

MECHANISMS OF GENE REGULATION ON TRANSCRIPTIONAL LEVEL

V. A. GVOZDEV

Current views on transcriptional gene regulation are presented. The role of dynamic changes of DNA helices in regulatory elements of genes, as well as their interactions with proteins are considered.

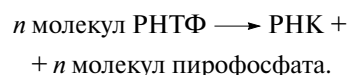
Изложены современные представления о регуляции активности генов в процессе транскрипции, при образовании информационной РНК. Отмечена роль изменчивости структуры спирали ДНК в регуляторных районах генов, рассматриваются закономерности взаимодействия белков-регуляторов с ДНК.

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ ГЕНОВ В ПРОЦЕССЕ ТРАНСКРИПЦИИ

В. А. ГВОЗДЕВ

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Участок ДНК, способный кодировать клеточные белки, называют геном. Ген должен быть доступен РНК-полимеразе – ферменту, осуществляющему на ДНК, как на матрице, полимеризацию рибонуклеозидтрифосфатов (РНТФ) с образованием информационной РНК:



Это процесс транскрипции. На информационной (матричной) РНК, согласно правилам генетического кода, в результате трансляции на рибосомах образуются белки.

ТРАНСКРИПЦИЯ ГЕНОВ В КЛЕТКАХ БАКТЕРИЙ

Рассмотрим сначала процесс синтеза информационной РНК в клетках бактерий. Он осуществляется с помощью РНК-полимеразы, состоящей из нескольких отдельных взаимодействующих друг с другом белков (полипептидных субъединиц). Одна из них осуществляет основную реакцию полимеризации рибонуклеотидов, остальные помогают ей. РНК-полимераза присоединяется к определенному участку в начале гена, называемому промотором. В этом районе начинается синтез РНК. Промоторы генов бактерий имеют определенную нуклеотидную последовательность (чередование нуклеотидов), “узнаваемую” РНК-полимеразой. Узнавание белками определенных участков ДНК основано на специфичном нековалентном взаимодействии аминокислотных остатков с нуклеотидами.

Для успешного специфичного взаимодействия РНК-полимеразы с ДНК-матрицей необходима белковая субъединица сигма (σ). Когда синтез РНК начинается, сигма-субъединица уходит из комплекса (диссоциирует), она уже больше не нужна (рис. 1А). Для того чтобы началась транскрипция некоторых генов, может понадобиться особый вариант сигма-субъединицы. Поэтому бактерия имеет несколько разных генов, кодирующих образование разных сигма-субъединиц, предназначенных для узнавания разных бактериальных генов. Когда бактерии испытывают стресс (шок), например тепловой, необходимо быстро синтезировать ряд защитных белков и, следовательно, транскрибировать соответствующие гены, кодирующие эти белки. Особый вариант сигма-белков необходим бактериям при образовании спор в условиях

недостатка пищи или воды. Субъединица сигма узнает определенную, характерную для промоторов бактериальных генов, последовательность нуклеотидов, взаимодействуя в основном с большой бороздкой двунитевой спирали ДНК. Сначала образуется “открытый” комплекс ДНК с РНК-полимеразой (рис. 1А), когда двунитевая структура ДНК раскрывается (“плавится”), а затем на одной из нитей ДНК, как на матрице, образуется РНК, последовательность нуклеотидов в которой комплементарна матричной нити ДНК. Синтез РНК заканчивается в определенной точке в конце гена. Участок остановки транскрипции часто представлен такой нуклеотидной последовательностью, где связь рибонуклеотидов с комплементарной матричной нитью ДНК ослаблена. Остановку синтеза РНК в определенной точке могут также осуществлять специальные белки.

Существуют белки, которые в клетках бактерий препятствуют синтезу РНК (выключают ген) или, наоборот, необходимы для активной транскрипции вместе с РНК-полимеразой. Белки, выключающие гены, называют репрессорами, включающие гены, — активаторами. Механизм действия репрессоров обусловлен их специфичным взаимодействием с участком ДНК, называемым оператором. Оператор может находиться в разных положениях относительно промотора. Иногда оператор перекрывается с областью промотора, он может также располагаться как перед промотором, так и за ним. Молекулы репрессора, связанные с ДНК, либо мешают “посадке” РНК-полимеразы, либо, взаимодействуя с полимеразой и ДНК, препятствуют началу синтеза РНК (рис. 1В). Это негативная регуляция транскрипции. Так, транскрипция генов, кодирующих белки, необходимые для расщепления и сбраживания сахаров, подавляется репрессором. Если появляется индуктор — молекула сахара, то она взаимодействует с белковой молекулой репрессора, изменяет его пространственную структуру (конформацию), после чего такой репрессор уже не способен связываться с ДНК и препятствовать взаимодействию промоторов с РНК-полимеразой (рис. 1В). Начинают работать гены, обеспечивающие в конечном итоге расщепление сахаров для сбраживания. Действительно, если в клетке много сахаров, то требуется их активное расщепление и сбраживание. Наряду с такой негативной регуляцией транскрипции с помощью репрессоров наблюдается и позитивная регуляция, когда молекула-активатор связывается с белком-активатором, изменяя его структуру таким образом, что он приобретает свойство связываться с участком ДНК, отстоящим от промотора. В этом случае в основе механизма активации лежит способность молекулы ДНК изгибаться, благодаря чему белок-активатор вступает в контакт с молекулой РНК-полимеразы, обеспечивая эффективный синтез РНК (рис. 1Г).

