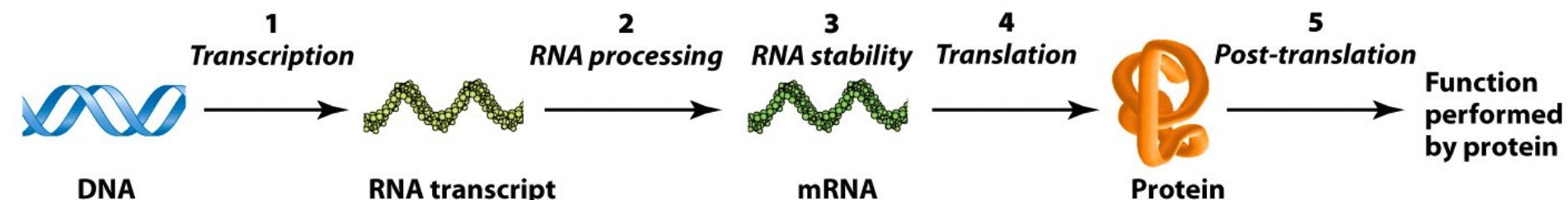


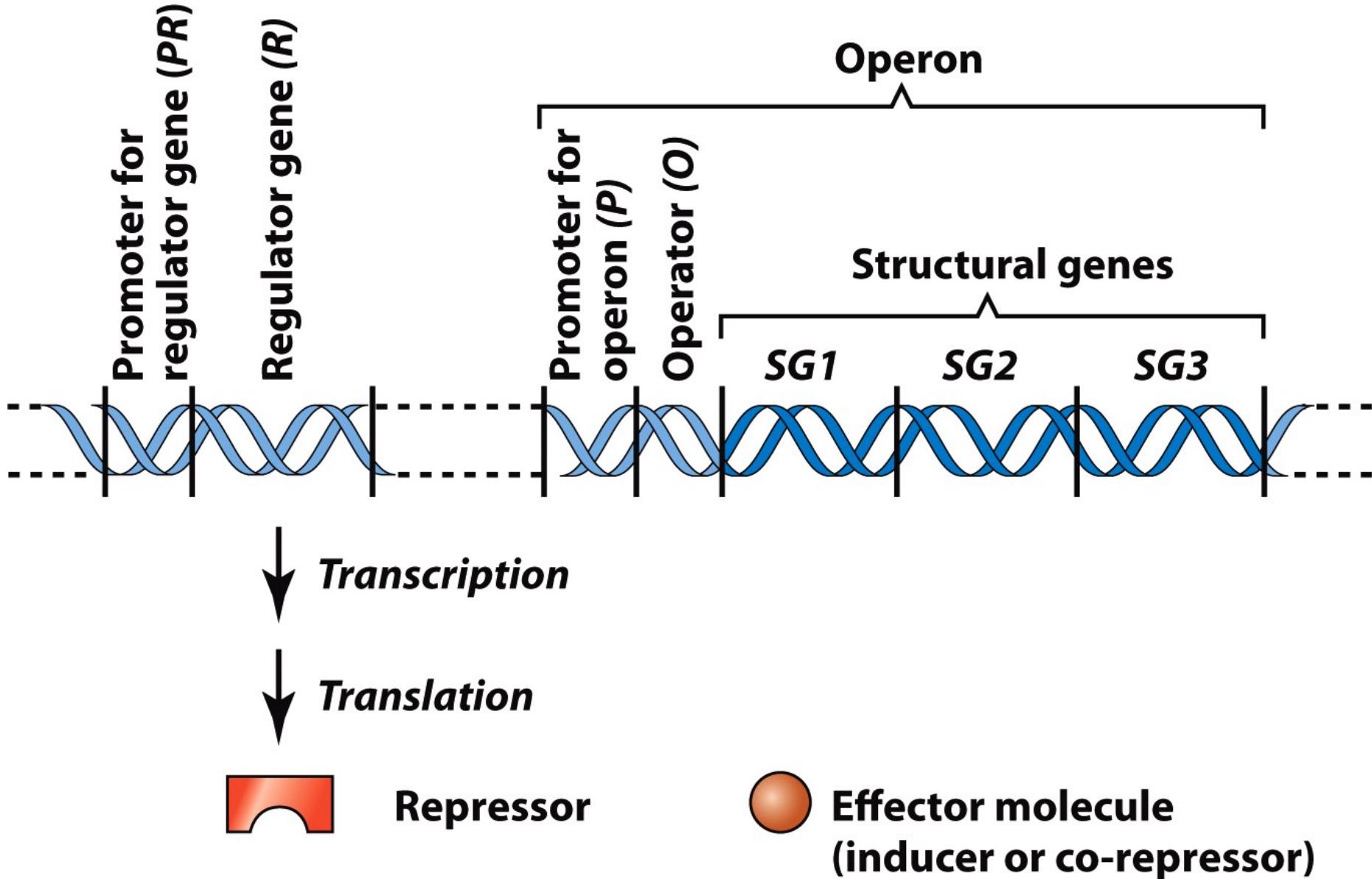
Expresia génov III:

Regulácia génovej expresie

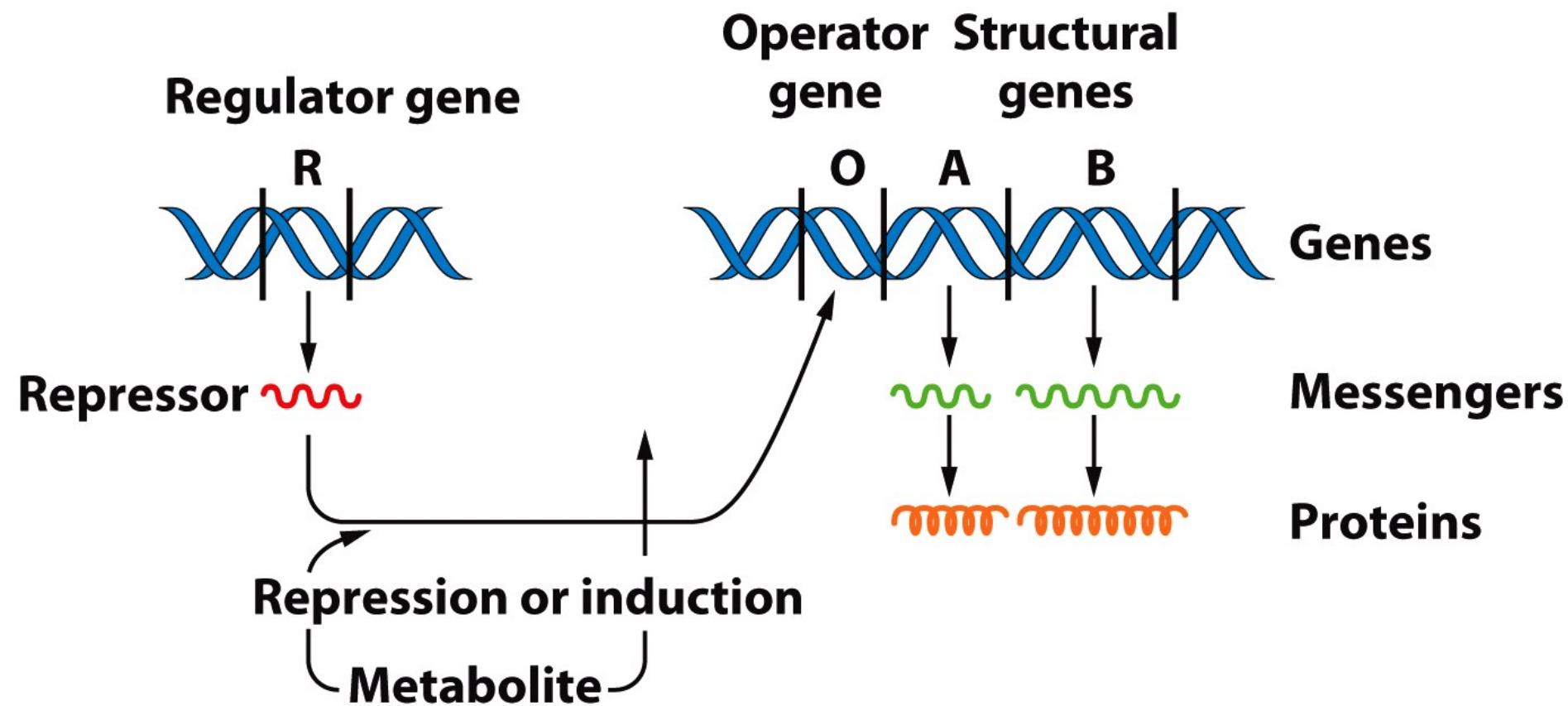
Expresia („aktivita“) génov je u prokaryotov regulovaná na viacerých úrovniach



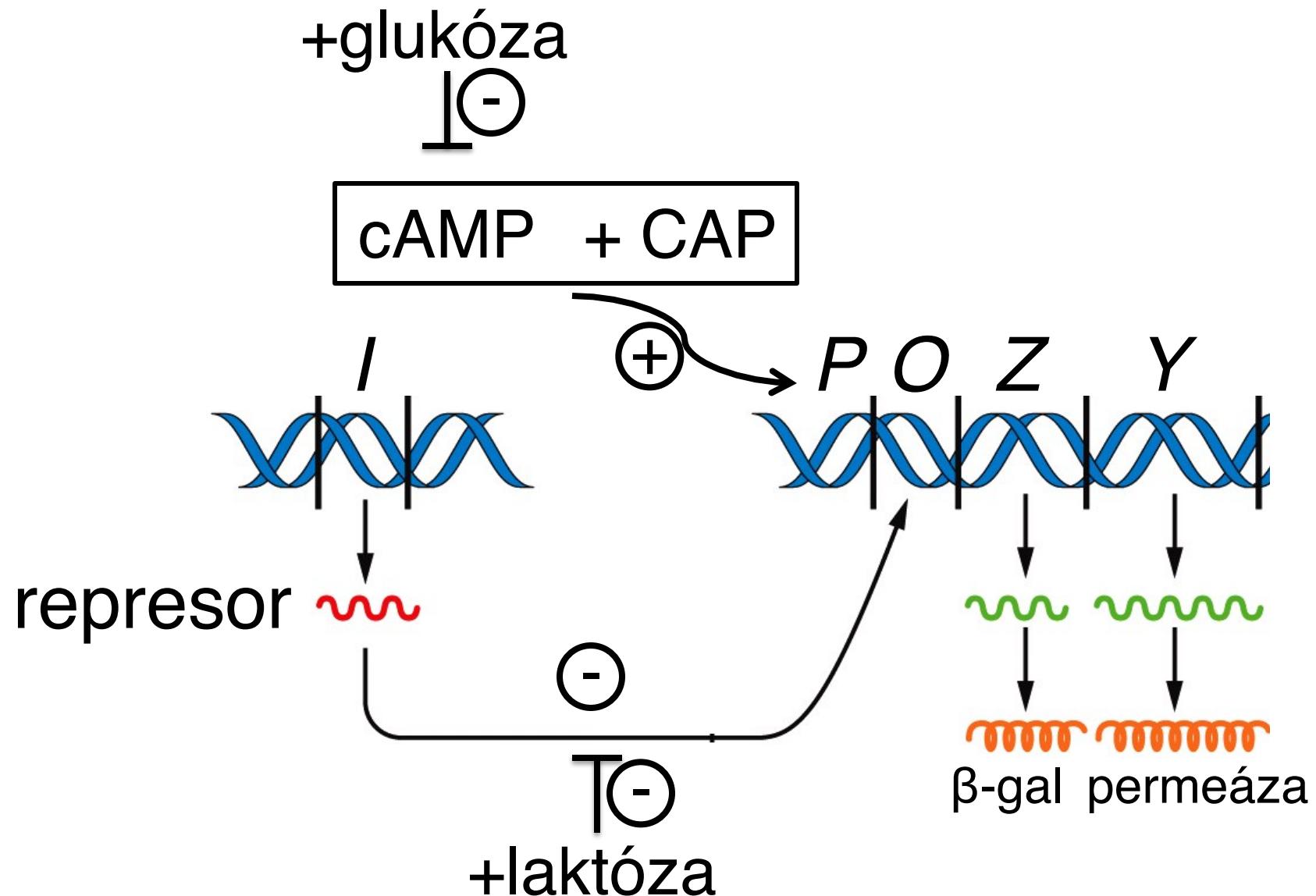
Gény sú u prokaryotov organizované do operónov



