და აქედან გამომდინარე ტრანსლაციის დაბალი სიჩქარის გამო, რიბოსომები ღომენი-2-ის ტრანსლირებას ვერ 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 სარკის სტრუქტურის ფორმირება შეუძლებელია. შესაბამისად, ღომენი-3-ის ტრანსკრიპციის დასრულებისთანავე, თავისუფალი ღომენი-2 უწყველდება ღომენ-3-ს და 2/3 სარკი ყალიბდებდება. შედეგად 3/4 ტერმინატორული სარკის წარმოქმნა და ტრანსკრიპციის ნაადრევი ტერმინაცია (ატენუაცია) არ ხდება და რნმ-პოლიმერაზა ოპერონის სრულად ტრანსკრიბირებას.

ტრიფტოფანის სიმცირე

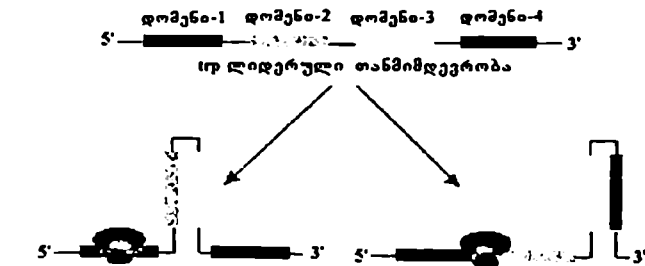


ტრიფტოფანის სიჭარბე



სურ. 1. ეგრეთ წოდებული ტრიფტოფანის სიმცირის შემთხვევაში რიბოსომა წერდება მ-რნმ-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 სარკი ადარ წარმოიქმნება და რნმ-პოლიმერაზა აკეროსის სრულად ტრანსკრიბირებს. ტრიფტოფანის ჭარბი რაოდენობით შემცველობის შემთხვევაში რიბოსომა სწრაფად ტრანსლირებს დომენი-1-ს და დომენ-2-ზე გადადის, რიბოსომასთან ასოცირებული დომენი-2 დომენ-3-ს ედარ უწყვილდება. ტრანსკრიბირებისთანავე დომენი-4 თავისუფალ დომენ-3-ს უწყვილდება, ფორმირდება 3/4 ტერმინატორული სარკის სტრუქტურა და როგორც შედეგი იშ-პოპროსნე ატენუაცია განხორციელდება.

ატენუაცია



ტრიფტოფანის დაბალი დონე

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

ტრიფტოფანის მაღალი დონე

- დომენი-1 პეპტიდის სწრაფ ტრანსლაცია
- რიბოსომებით დომენი-2-ის ბლოკირება
- 3-4 დომენის გაწყვილება
- ტრანსკრიპციის ატენუაცია
- მ-რნმ-ების 3' ბოლოზე 30-ის ხინთები

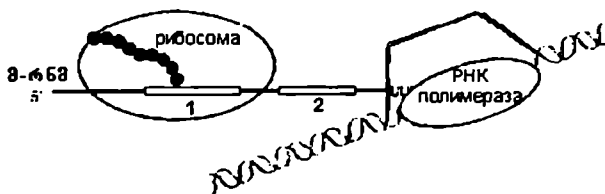
მავსადადამე, ატენუაცია სინთეზირებადი მ-რნმ-ის ალტერნატიული მეორეული სტრუქტურების შედარებით სტაბილიზაციაზე დამოკიდებული რეგულირებადი ტერმინაციაა. თუ-ოპერონის შემთხვევაში ამა თუ იმ მეორეული სტრუქტურის სტაბილიზაციას - შესაბამისად ატენუაციის მექანიზმის ჩართვას ან სტრუქტურული გენების ექსპრესიას - მ-რნმ-ის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

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

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 სარკთან მიახლოებას და მის ბლოკირებას. ლიდერული თანმიმდევრობის შესაბამისი უბნების ტრანსკრიპციის დასრულებისთანავე ყალიბდება ტერმინატორული სარკის 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 სინქარე ქალიან დაბალია. ტრანსკრიპციის დაბალი სინქარის გამო რიბოსომა ეწევა რნმ-პოლიმერაზას. ამ დროს, ლიდერული თანმიმდევრობის ერთერთი უბნის რიბოსომებთან ასოციაცია, კომპლემენტურ თანმიმდევრობებს შორის ურთიერთქმედებასა და ტერმინატორული სარკის ფორმირებას ხელს უშლის. შედეგად რნმ-პოლიმერაზა ოპერონის სრულად ტრანსკრიბირებს.

UTP-ს სიმცირე



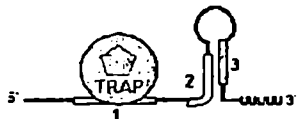
UTP-ს სიჭარბე



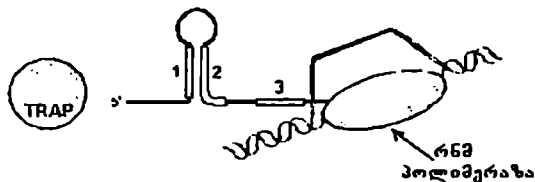
სურ. პირიმიდინის ოპერონის ტრანსკრიპციის რეგულაცია ატენუაციით

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 უსრუნეელყოფს.

ტრიფტოფანის სტრუქტურა



სტრუქტურა



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

1. ზ. ცარციძე. მატრიცული სინთეზის რეაქციები: ცილის ბიოსინთეზი (პეოლოგიური მიზნებისათვის) 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.jolink.rk.com/DNAanatomy.html>
<http://www.cellbio.com/courses.html>
<http://bes.whfreeman.com/lofish5e/pages/bes-main.asp>
<http://www.sumanasingh.com/webcontent/amsamples/molecularbiology/molecularbiology.html>