Отметим следующую особенность регуляции транскрипции в клетках бактерий. Эти клетки не имеют оформленного ядра, отделенного от цитоплазмы. В клетках высших организмов в ядре, огра-

женном мембранами, сосредоточена ДНК и осуществляется синтез РНК, тогда как синтез белка происходит с участием рибосом в цитоплазме. В клетках бактерий образующаяся молекула РНК может сразу же связываться с рибосомами и транслироваться с образованием белка (рис. 1Б). Успешная трансляция способствует транскрипции. Рибосомы, перемещаясь по длине ДНК, как бы подталкивают РНК-полимеразу. “Голая” РНК без рибосом беззащитна, и ее образование в отсутствие трансляции может быть приостановлено в результате взаимодействия со специальным белком, который “выдергивает” образующуюся РНК из комплекса ДНК-полимераза. Действительно, зачем бактерии синтезировать информационную РНК, если нет условий для трансляции и образования кодируемого ею белка? В клетках, имеющих ядро, отделенное

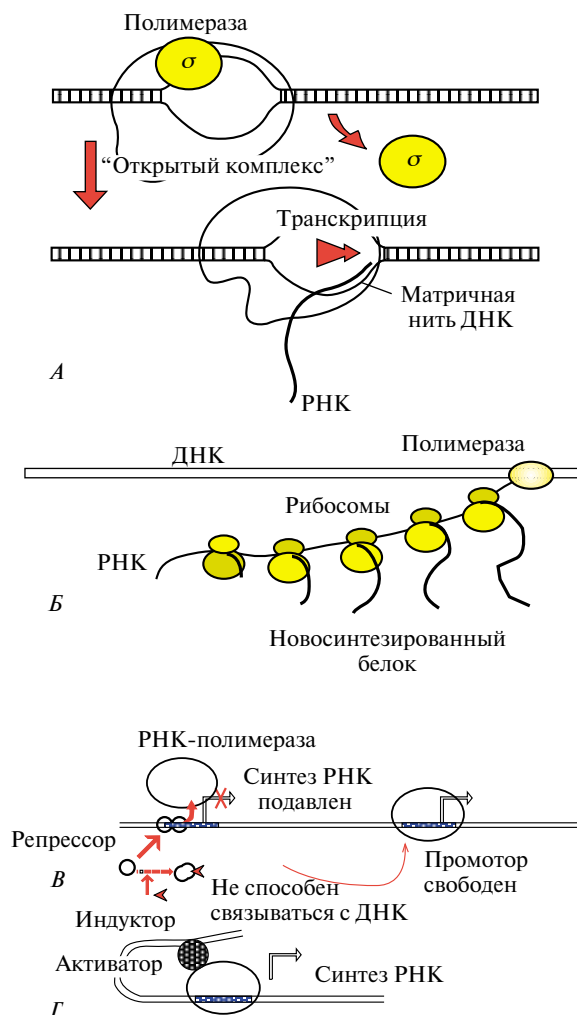


Рис. 1. Взаимодействие РНК-полимеразы с промотором и начало синтеза РНК у бактерий. Области промотора зачернены.

мембраной от цитоплазмы, синтеза РНК и белка разобщены. Поэтому способ регуляции транскрипции с участием рибосом, широко распространенный у бактерий, здесь невозможен.

РОЛЬ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ (КОНФОРМАЦИИ) МОЛЕКУЛЫ ДНК В ПРОЦЕССЕ ТРАНСКРИПЦИИ

Способ воздействия белка-активатора на РНК-полимеразу показывает, что молекула ДНК — не “жесткая” палка, а достаточно гибкая структура. Способность изгибаться в определенных участках может определяться особенностями нуклеотидной последовательности. Так, например, блоки следующих друг за другом пар оснований аденин — тимин, если расстояние между блоками составляет 10 нуклеотидных пар, обеспечивают самопроизвольный изгиб ДНК, который можно наблюдать в электронный микроскоп. ДНК изгибается и при взаимодействии с ней регуляторных белков — негативных регуляторов и активаторов (рис. 2).

Особую роль в обеспечении процесса транскрипции, равно как и репликации (воспроизведения двойной спирали перед делением), играет сверхспирализация ДНК. Бактериальная хромосома представляет собой кольцо двунитевой спирали ДНК, закрепленное в клеточной мембране (рис. 2). Двойная спираль этого кольца может быть дополнительно изогнута в сверхспираль, при этом ДНК находится в напряженном состоянии, а первичная двойная спираль при уменьшении числа сверхвитков может быть в определенных участках расплетена и в целом “недокручена” (рис. 2). Сверхспирализацию ДНК можно иллюстрировать на модели скрученной резиновой трубки (рис. 2*В*). Предполагается, что локальное частичное расплетание двойной спирали может облегчать взаимодействие этих участков с регуляторными белками. Поэтому транскрипция более эффективно осуществляется на сверхспирализованной ДНК.