Operónový model Jacoba a Monoda (1961)



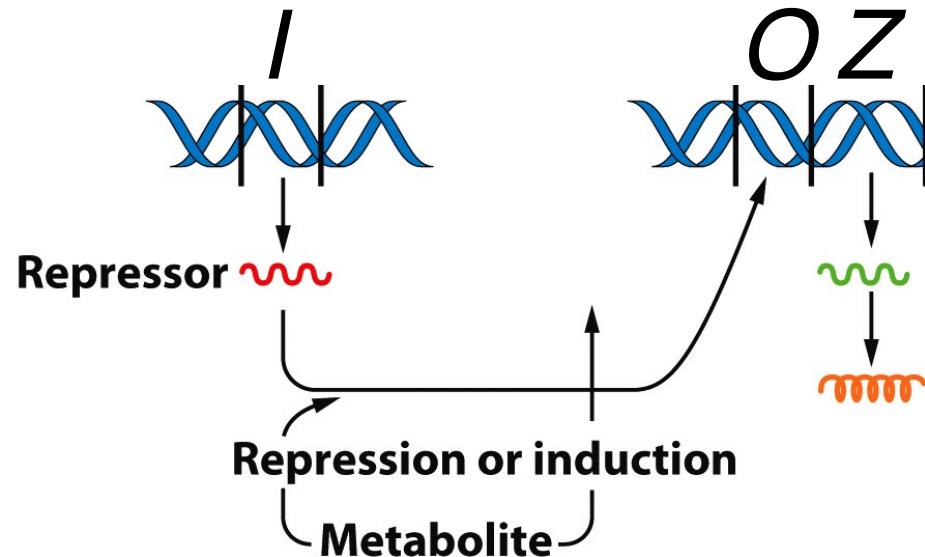
lac operón je pod negatívou (represor) i pozitívou (CAP-cAMP) kontrolou



<https://www.youtube.com/watch?v=oBwtxdl1zvk>

<http://vcell.ndsu.edu/animations/lacOperon/movie-flash.htm>

Fungovanie *lac* operónu je možné študovať genetickými metódami

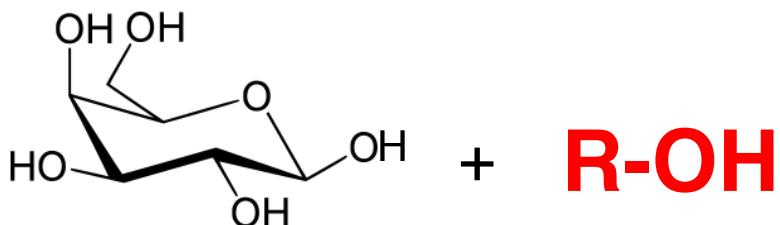
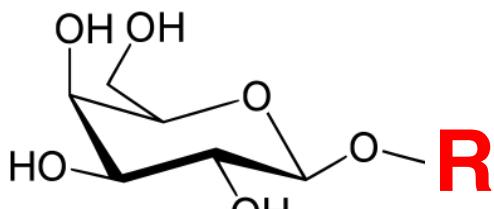


- I - gén pre represor
 O - operátor
 Z - gén pre β -galaktozidázu (β -gal)
 O^C - konštitutívny operátor

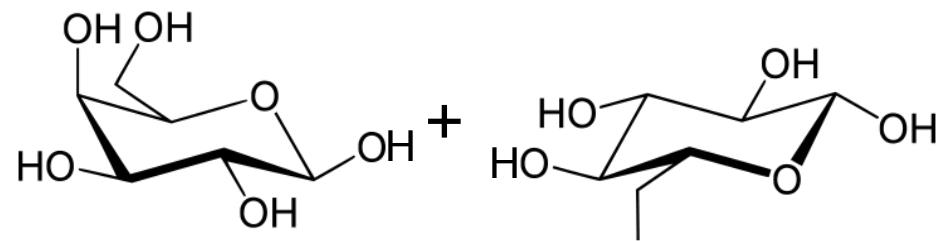
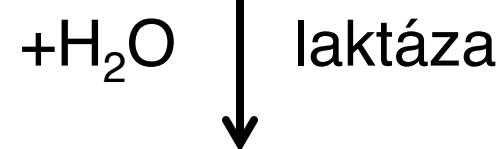
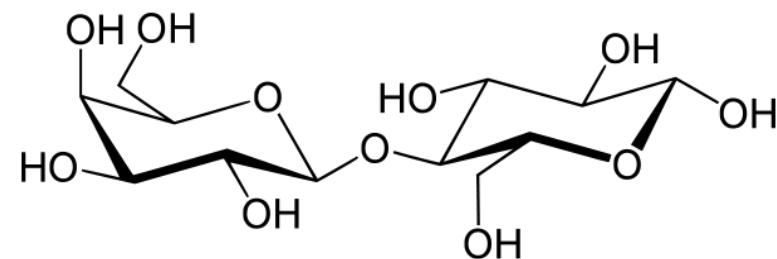
Aktivita β -gal

Genotyp	- laktóza / + laktóza
$I^+O^+Z^+$	- +
$I^+O^+Z^-$	- -
$I^-O^+Z^+$	+ +
$I^+O^CZ^+$	+ +
$I^-O^CZ^+$	+ +
$I^-O^CZ^-$	- -

Laktáza je β -galaktozidáza špecifická pre laktózu



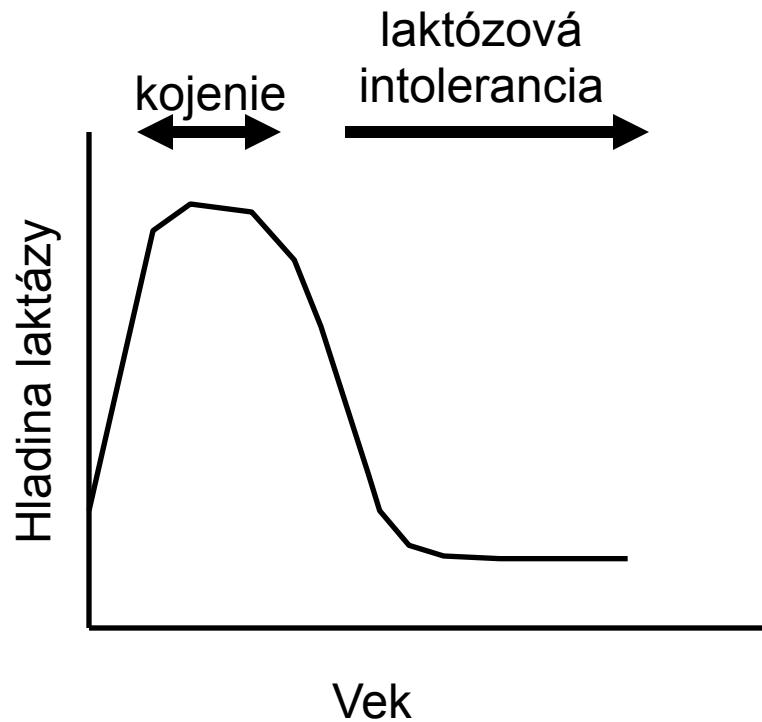
galaktóza



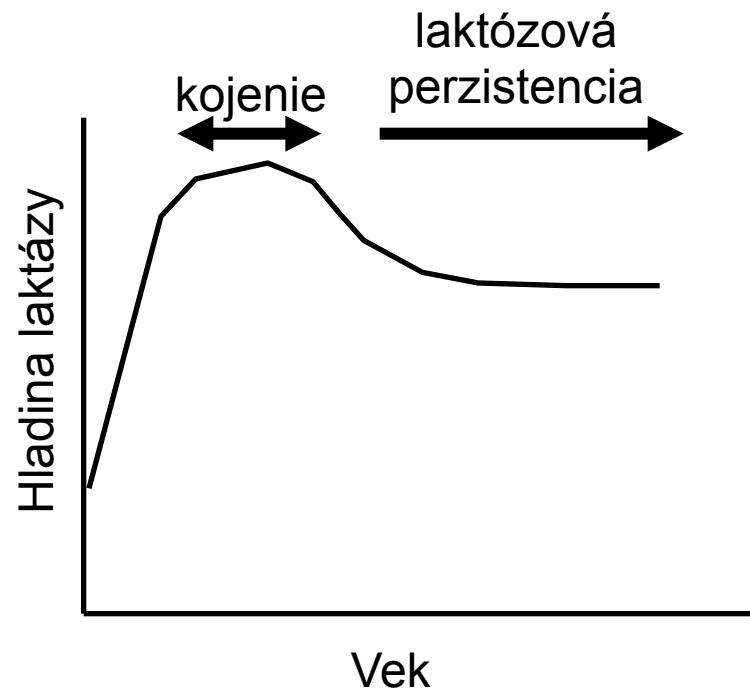
galaktóza

glukóza

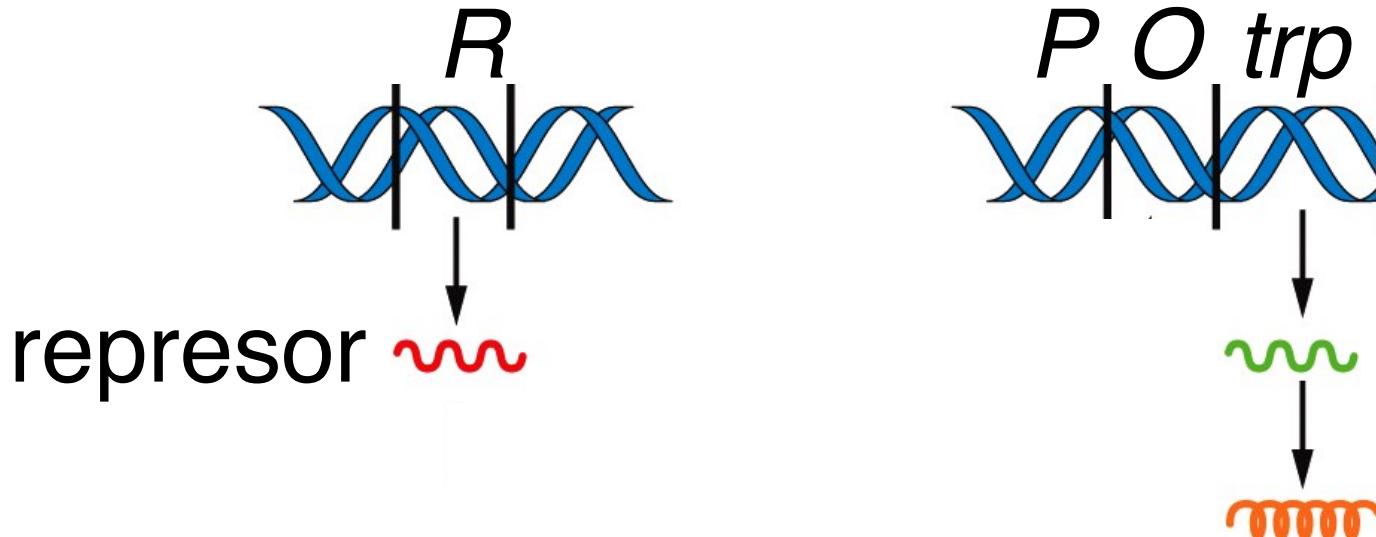
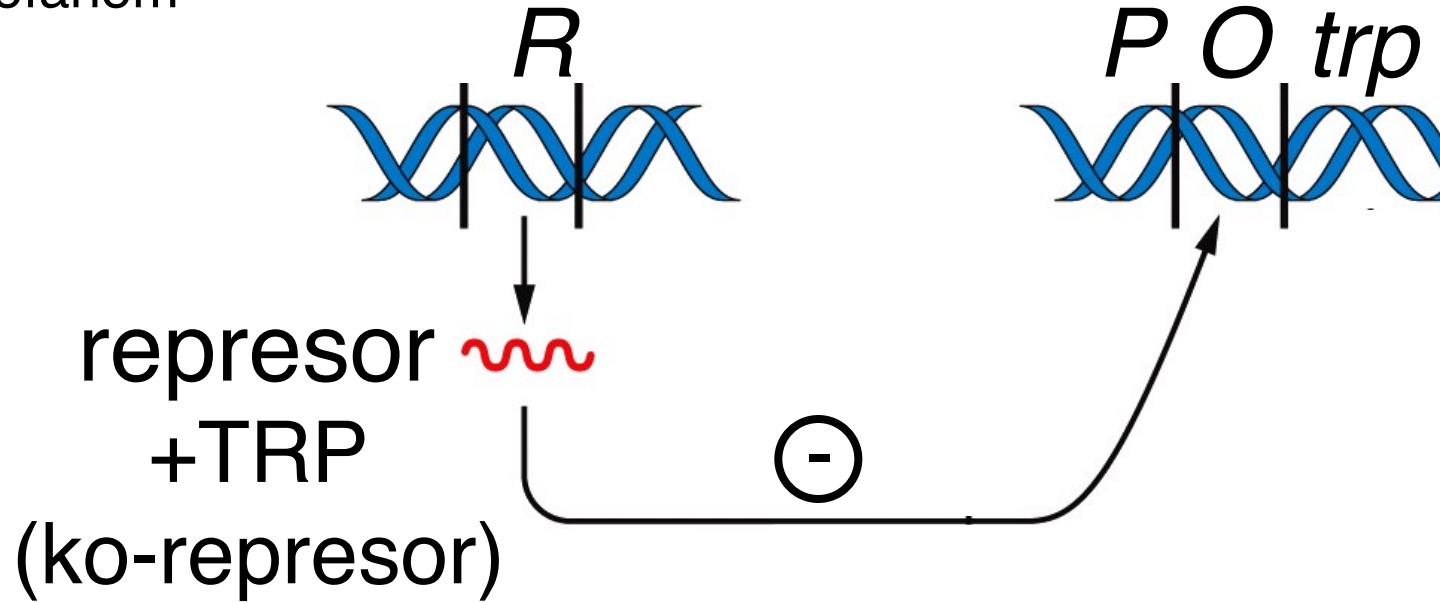
Expresia génu pre laktázu u väčšiny cicavcov dramaticky klesá po ukončení kojenia



