

Regulacija genske ekspresije

Genska ekspresija može biti kontrolirana na različitim nivoima; na nivou transkripcije, obrade mRNA i translacije. Transkripcija je, svakako, jedan od osnovnih mehanizama regulacije ekspresije gena. Temeljni koncept za razumijevanje kontrole transkripcije predložili su još 1961 godine Francois Jacob i Jacques Monod, za koji su četiri godine kasnije dobili i Nobelovu nagradu.

Da bismo lakše mogli objasniti mehanizam genske "sklopke", pojasnimo pojmove strukturni gen i gen regulator. **Strukturni gen** je bilo koji gen koji kodira proteinski produkt. Očito je da u ovu skupinu spadaju najrazličitiji proteini koji uključuju strukturne proteine, enzime s katalitičkim djelovanjem, te regulatorne proteine. **Gen regulator** opisuje strukturni gen koji kodira protein uključen u regulaciju ekspresije drugih gena. Suština same regulacije jest da gen regulator kodira protein koji kontrolira transkripciju vezujući se na određeno mjesto u DNA. Regulacija može biti pozitivna (interakcija pali gensku ekspresiju) ili negativna (dolazi do gašenja genske ekspresije). Kada se RNA sintetizira na DNA kalupu (proces transkripcije), u DNA moraju postojati određena mjesta (sekvence) koje kažu da sinteza RNA (transkripcija) mora započeti, ali isto tako kontroliraju njenu brzinu. Te mjesta na DNA molekuli nazivaju se PROMOTORI.

Između promotora i sekvenci koje kodiraju aminokiseline (strukturnih gena), smještene su druge regulatorne sekvence nazvane OPERATORI. Operator prepoznaju i na njega se vežu specifični proteini – regulatorni proteini, zvani REPRESORI kojeg kodira gen REGULATOR. Kada je represor na operatoru, RNA polimeraza ne može se vezati na promotor i započeti transkripciju. Ovo je primjer klasične regulacije u bakterija koja je negativna: protein represor onemogućuje gensku ekspresiju.

Nakon operatora slijedi dio strukturnih gena za razgradnju laktoze, a to su Z, Y i A geni. Sva tri gena transkribiraju se zajedno, a pokretanje njihove transkripcije te posljedično i sinteze proteinskih produkata regulirana je pomoću represora, produkta regulatornog gena *i*. Gen *i* smješten je uzvodno od promotora za enzimske gene, i potpuno je

neovisna transkripcijska jedinica sa vlastitim promotorom i terminatorskom regijom. U stanju represije, odnosno u životnim uvjetima bez laktoze, protein represor vezan je na operatorsku sekvencu, te tako smeta (onemogućuje) RNA polimerazi vezanje na promotorko mjesto Z,Y I A gena i nema sinteze strukturnih proteina. Sistem je isključen jer enzimi nisu niti potrebni s obzirom na nedostatak laktoze. Ukoliko E. coli treba svoja tri enzima za metabolizam laktoze očito je da se represor na određeni način mora maknuti s operatora. Molekula koja represoru, mijenja položaj upravo je laktoza. Ona se specifično veže na represor, mijenjajući njegov oblik. Kada je laktoza vezana na represor sposobnost represora da se veže na operator jako se smanjuje. Tako se represor jednostavno odvoji od operatora oslobađajući mjesto za RNA polimerazu. Tek sada RNA polimeraza vezanjem na promotor može započeti transkripciju tri strukturna gena čiji su produkti neophodni E. coli za metabolizam laktoze. Drugi način sprečavanja djelovanja represorskog protein jeste direktno vezivanje za molekulu laktoze čime se ponovo onemogućava njegovo vezivanje za operatorsko mjesto što omogućava pristup RNA polimerazi I samoj transkripciji gena. Stoga je laktoza u ovom slučaju induktor, a ovaj sistem regulacije nazivamo i POZITIVNIM. Nakon što je sva laktoza razgrađena, represor poprima prvotni oblik, biva "oslobođen" od laktoze te se ponovo može vezati na operatorsko mjesto i blokirati RNA polimerazu čime se ponovo blokira process transkripcije strukturnih gena Z, Y I A a samim time I produkcija protein, odnosno enzima koji razgrađuju laktozu.