Перечисленные выше принципы регуляции транскрипции (способ действия репрессоров и в особенности активаторов, изгибы ДНК) действуют и в клетках высших организмов. Процесс сверхспирализации ДНК наблюдается и здесь, хотя у многоклеточных хромосомы не кольцевые, а палочковидные. Однако структура растянутой ДНК в неделящемся ядре, где хромосом не видно, представлена также отдельными петлями (доменами), закрепленными в так называемом матриксе, прилежащем к ядерной мембране (рис. 2). Поэтому отдельные участки хромосомы можно рассматривать как кольцевые структуры, способные к сверхспирализации. В клетках бактерий кольцевая хромосома также может быть сложена в отдельные домены. Роль сверхспирализации, обеспечивающей транскрипцию и репликацию, велика. Сверхспирализация обеспечивается специальными ферментами-топоизомерами, способными создавать сверхспирализацию ДНК или, наоборот, уничтожать сверхвитки (рис. 2*Б*). В результате образуются

топоизомеры, содержащие в молекулах ДНК большее или меньшее количество сверхвитков. Топоизомеразы способны как разрезать ДНК, так и зашивать образующийся разрыв. В течение того времени, пока разрыв существует, может происходить вращение концов спирали ДНК относительно друг друга, что приводит либо к уменьшению, либо к увеличению сверхспирализации. Таким образом, пространственная структура ДНК достаточно подвижна и динамична, образуя изгибы, сверхвитки, а также расплетенные участки. Образование этих динамичных, способных переходить одна в другую структур в значительной степени определяется удивительными свойствами самой ДНК, но сильно облегчается при взаимодействии со специфическими регуляторными белками. Поэтому схемы, иллюстрирующие на плоскости листа бумаги стадии транскрипции и ее регуляцию, на самом деле следовало бы представлять в виде трехмерных динамичных моделей.

ТРАНСКРИПЦИЯ В КЛЕТКАХ ОРГАНИЗМОВ, ИМЕЮЩИХ ОФОРМЛЕННОЕ ЯДРО (ЭУКАРИОТЫ), ОТДЕЛЕННОЕ ОБОЛОЧКОЙ ОТ ЦИТОПЛАЗМЫ

К эукариотам относятся не только все многоклеточные организмы, но и некоторые одноклеточные микроорганизмы, например дрожжи. Клетки этих организмов имеют сложную мембранную цитоплазматическую сеть и клеточные органеллы. Здесь, по сравнению с бактериями, регуляция транскрипции усложнена. Велико число дополнительных белков, обеспечивающих работу РНК-полимераз. РНК-полимеразы состоят из большого числа белковых субъединиц. РНК-полимеразы эукариот сами по себе не способны узнать промотор, им помогают в этом другие белки — многочисленные факторы транскрипции. Один из них, обеспечивающий сборку транскрипционного комплекса на ДНК, способен “оседлать” ДНК-спираль таким образом (рис. 3), что участки седла расположатся по малым бороздкам двунитевой спирали ДНК. Затем уже могут присоединиться другие факторы и, наконец, сама РНК-полимераза. Самое начало транскрипции в значительной степени зависит от химической модификации отдельных субъединиц полимеразы. Например, отмечено интенсивное фосфорилирование одной из них с образованием эфирной связи между гидроксилом аминокислот и остатками фосфорной кислоты. Только после фосфорилирования, придающего белкам дополнительно заряженные группы, весь комплекс, включающий собственно РНК-полимеразу и многочисленные дополнительные факторы, способен обеспечить активную транскрипцию гена.

Перед участком взаимодействия полимеразы с ДНК (собственно промотор) располагаются короткие нуклеотидные последовательности — “мотивы” (например, ГГЦГГ, АТТТГЦАТ и другие — это последовательности нуклеотидов одной из комплементарных нитей, где Г — гуанин, Ц — цитидин,