V dôsledku mutácií v sekvenciách DNA, ktoré ovplyvňujú expresiu génu pre laktázu je časť príslušníkov ľudskej populácie schopná katabolizovať laktázu aj v dospelosti

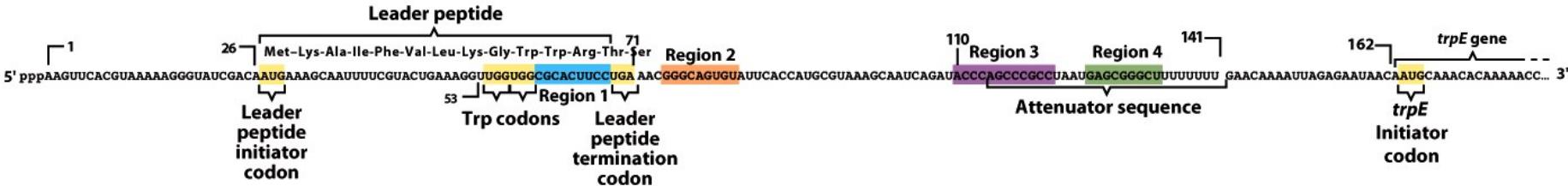


trp operón je pod negatívnou prostredníctvom represora aktivovaného tryptofánom



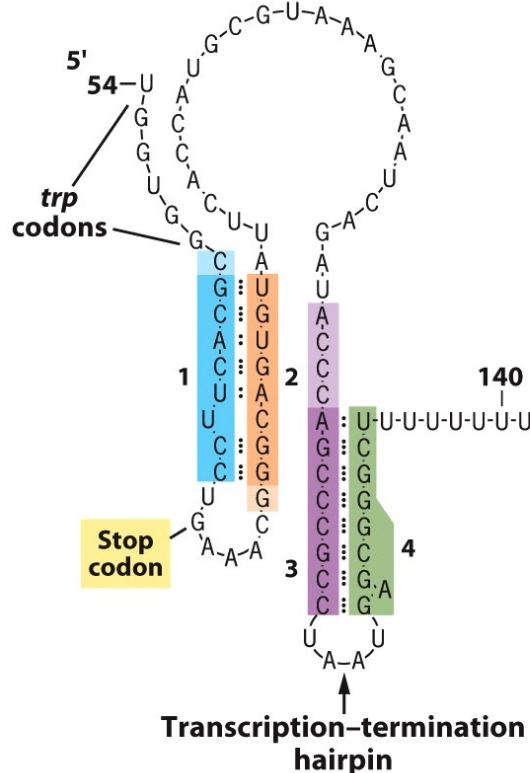
trp operón využíva okrem regulácie sprostredkovanej repressorom aj tzv. atenuáciu

Regulatory components of the *trpL* region



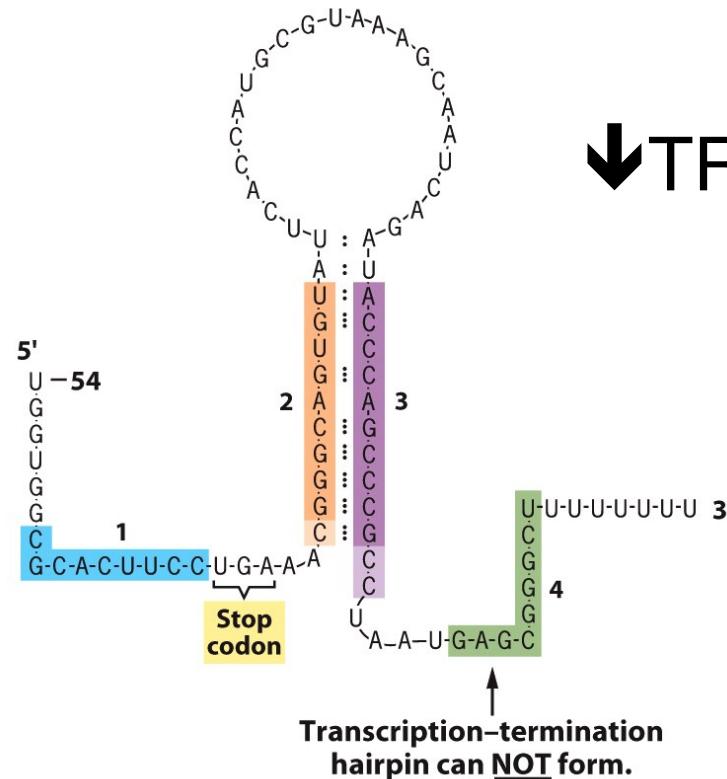
Alternate 1: Regions 1 and 2
base-paired and regions
3 and 4 base-paired

