



Język genów

Język genów to najprawdziwszy język programowania, pozwalający precyzyjnie realizować przeróżne instrukcje warunkowe. Jednocześnie jest on tak pogmatwany, że nawet zaprawionemu w bojach z chaosem programiście C włos mógłby się na głowie zjeżyć przy próbie debugowania tego, co siedzi w materiale genetycznym najprostszej bakterii. Już one muszą w złożony sposób regulować funkcjonowanie swoich genetycznych podprogramów.

Prostą regulacją zapobiegającą marnotrawstwu zasobów potrzebnych do produkcji białek jest sterowanie produkcją enzymów syntezujących aminokwasy, np. tryptofanu. Geny kodujące te enzymy są zgromadzone w jednym długim odcinku DNA (operonie), odwzorowywanym w jednej cząsteczce mRNA. Operon jest czymś na kształt procedury, znanej z języków programowania, dzięki której wszystkie białka potrzebne do kolejnych etapów syntezy aminokwasu powstają jednocześnie, w jednym miejscu i w równych ilościach.

Na początku nowo powstającej nici mRNA jest szczególnie miejsce, w którym może ona na dwa sposoby skleić się sama ze sobą, tworząc alternatywne struktury tzw. szpilki do włosów. Jeśli nic nie przeszkodzi temu procesowi, struktura ta powstaje daleko od miejsca działania enzymu tworzącego mRNA (polimerazy RNA) i nie blokuje powstania produktu. Jednak w normalnych warunkach świeżo zsyntetyzowany odcinek mRNA jest natychmiast wiązany przez rybosom, który zaczyna tworzyć na jego matrycy białko, wędrując zaraz za polimerazą RNA i uniemożliwiając powstanie szpilki do włosów. W tej sytuacji powstaje położona tuż przy polimerazie alternatywna szpilka, która odrywa ten enzym od DNA i cały proces zatrzymuje się po wytworzeniu stosunkowo krótkiego odcinka RNA. A regulacja? Otóż białka składają się z aminokwasów, również z tryptofanu, końcowego produktu fabryki kodowanej przez opisany operon. I właśnie w początkowej części pierwszego genu operonu znajduje się para leżących obok siebie kodonów dla tryptofanu. Jeśli w komórce brakuje tego aminokwasu, rybosom wskutek przestoju z braku surowca zatrzymuje się na nici mRNA i umożliwia powstanie pierwszej szpilki do włosów. Blokuje w ten sposób powstanie drugiej szpilki oraz zakończenie transkrypcji. Dzięki temu wszystkie złożone enzymy potrzebne do produkcji aminokwasu powstają tylko wtedy, gdy jest on rzeczywiście potrzebny komórce! Ten mechanizm zmienia poziom transkrypcji o rząd wielkości.

To nie koniec, gdyż istnieje białko, represor, które samo w sobie nie oddziałuje z operonem tryptofanowym. Jednak, gdy zwiąże cząsteczkę tryptofanu, zmienia swoją strukturę – rozsuwają się w nim fragmenty wiążące DNA

z 2,6 do 3,4 nm. Dzięki temu represor silnie wiąże się ze specyficzną sekwencją DNA, leżącą na początku operonu i uniemożliwia rozpoczęcie transkrypcji. Skuteczność tego mechanizmu pozwala na 70-redukcję transkrypcji operonu. Oba mechanizmy działają synergistycznie, redukując 700 razy produkcję pięciu białek potrzebnych do syntezy tryptofanu!

Bardziej złożona jest regulacja pobierania przez bakterie węgla organicznego, którego źródłem są zazwyczaj różne cukry. Najdogodniejszy z nich to glukoza i jeśli jest ona dostępna, bakterie nie szukają innych źródeł węgla, takich jak np. arabinoza. Wszystkie operony służące do produkcji enzymów potrzebnych do wykorzystania innych niż glukoza cukrów są regulowane w podobny sposób. Gdy brakuje glukozy, komórka produkuje małe cząsteczki, cAMP, które są sygnałem głodu i aktywują specyficzne białko przyłączające się na początku operonu arabinozowego (i wielu innych), gdzie pełnią rolę aktywatora transkrypcji. To nie koniec! Przecież nie zawsze, gdy zabraknie glukozy, bakteria znajduje akurat arabinozę. Inne białko przy braku arabinozy wiąże się z początkiem operonu i blokuje jego transkrypcję. Gdy pojawi się arabinoza, białko to wiąże się z nią i na tyle zmienia swój kształt, że przestaje być represorem. Jest to system podwójnej kontroli: enzymy potrzebne do wykorzystania arabinozy powstają wyłącznie wtedy, gdy brakuje glukozy i tylko wtedy, gdy jednocześnie jest obecna arabinoza.

Mamy jeszcze jeden piękny przykład regulacji u pasożytniczej bakterii *Salmonelli*, walczącej bezustannie z systemem odpornościowym swych żywicieli, który z łatwością uczy się rozpoznawać białka powierzchniowe ciała bakteryjnego, takie jak flagellina, z której zbudowane są rzęski. Są dwa geny produkujące różne wersje flagelliny: gen H1 i H2. Gen H2 leży w jednym operonie z genem kodującym represor wyłączający produkcję H1. Początek operonu H2 jest zawarty pomiędzy odwróconymi sekwencjami, które z dość niską częstością, mniej więcej raz na 1000 pokoleń, są rozpoznawane przez inny enzym odwracający ten fragment DNA. Cały operon H2 staje się wtedy nieaktywny, gdyż miejsce startu jego transkrypcji działa w przeciwną stronę niż powinno... A pod nieobecność represora produkowana jest flagellina w wersji H1. I tak aż do następnej inwersji. Dzięki temu pomysłowemu rozwiązaniu bakteria wymyka się układowi odpornościowemu, który zmuszony jest raz na jakiś czas uczyć się rozpoznawać nową wersję tego białka.

Wyżej opisane przykłady to tylko najprostsze możliwości regulacji ekspresji genów. Jeśli ktoś chce się zmierzyć z prawdziwie złożonymi układami, może spróbować rozgryźć np. dobrze poznany system regulacji genów homeotycznych odpowiadających za rozwój muszki owocowej. Ale to już wykracza poza ramy tego artykułu...

Autor: Paweł POREBA

Współpraca: Anna LORENC, Jarek BRYK