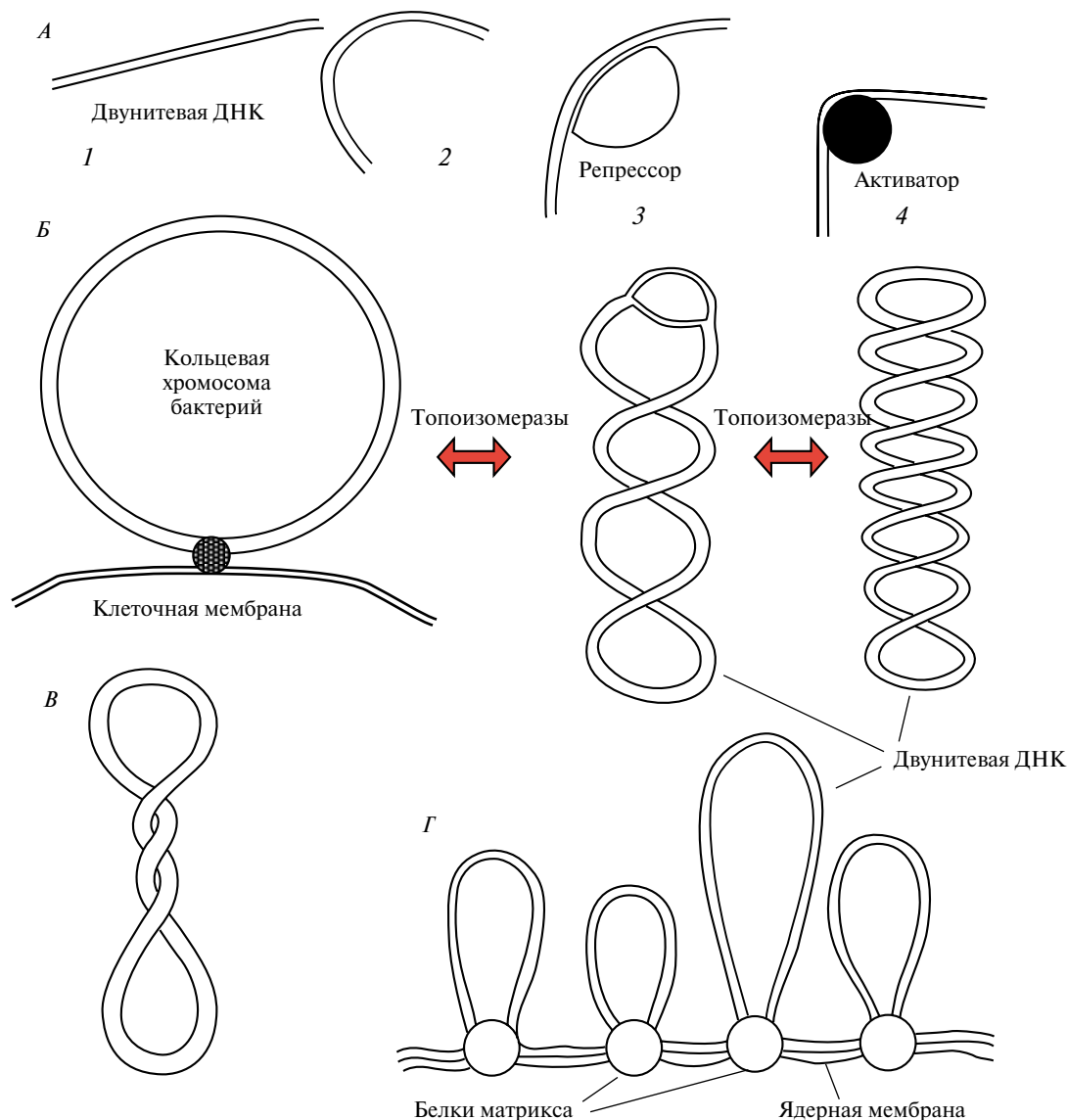


Рис. 2. Подвижность пространственной структуры ДНК.

А: 1 – участок молекулы ДНК со случайной нуклеотидной последовательностью; 2 – самопроизвольный изгиб ДНК, определяемый особенностями нуклеотидной последовательности; 3, 4 – изгибы ДНК в результате присоединения белка репрессора или активатора. *Б* – сверхспирализация ДНК. *В* – представление о сверхспирализации на модели скрученной резиновой трубки. *Г* – петельная укладка ДНК в клеточном ядре.

Т – тимидин и А – аденин), узнаваемые факторами транскрипции. Некоторые из них узнаются белками, составленными из двух идентичных или достаточно сходных полипептидных субъединиц. Такой принцип узнавания широко распространен и у бактерий. Его преимущество состоит в том, что небольшая молекула индуктора или активатора, присоединяясь к одной субъединице, резко ускоряет присоединение второй молекулы к другой субъединице, способствуя тем самым быстрому образованию биологически активного белкового

комплекса в ответ на изменение концентрации индуктора/активатора в клетке. Другие важные следствия парной (димерной) структуры белков, взаимодействующих с ДНК, будут отмечены дальше. Короткие нуклеотидные последовательности (“мотивы”), узнаваемые факторами транскрипции, обычно разбросаны на участке длиной 300 – 400 нуклеотидных пар перед геном (рис. 3А). Кроме того, у эукариот нередко встречаются усилители, представленные также короткими участками ДНК, узнаваемыми белками. Усилители могут быть

расположены достаточно далеко, на расстоянии 1000 нуклеотидных пар и более от старта транскрипции. Их активирующее воздействие на транскрипцию гена можно представить, принимая во внимание, что ДНК может изгибаться, в результате чего усилитель и связанный с ним белок будут приближены к участку связывания РНК-полимеразы с ДНК (рис. 3). Сходным образом могут действовать и “глушители”, подавляющие транскрипцию. Интересно, что усилитель может превращаться в глушитель в зависимости от того, какие белки с ним будут взаимодействовать в данной клетке. Клетки разных тканей различаются по набору таких регуляторных белков. Благодаря этому достигается про-

цесс дифференцировки в развитии организма, который приводит к образованию разных типов тканей, различающихся наборами работающих генов. Наличие тех или иных белковых факторов, взаимодействующих с промотором или усилителем, либо глушителем, будет проявляться в том, что данный ген либо будет активно работать (“экспрессироваться”), либо его активность будет подавлена (“репрессирована”).