↑ TRP

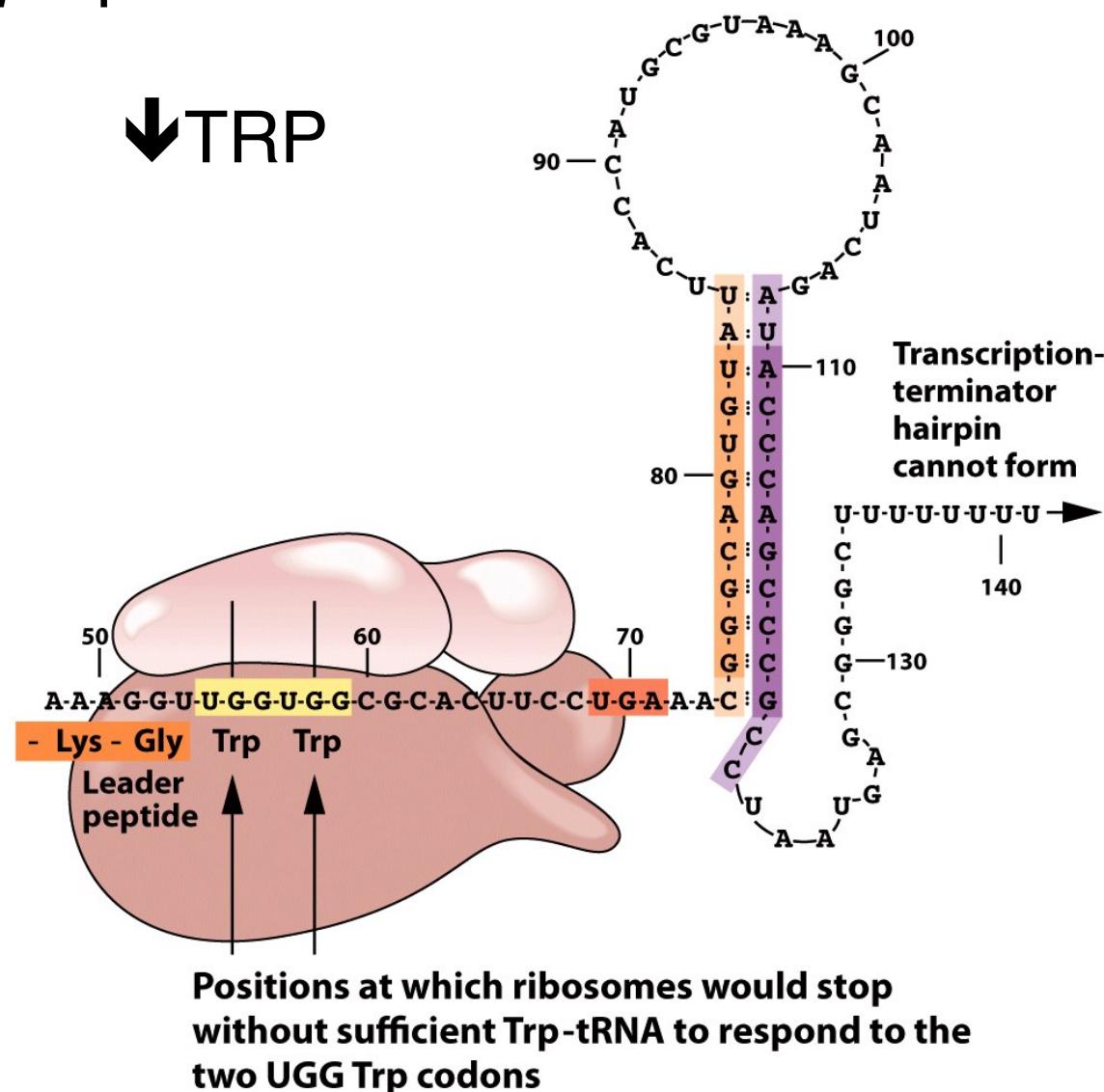


Alternate 2: Regions 2 and 3
base-paired

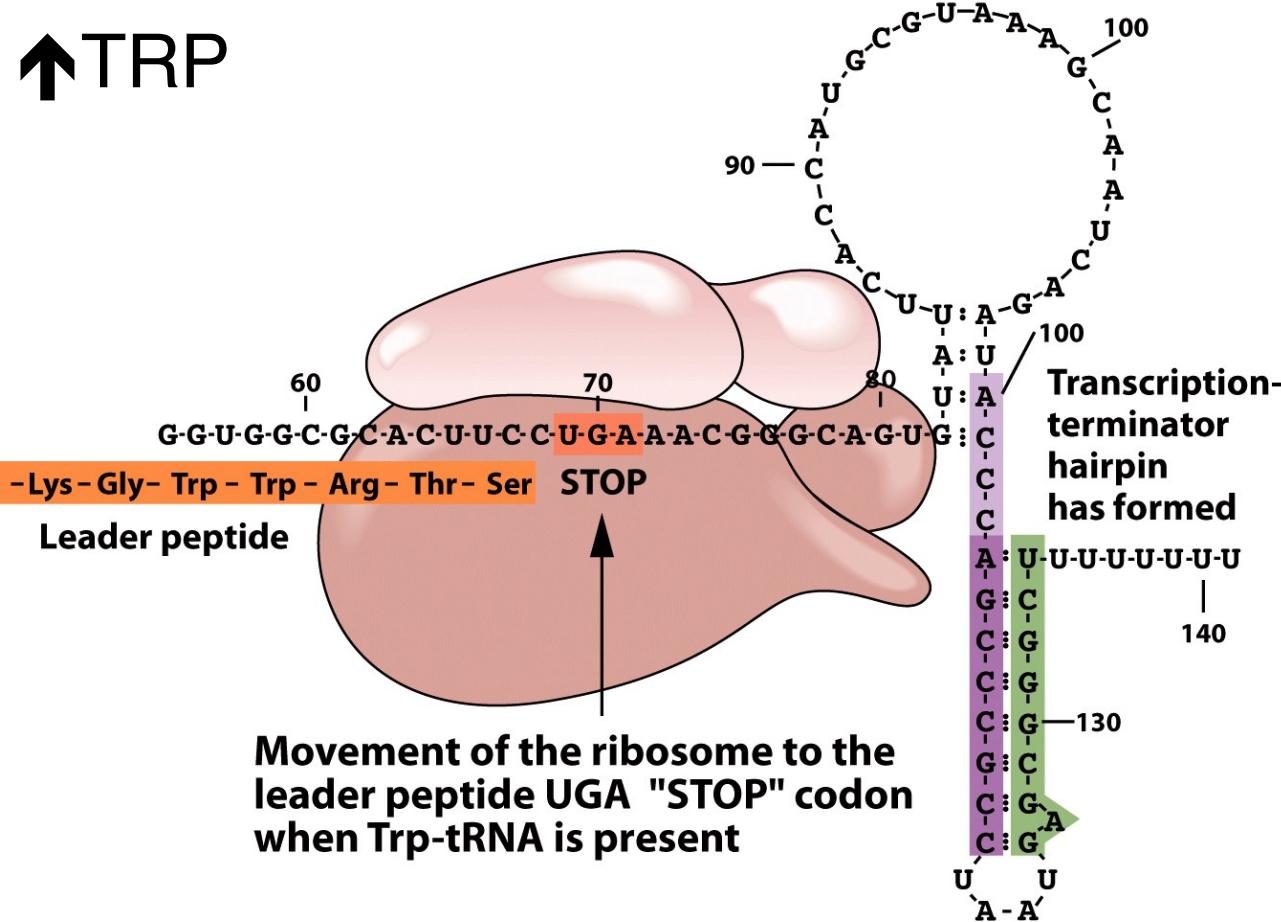
↓ TRP



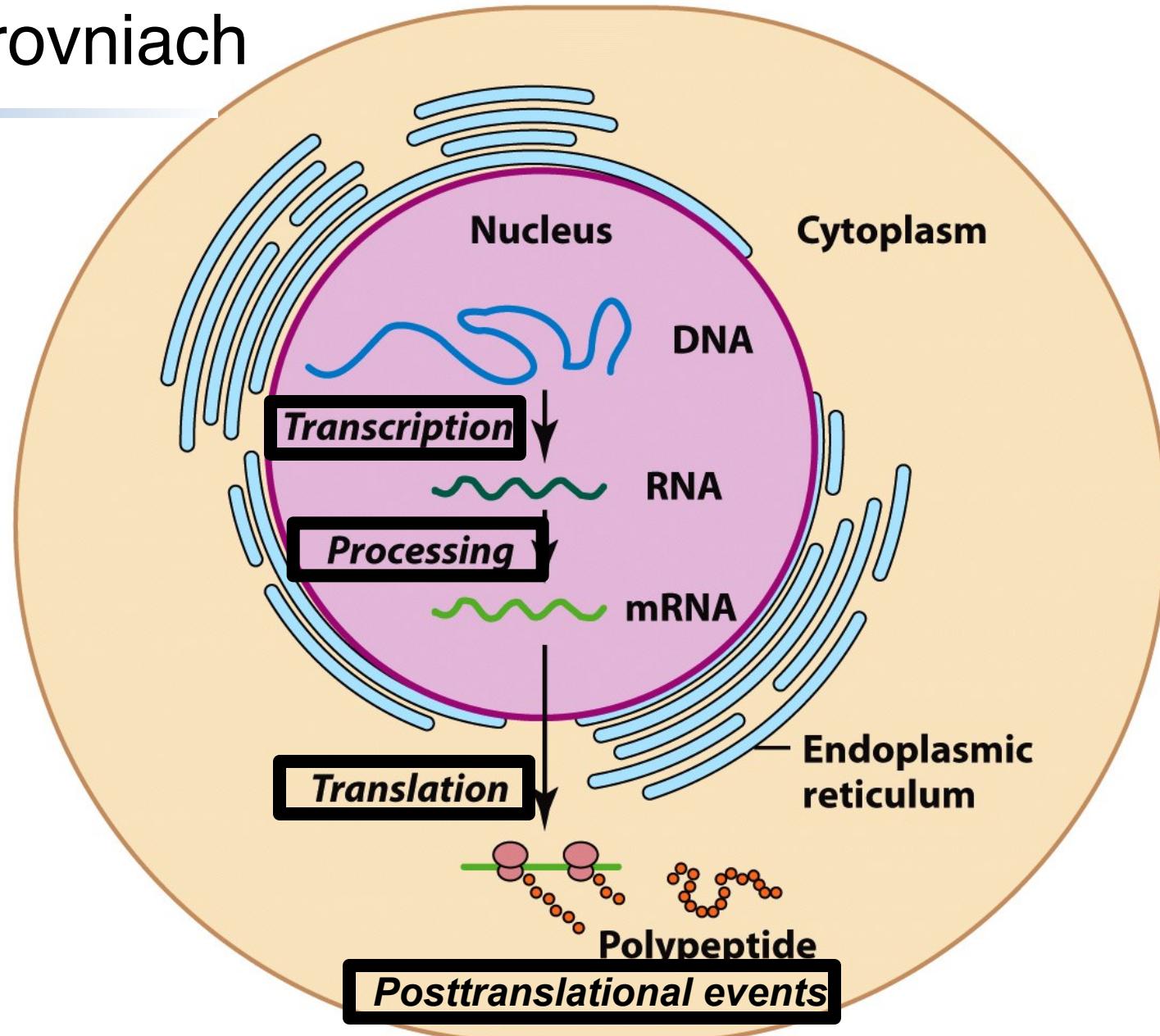
V prípade nedostatku tryptofánu transkripcia pokračuje cez celý *trp* operón



V prípade nadbytku tryptofánu transkripcia zastane v oblasti atenuátora



Expresia génov eukaryotov je regulovaná na viacerých úrovniach



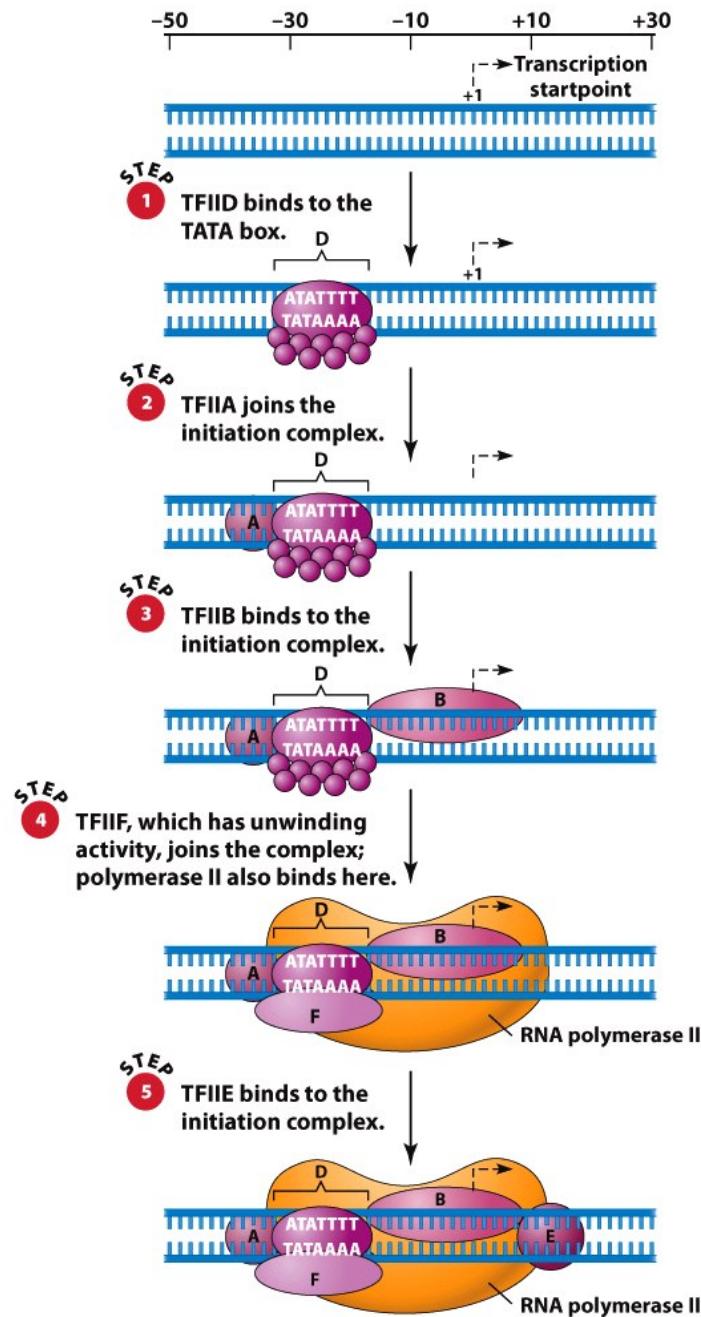
Jedným zo spôsobov zvýšenia expresie génu je jeho amplifikácia

Príklad: V oocytoch obojživelníkov sú gény pre 5.8S, 18S, a 28S rRNA amplifikované vo forme extrachromozomálnych kružnicových molekúl

Transkripcia eukaryotických génov je regulovaná väzbou **transkripčných faktorov** proteínovej povahy s regulačnými DNA sekvenciami

Bazálne transkripčné faktory: viažu sa na DNA sekvencie v oblasti promótora a uľahčujú väzbu RNA polymerázy

TFIIA-TFIIF sú bazálne transkripčné faktory

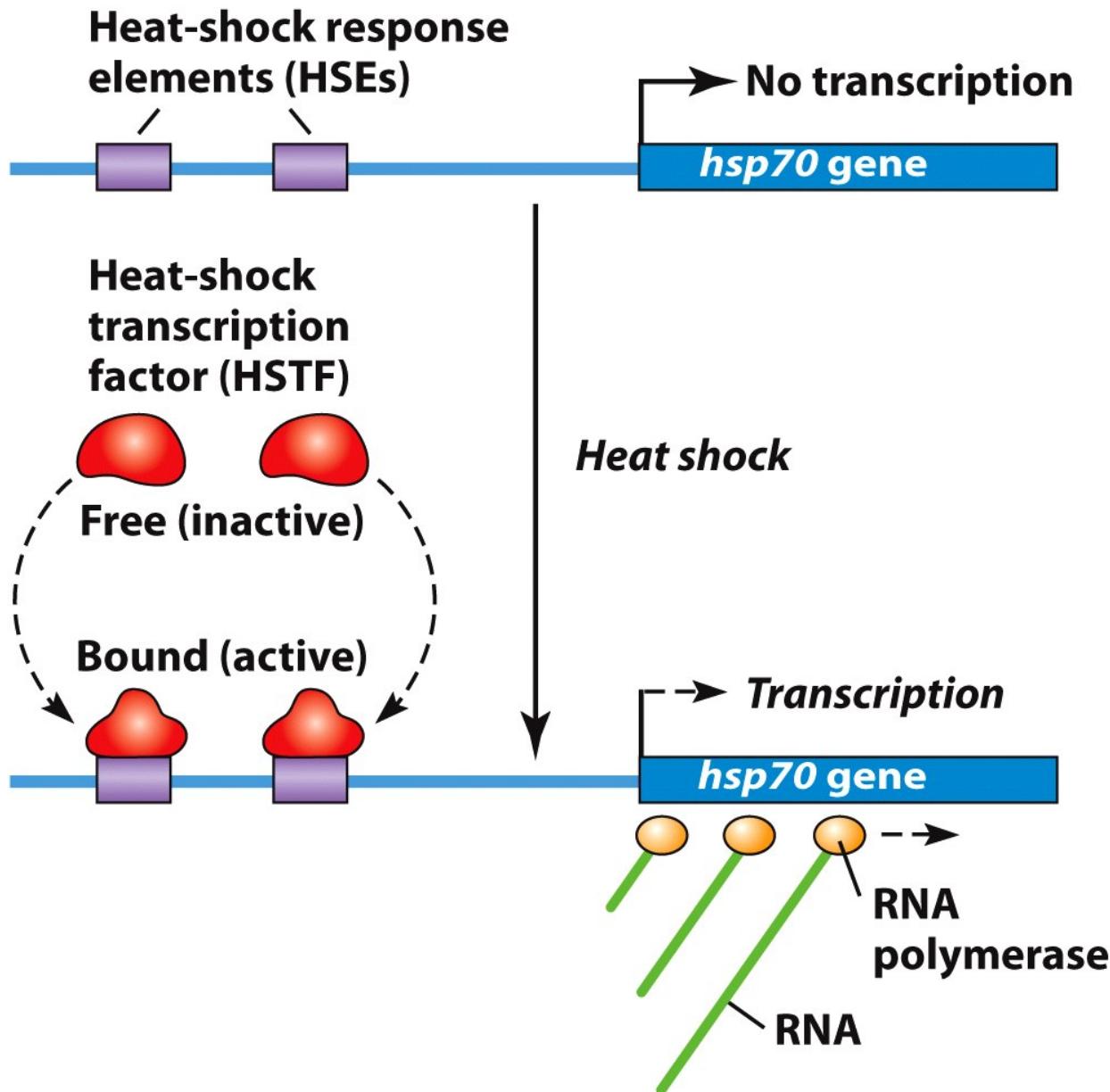


Transkripcia eukaryotických génov je regulovaná väzbou **transkripčných faktorov** proteínovej povahy s regulačnými DNA sekvenciami

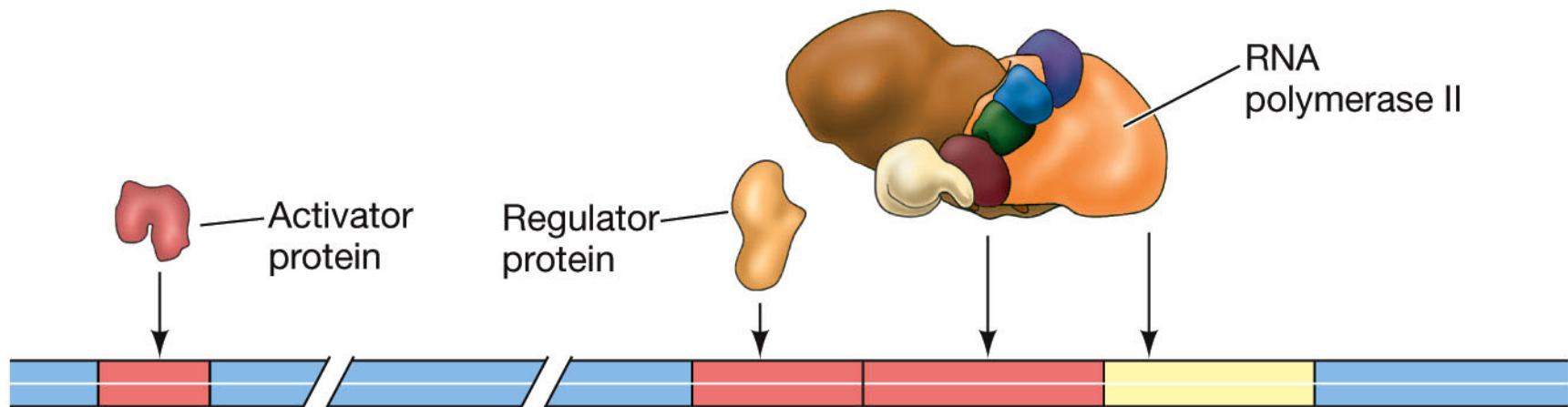
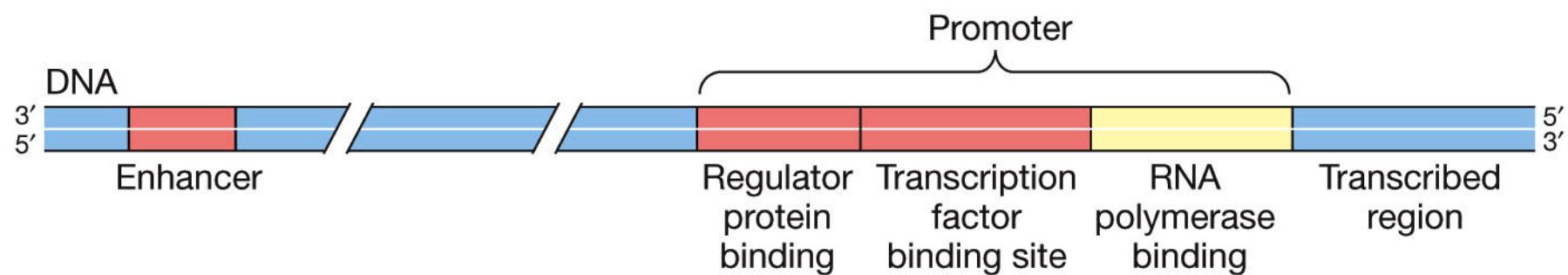
Bazálne transkripčné faktory: viažu sa na DNA sekvencie v oblasti promótora a uľahčujú väzbu RNA polymerázy

Špeciálne transkripčné faktory sa viažu na DNA sekvencie označované ako **responzívne elementy**, alebo na **zosilňovače (*enhancery*)** lokalizované vo väčšej vzdialosti od promótora príslušného génu

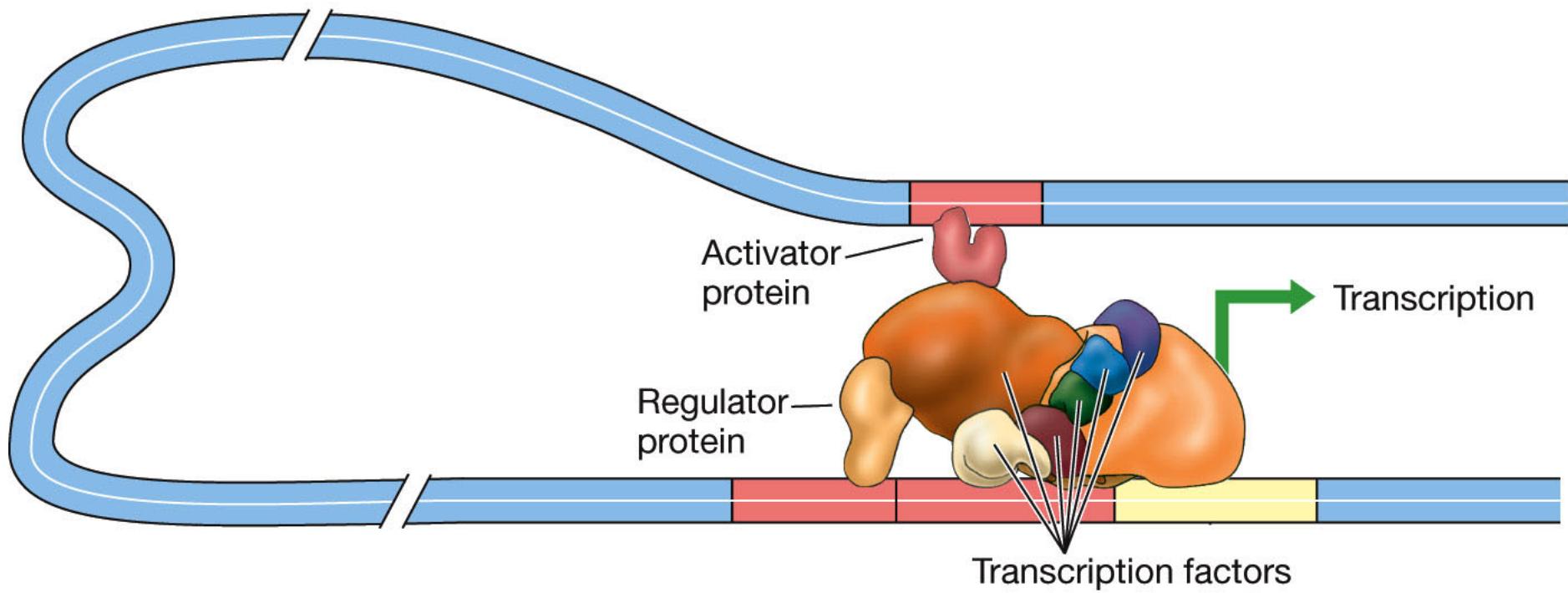
Regulácia génovej expresie eukaryotov na transkripčnej úrovni: Regulácia expresie génu pre hsp70 teplom



Rozloženie sekvencií DNA zúčastnených v regulácii gébovej expresie na transkripčnej úrovni

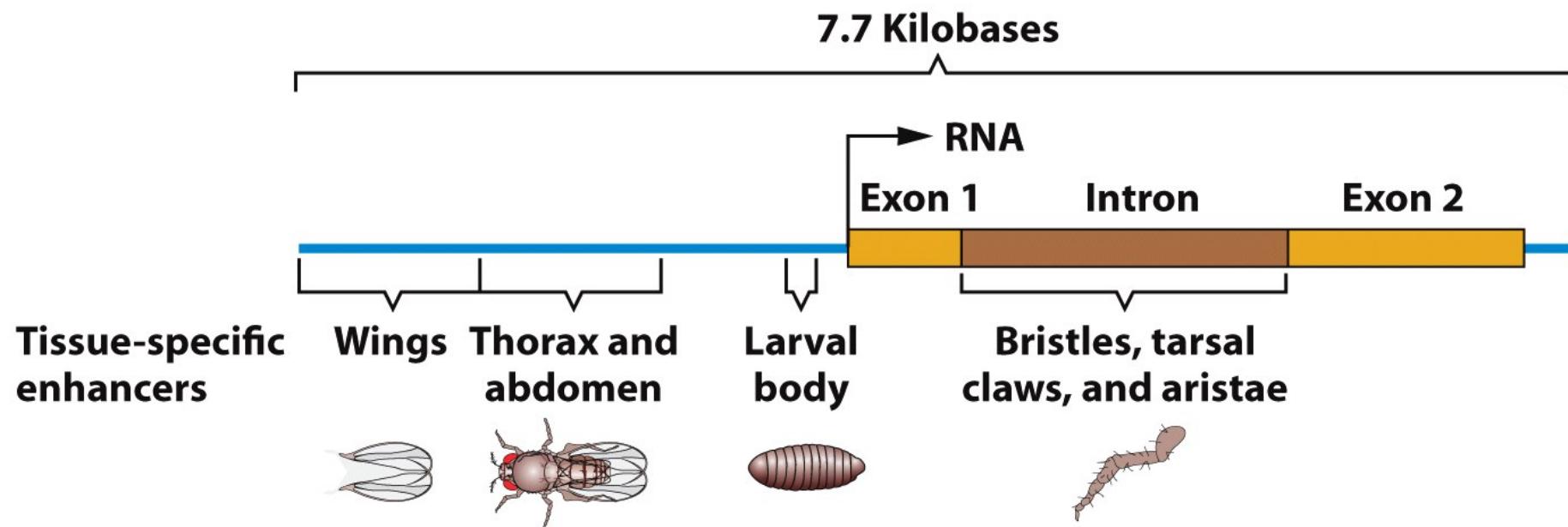


Špeciálne transkripčné faktory indukujú v spolupráci s mediátorovými proteínmi ohýbanie DNA a interakciu s bazálnymi transkripčnými faktorom a RNA polymerázou