Итак, активная транскрипция гена становится возможной после того, как на ДНК соберется крупный белковый комплекс, включающий факторы транскрипции и РНК-полимеразу. Целый ряд других белков, присоединяясь к ДНК в области

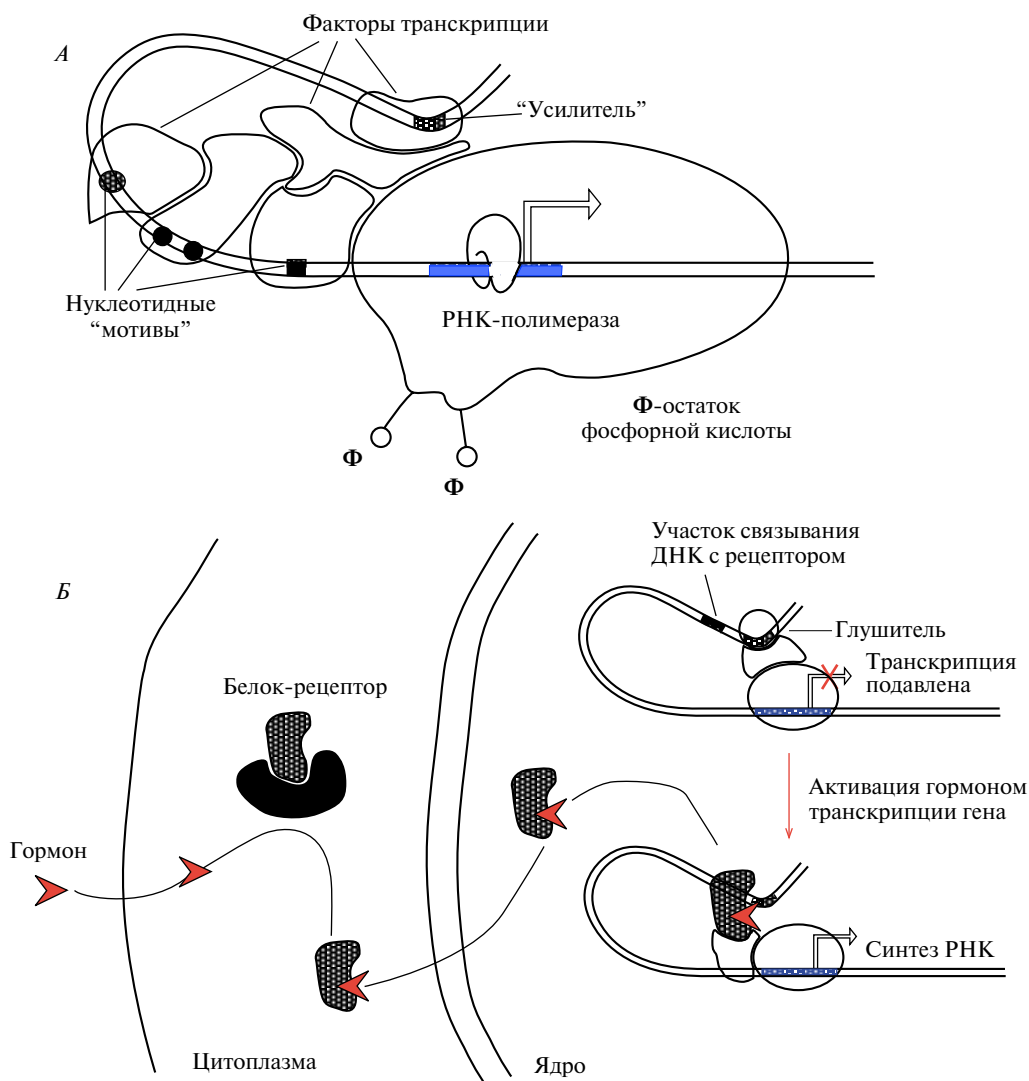


Рис. 3. Транскрипционные комплексы в ядрах клеток высших организмов. Стрелка указывает начало транскрипции. *А* – пространственные взаимодействия белков друг с другом и с ДНК. *Б* – воздействие стероидных гормонов на активность генов.

коротких нуклеотидных “мотивов”, располагающихся вблизи гена или удаленных от него, взаимодействуют друг с другом или непосредственно с РНК-полимеразой, обеспечивая транскрипцию. Пространственные структуры (конформация) белковых факторов должны быть хорошо “подогнаны” друг к другу (рис. 3), обеспечивая тем самым либо работу гена, либо, наоборот, его выключение. Такой способ взаимодействия компонентов – белковых факторов транскрипции и РНК-полимеразы друг с другом – сравнивают со складыванием отдельных, достаточно причудливой формы кусочков детской мозаики, когда ребенку удается составить осмысленную живую картинку из отдельных фрагментов. В рамках этой модели мозаики можно представить себе, как действуют, например, стероидные гормоны. Гормон проникает в клетку, где в цитоплазме связывается с рецептором-белком, являющимся фактором транскрипции. В результате такого взаимодействия участок белковой молекулы-рецептора (“домен”), способный специфично связываться с ДНК, освобождается от других белков, скрывавших его в отсутствие гормона (рис. 3Б). Комплекс гормона с рецептором перемещается в ядро и связывается с определенными нуклеотидными “мотивами” тех генов, которые регулируются гормонами. Например, это гены, кодирующие белки, регулирующие концентрацию кальция в организме (остеокальцин) и определяющие образование костей. В результате неактивный транскрипционный комплекс может превратиться в активный благодаря вытеснению из него белка, связанного с участком “глушителя” на ДНК.

Гормон-рецепторные комплексы могут не только активировать, но и подавлять активность генов. В некоторых случаях разные гормон-рецепторные комплексы конкурируют между собой за участки связывания с ДНК. При увеличении концентрации активирующего гормон-рецепторного комплекса может быть вытеснен другой гормон-рецепторный комплекс, репрессирующий активность гена.

ХРОМАТИН

В клетках эукариот ДНК связана с белками значительно теснее, чем у бактерий. Такой комплекс белков с ДНК называют хроматином. ДНК в неделящемся ядре организована в нуклеосомы (рис. 4). Нуклеосома содержит 8 молекул ядерных белков-гистонов, образующих глобулы, на которые навита ДНК. Между нуклеосомами находится участок ДНК (“линкер”), который может быть свободным от белков или связан с особым гистоном, определяющим более плотную упаковку хроматина. Перед делением клетки такая нуклеосомная структура сильно уплотняется, делается более компактной благодаря сворачиванию в спираль. В конечном счете образуется видимая в микроскоп в митозе хромосома, содержащая плотно упакованную в спираль ДНК.

В неделящемся ядре, где активно работает ряд генов, нуклеосомы расположены достаточно строго

в определенных точках в промоторной области. Присутствие нуклеосом вместо факторов транскрипции в области промотора обычно подавляет активность генов, препятствуя присоединению факторов транскрипции. Белки нуклеосом – гистоны конкурируют с факторами транскрипции за участки свободной от белков ДНК. Такие участки могут образовываться в клетке сразу после репликации (воспроизведения двойной спирали) ДНК. Если гистоны успеют образовать нуклеосомные структуры в условиях, когда концентрация факторов транскрипции недостаточна, то ген оказывается неактивным (репрессированным). Наоборот, при достаточной концентрации факторов они успешно конкурируют с гистонами и в области промотора образуют специфичную нуклеосомную структуру, прилегая к РНК-полимеразе. В этом случае ген будет активно работать. В отдельных случаях, напротив, нуклеосомная организация, обеспечивает особую пространственную трехмерную структуру хроматина, необходимую для транскрипции гена.

В клетке могут работать механизмы, обеспечивающие при необходимости активное разрушение нуклеосомной структуры и активацию гена. Этот процесс “сдирания” гистонов нуклеосом с ДНК требует энергетических затрат (расхода аденозинтрифосфорной кислоты) и проходит достаточно эффективно. В результате участки, занятые нуклеосомами, связываются с факторами транскрипции, обеспечивая активность гена. Образуется структура “активного хроматина”, представленная на рис. 4.

КАКИМ ОБРАЗОМ ВНЕШНИЕ ФАКТОРЫ СИГНАЛИЗИРУЮТ О НЕОБХОДИМОСТИ АКТИВИРОВАТЬ РАБОТУ ГЕНА?

Стероидные гормоны, легко проникающие в клетку через липидную мембрану, регулируют активность генов. Каким же образом осуществляется влияние на работу генов ряда внешних факторов, не проникающих в клетку? Такими факторами могут быть полипептидные гормоны (например, инсулин и др.) и многочисленные белковые факторы роста, управляющие делением клеток. На поверхности клетки имеется ряд белковых молекул-рецепторов, пронизывающих мембрану. Эти рецепторы взаимодействуют с белками, находящимися вне клетки. В результате такого взаимодействия активируются примембранные ферменты-протеинкиназы, осуществляющие фосфорилирование ряда других белков – А, Б и т. д. (рис. 5). Уже отмечалась функциональная роль фосфорных остатков при фосфорилировании субъединицы РНК-полимеразы. Фосфорилирование белка А превращает его в протеинкиназу, осуществляющую в свою очередь фосфорилирование белка Б и превращение его опять в активную протеинкиназу, в свою очередь специфично фосфорилирующую ряд других белков. Возникает каскад реакций фосфорилирования. В результате фосфорилируются факторы транскрипции, образующие семейство J, содержащее

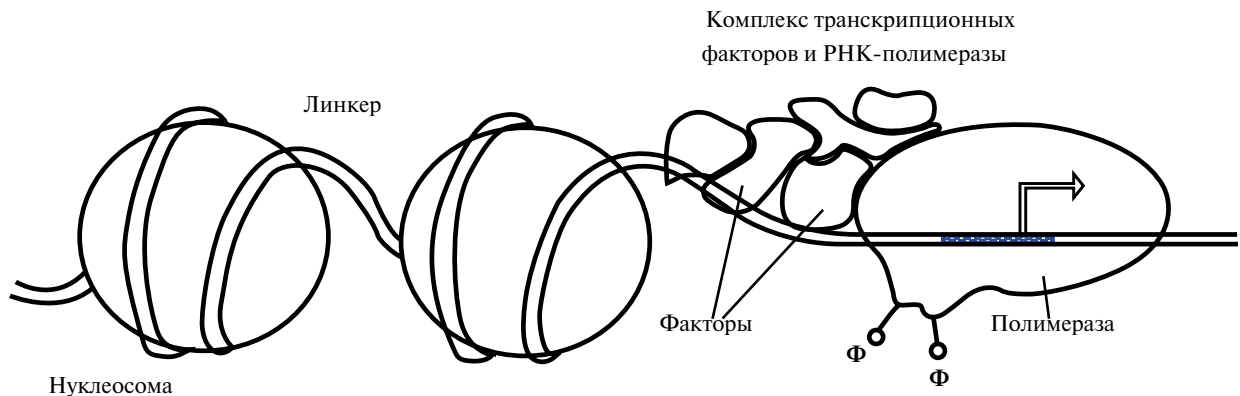


Рис. 4. Нуклеосомная организация ДНК в составе хроматина.