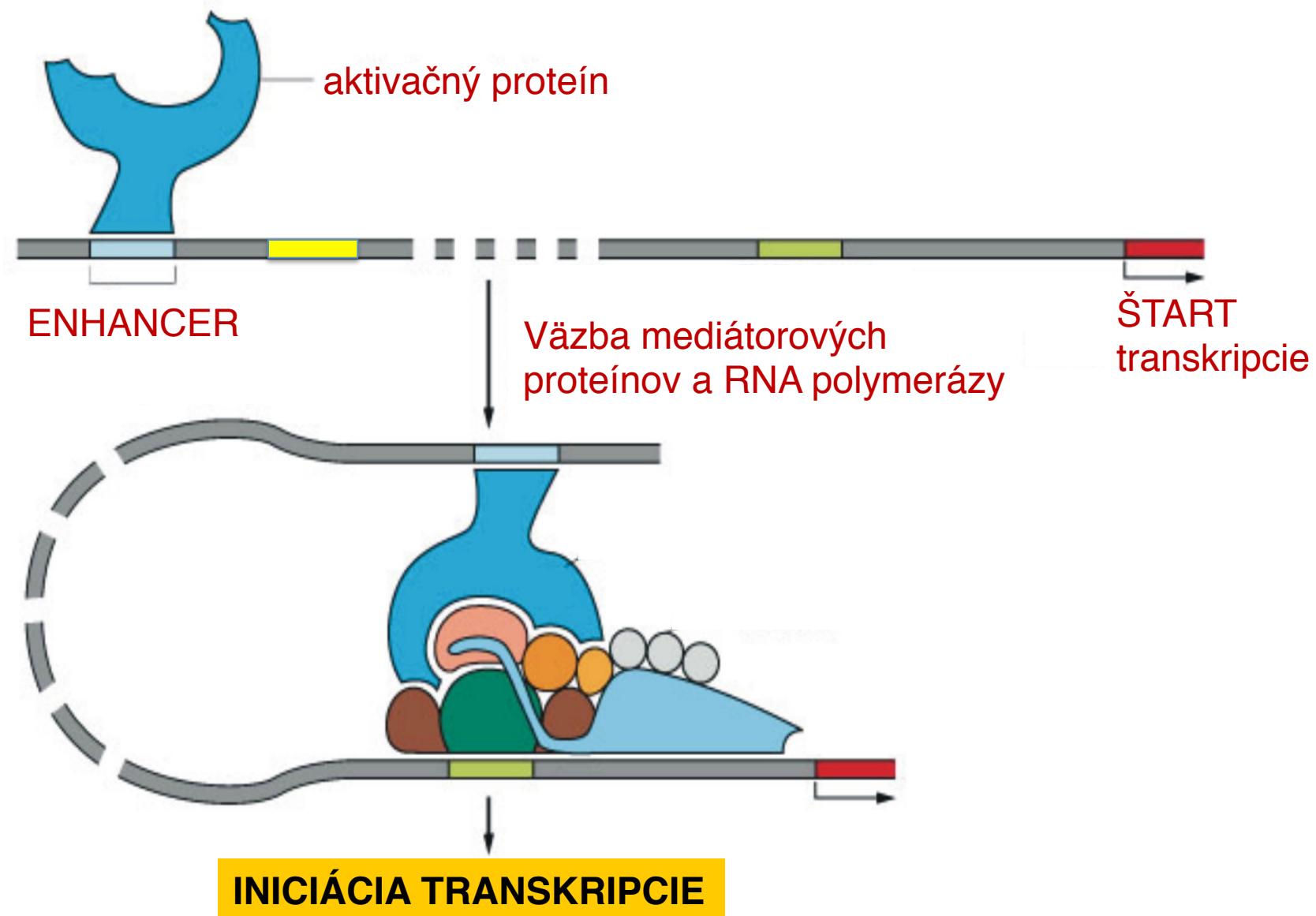


Enhancery umožňujú tkanivovo-špecifickú aktiváciu génov v ontogenéze

Drosophila yellow gene plus upstream regulatory sequences

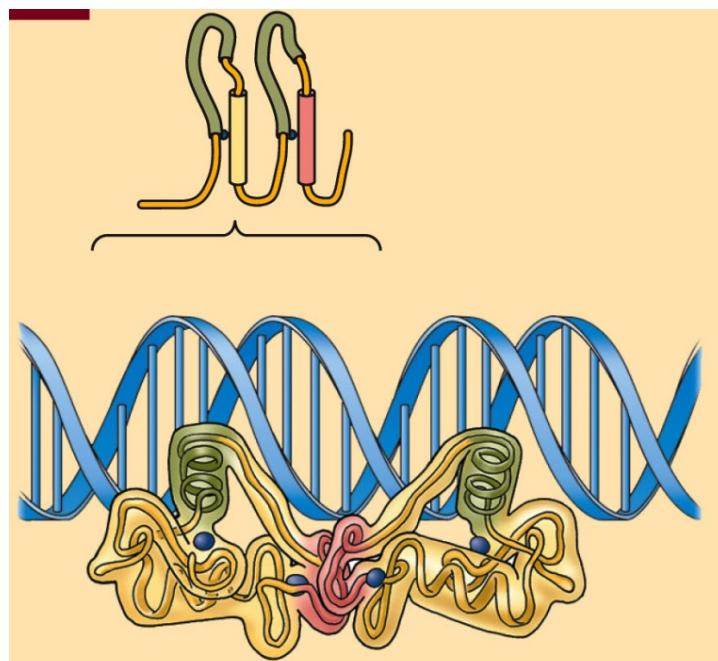


Špeciálne transkripčné faktory indukujú v spolupráci s mediátorovými proteínmi ohýbanie DNA a interakciu s bazálnymi transkripčnými faktorami a RNA polymerázou



Trankripčné faktory sa na DNA viažu prostredníctvom rôznych typov štruktúrnych motívov:

1. Motív zinkových prstov



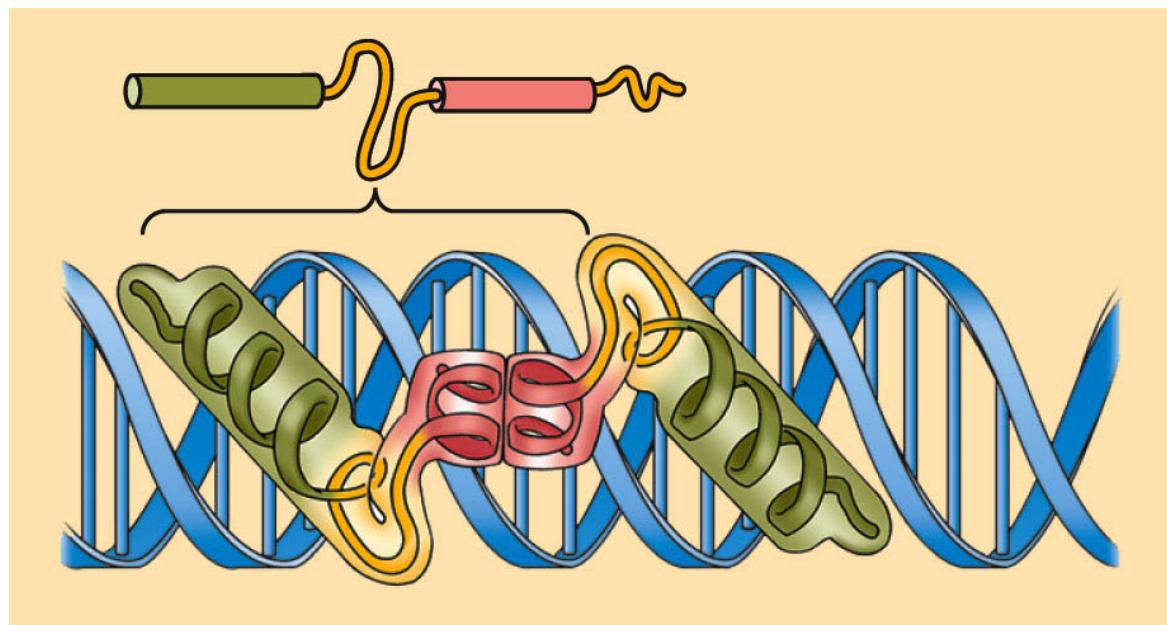
Zinc finger motif



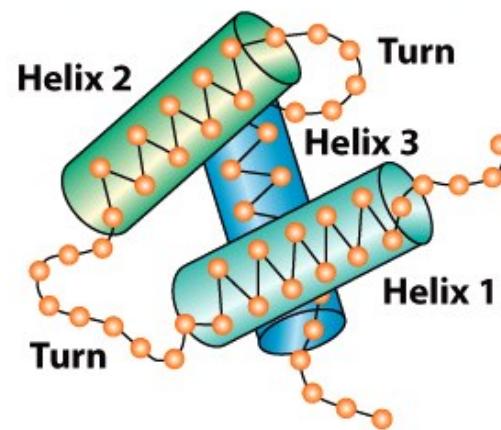
Regulácia génov v ontogenéze

Trankripčné faktory sa na DNA viažu prostredníctvom rôznych typov štruktúrnych motívov:

2. Motív helix-otočka-helix



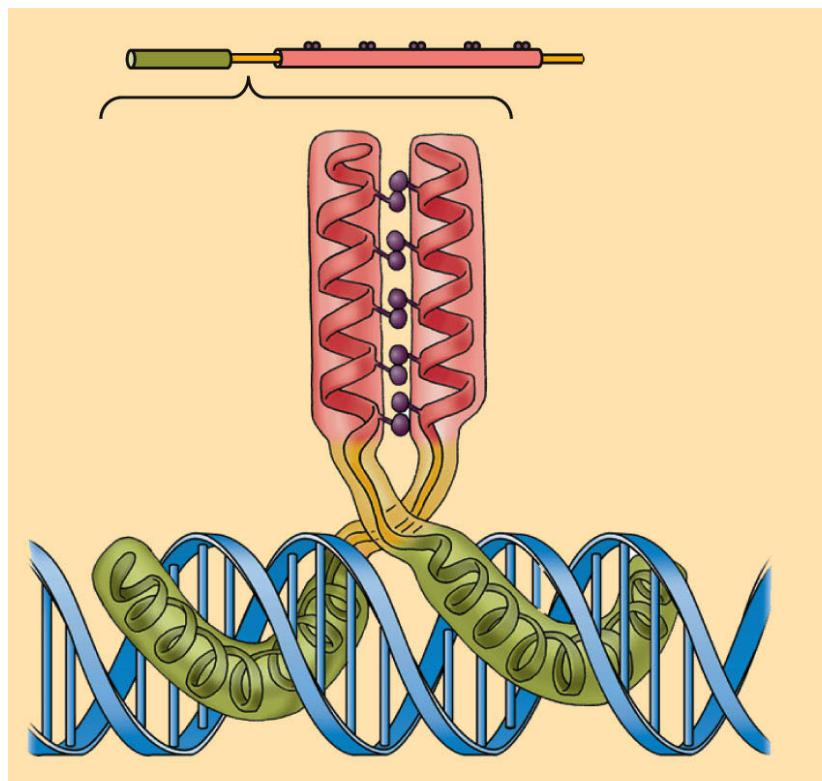
Helix-turn-helix motif



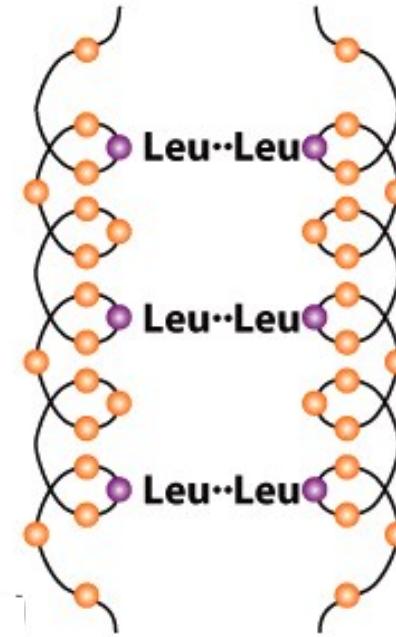
Regulácia génov počas bunkového cyklu

Trankripčné faktory sa na DNA viažu prostredníctvom rôznych typov štruktúrnych motívov:

3. Motív leucínového prstu



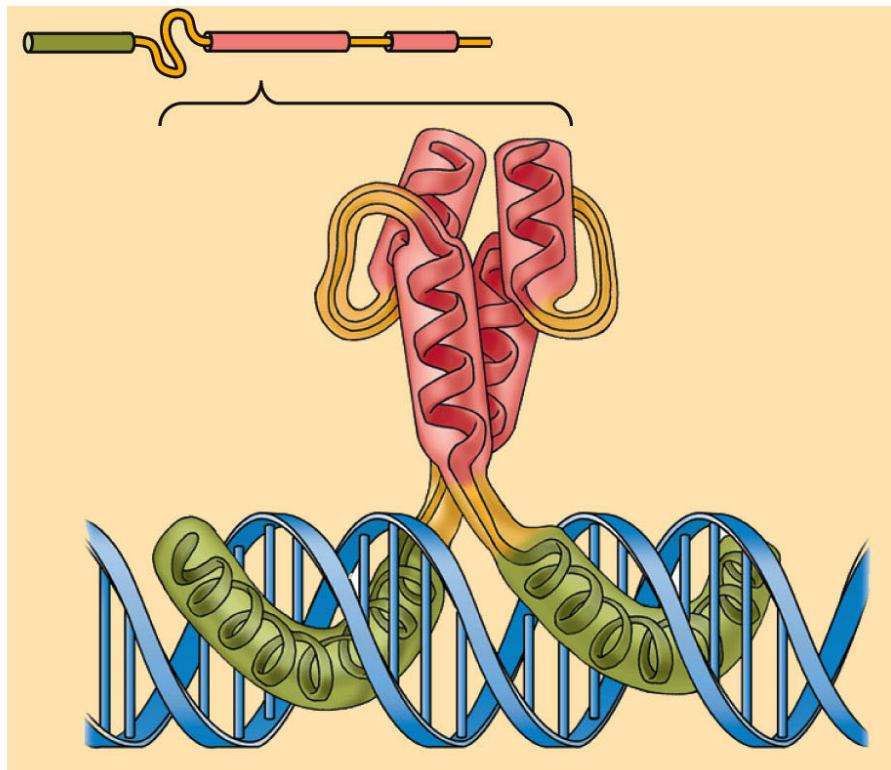
Leucine zipper motif



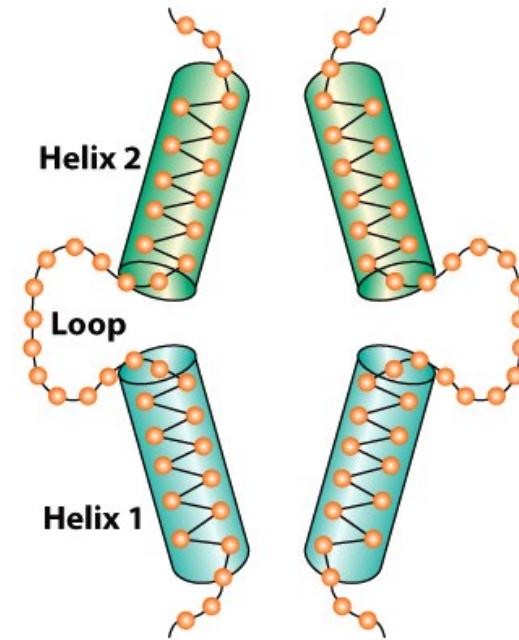
Receptory pre steroidné hormóny

Trankripčné faktory sa na DNA viažu prostredníctvom rôznych typov štruktúrnych motívov:

4. Motív helix-slučka-helix

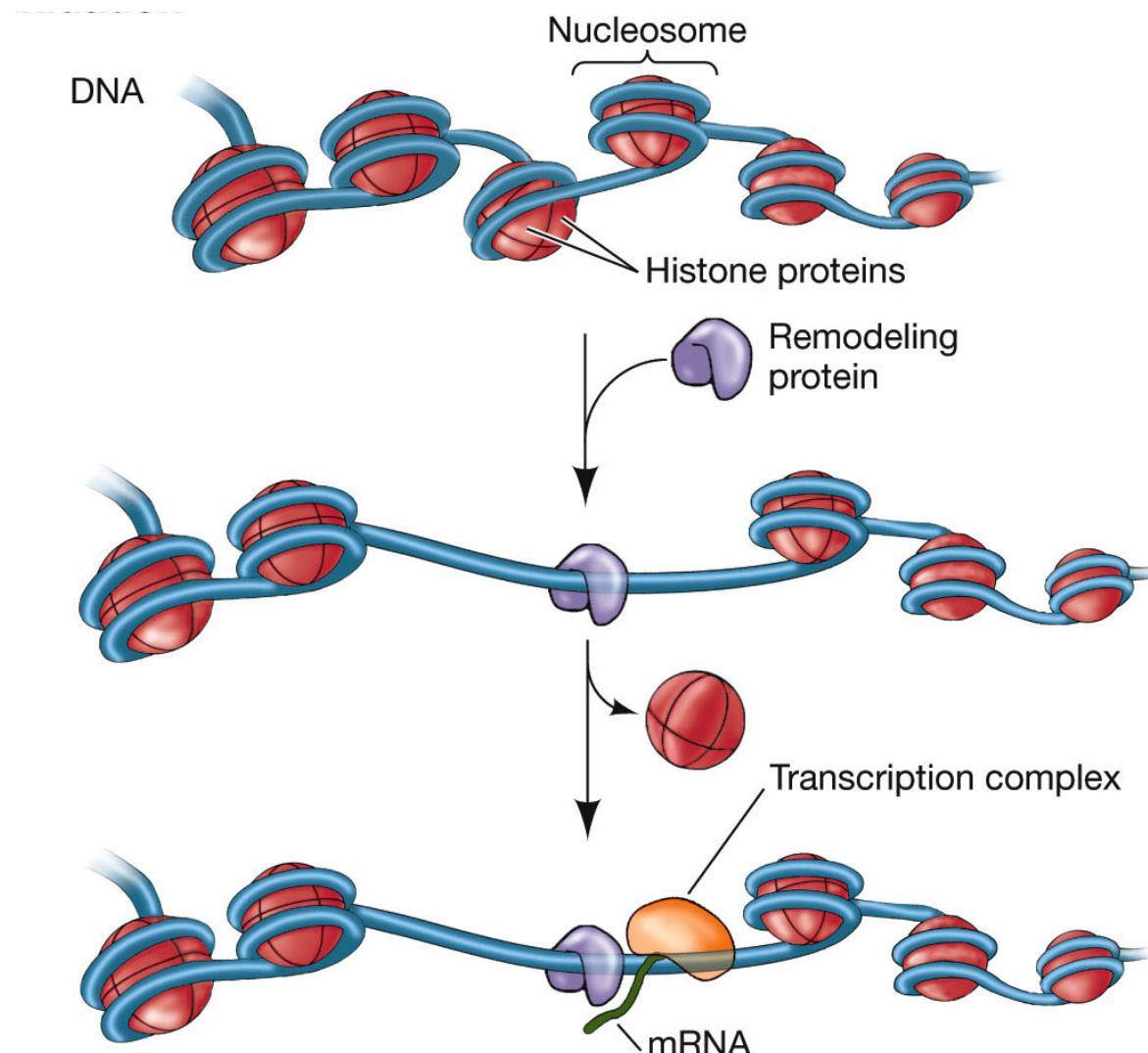


Helix-loop-helix motif



Regulácia génov zúčastnených v imunitnej odpovedi

Regulácia expresie génov prostredníctvom modifikácie DNA, resp. chromatílovej štruktúry