отдельных представителей J1, J2, J3 и т. д. Эти белки как факторы транскрипции активны только в состоянии пар – димеров, включающих идентичные субъединицы (пары J1J1 или J2J2) или разные (пары J1J2 или J2J3). Способность образовывать пары из неидентичных субъединиц (гетеродимеры) обеспечивает образование значительно большего числа таких возможных пар. Если число вариантов J равно n , то число разнообразных пар (димеров) будет равно $n(n - 1)/2$. Каждая из этих пар может обладать определенной специфичностью при взаимодействии с промоторами разных генов. В результате фосфорилирований, вызванных взаимодействием белка (фактора роста) с рецептором клеточной поверхности, образуется большое разнообразие димерных факторов транскрипции, запускающих работу целого ряда генов, необходимых для клеточных делений. На этом примере видна большая биологическая роль фосфорилирования белков протеинкиназами.

Клетка на определенных стадиях развития организма выбирает одну из возможностей: либо она продолжает делиться, либо дифференцируется, т. е. становится специализированной клеткой (клеткой нервной, почечной, костной и др. тканей). Клеточные деления поддерживает каскад реакций фосфорилирования под действием факторов роста. Отметим, что механизм запуска фосфорилирований работает таким образом, что он сам собой затухает, если нет соответствующих постоянных внешних “раздражителей”, постоянно стимулирующих размножение клеток и рост тканей. Следовательно, необходимо постоянное присутствие внешних стимуляторов, чтобы поддерживать клеточный рост. В то же время активность фосфорилированных димерных факторов транскрипции может быть блокирована стероидными гормонами, проникающими в клетку и в ядро в составе гормон-рецепторных комплексов. Один из возможных механизмов блокирования транскрипции, вызываемой J-факторами, определяется белок-белковыми взаимодействиями между JJ-димером и гормон-рецепторным ком-

плексом (рис. 5). В результате этих взаимодействий комплекс ДНК-JJ диссоциирует и ген, обеспечивающий клеточный рост, перестает работать. В то же время гормон активирует другие гены, необходимые для клеточной дифференцировки. Например, активируется работа гена, кодирующего остеокальцин. Таким образом, гормон останавливает клеточные деления и препятствует образованию клеточной массы, вызывая дифференцировку клеток. Следовательно, можно видеть, что способ воздействия гормон-рецепторного комплекса на ген может быть двояким: комплекс соединяется с ДНК и активирует ген; комплекс взаимодействует с другими факторами транскрипции и блокирует транскрипцию гена.

Транскрипционные факторы типа J кодируются генами, которые необходимы для нормального, но регулируемого роста клеток. Однако если ген испорчен мутацией, в результате чего образуется J-фактор с измененными свойствами или в непомерно большой концентрации, то регулировать рост (например, с помощью гормона) уже не удастся. Например, в результате мутации прочность связывания J-фактора с ДНК может быть сильно увеличена, а взаимодействие с гормон-рецепторным комплексом ослаблено. Рост клеток выходит из-под контроля, создается возможность для злокачественного роста. Клеточный ген, испорченный мутацией и вызывающий опухолевый рост, называют онкогеном. Протоонкогенами называют нормальные клеточные гены, которые в результате мутаций могут быть превращены в онкогены. Приведенный пример показывает, что протоонкогеном может быть ген, кодирующий фактор транскрипции. Протоонкогенами могут выступать и другие гены, например те, которые кодируют белки, участвующие в восприятии и проведении внешних сигналов (например, гены, кодирующие мембранные рецепторы). В этом случае также нарушается нормальная регуляция транскрипции генов за счет внешних сигналов, что сопровождается нерегулируемым, опухолевым ростом клеток.

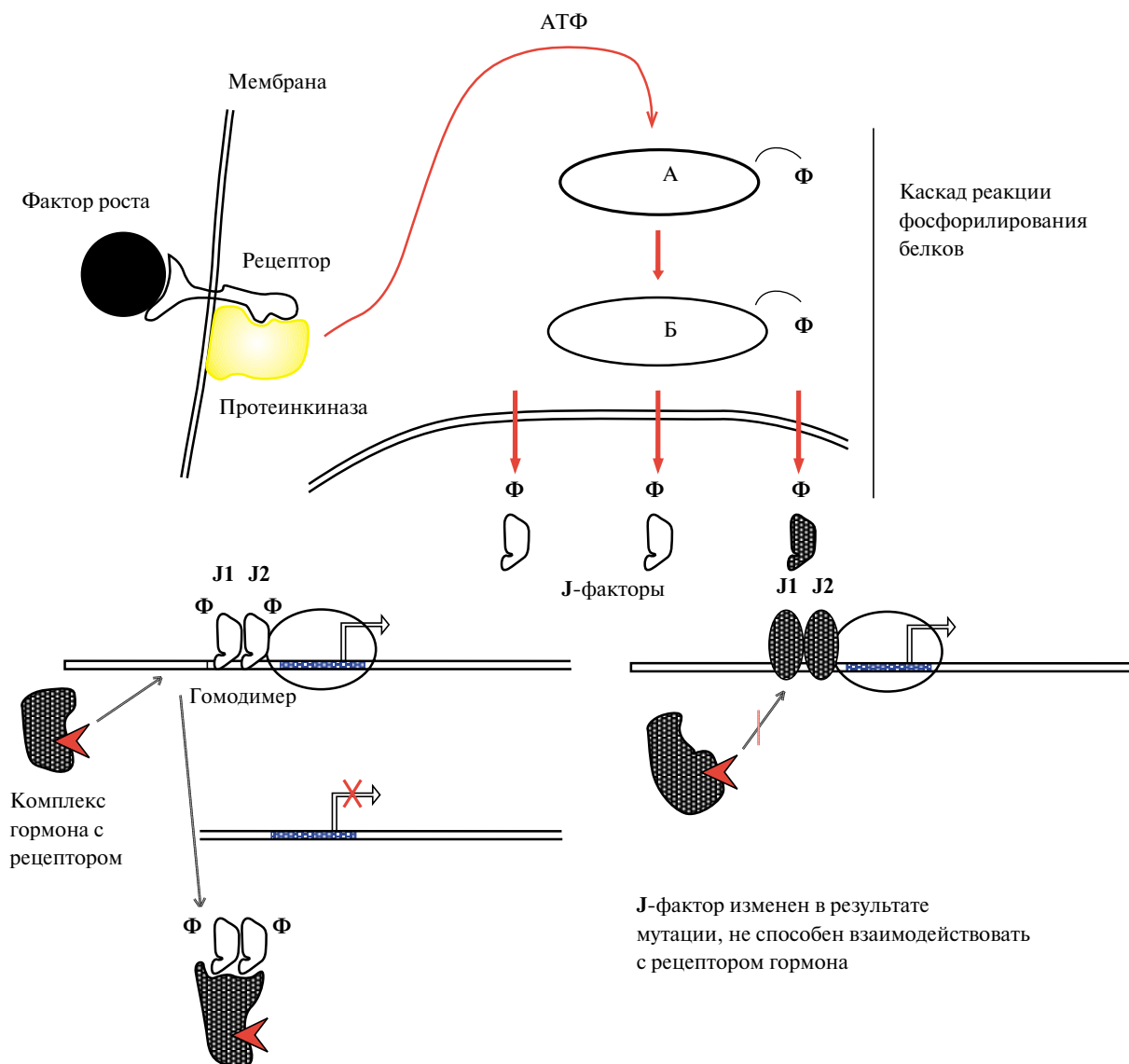


Рис. 5. Восприятие (рецепция) внешних сигналов, активирующих транскрипцию генов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрены некоторые механизмы регуляции транскрипции у бактерий и высших организмов. Следует помнить о существовании следующих закономерностей, лежащих в основе этих механизмов.

1. Пространственная структура двунитевой спирали ДНК подвижна, спираль способна изгибаться, сверхспирализоваться и расплетаться в отдельных участках.

2. Белки, осуществляющие транскрипцию и регулирующие ее, "узнают" короткие (около 10 нуклеотидных пар) последовательности ДНК и взаимодействуют с этими участками ДНК. В результа-

те определяется старт транскрипции в начале гена и достигается высокая эффективность транскрипции.

3. Регуляция транскрипции достигается также благодаря высокоспецифичным взаимодействиям белковых молекул друг с другом. Тем самым обеспечивается образование активирующего комплекса белков вблизи старта транскрипции или, наоборот, создание структуры, препятствующей транскрипции.

4. В клетках высших организмов присутствует большое количество белковых факторов, участвующих в регуляции транскрипции. Промоторы генов, с которыми эти белки взаимодействуют, сложно устроены.

Не следует забывать, что конечное проявление активности гена, т. е. образование кодируемого геном белка, в особенности у высших организмов, определяется не только транскрипцией, но и зависит от ряда химических превращений новообразованной молекулы РНК на пути к зрелой информационной РНК. В цитоплазме осуществляется трансляция информационной РНК с образованием белка. Способы регуляции проявления активности гена на этапах химической модификации РНК после транскрипции, а также в процессе трансляции зрелой информационной РНК требуют специального рассмотрения в отдельных статьях.

Автор благодарит А.В. Тулина за большую помощь при подготовке статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Франк-Каменецкий М. Д.* Самая главная молекула. М.: Наука, 1983.
2. *Льюин Б.* Гены. М.: Мир, 1987.
3. *Георгиев Г. П.* Гены высших организмов и их экспрессия. М.: Наука, 1989.
4. *Нейфах А. А., Лозовская Е. Р.* Гены и развитие организма. М.: Наука, 1984.
5. *Пташине М.* Переключение генов. М.: Мир, 1988.