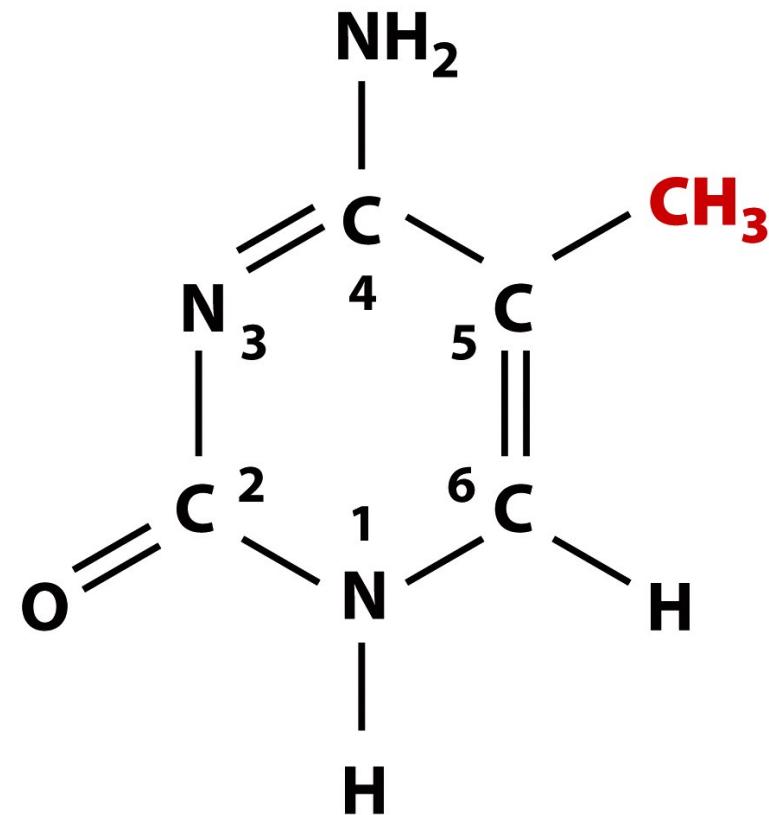


Úloha chromatínu v regulácii génovej expresie: doc. Ševčovičová

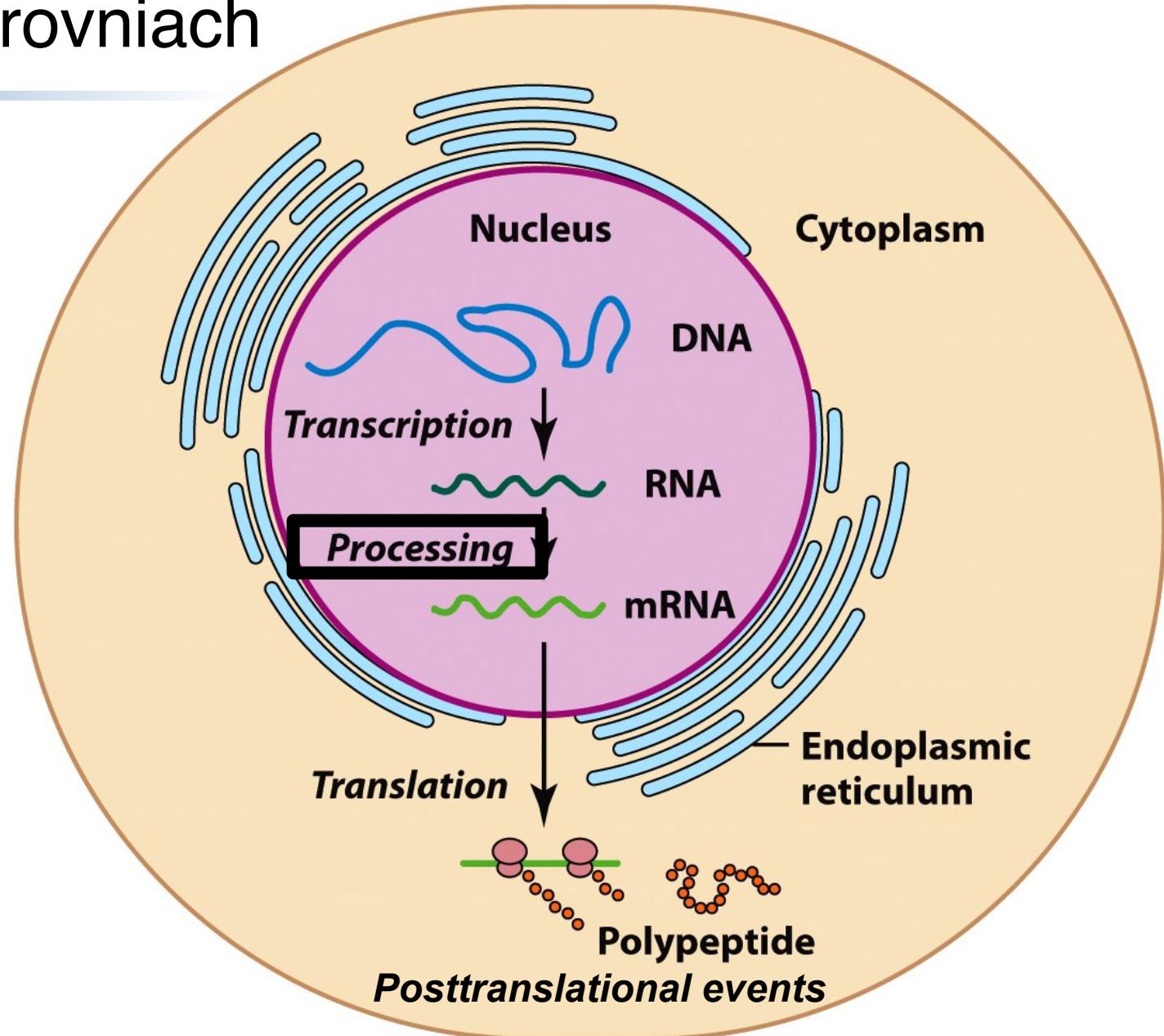
Regulácia expresie génov prostredníctvom modifikácie DNA, resp. chromatínovej štruktúry



Metylácia cytozínu v dinukleotide CG viedie k tvorbe tzv. mCpG ostrovčekov, ktoré sú neprístupné transkripčným faktorom



Expresia génov eukaroytov je regulovaná na viacerých úrovniach



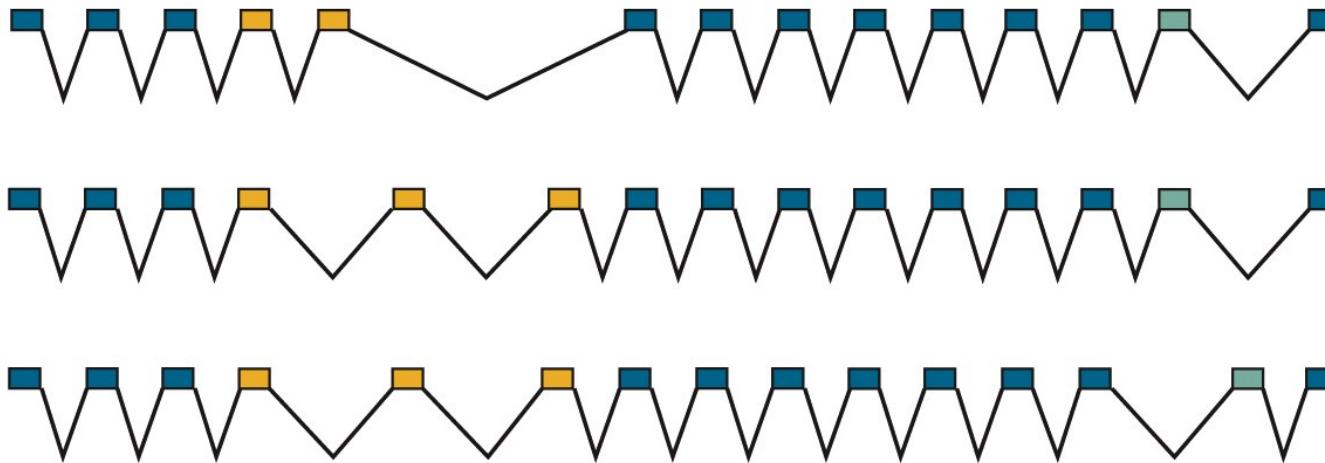
Regulácia génovej expresie eukaryotov na posttranskripčnej úrovni: Alternatívny zostrih génu kódujúceho troponín T u potkana

Exons in rat troponin T gene

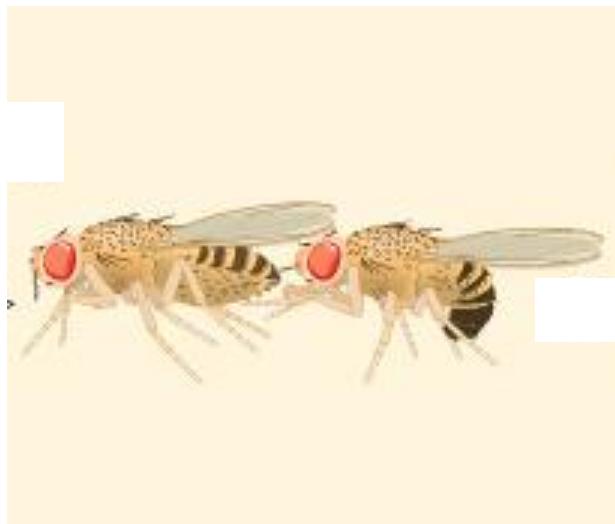
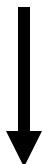
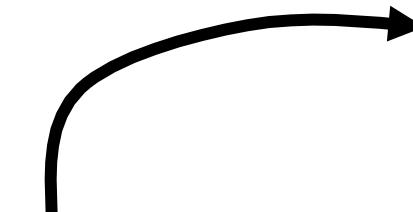


Alternate splicing of exons produces 64 different mRNAs.

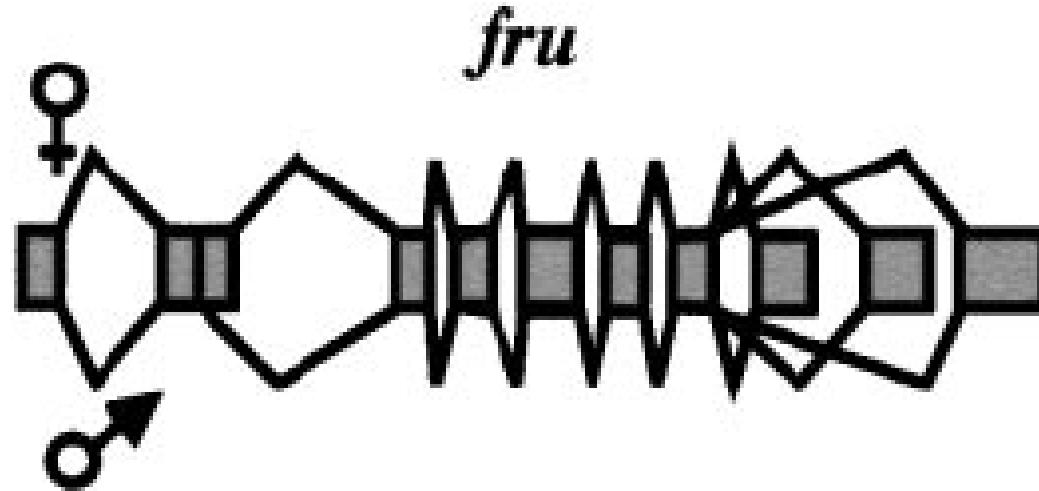
Examples of mRNAs



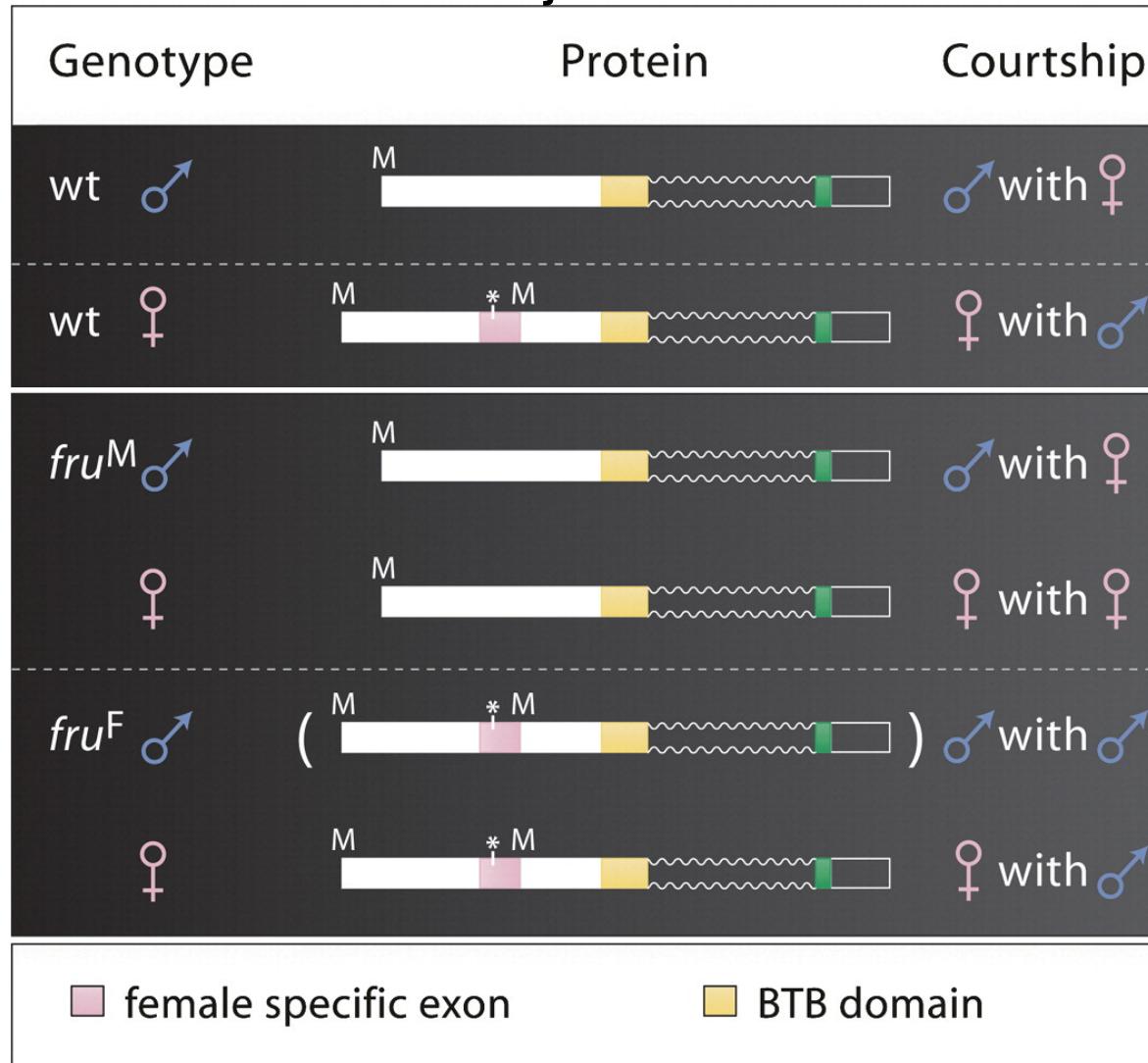
Dvorenie (courtship) *Drosophila melanogaster*



*Fruitless (FRU): Kontrolór pohlavnej identity nervového systému *Drosophila melanogaster**



Pohlavne-špecifické FRU proteíny vznikajú ako výsledok alternatívneho zostrihu a kontrolujú dvorenie drozofíl



female specific exon

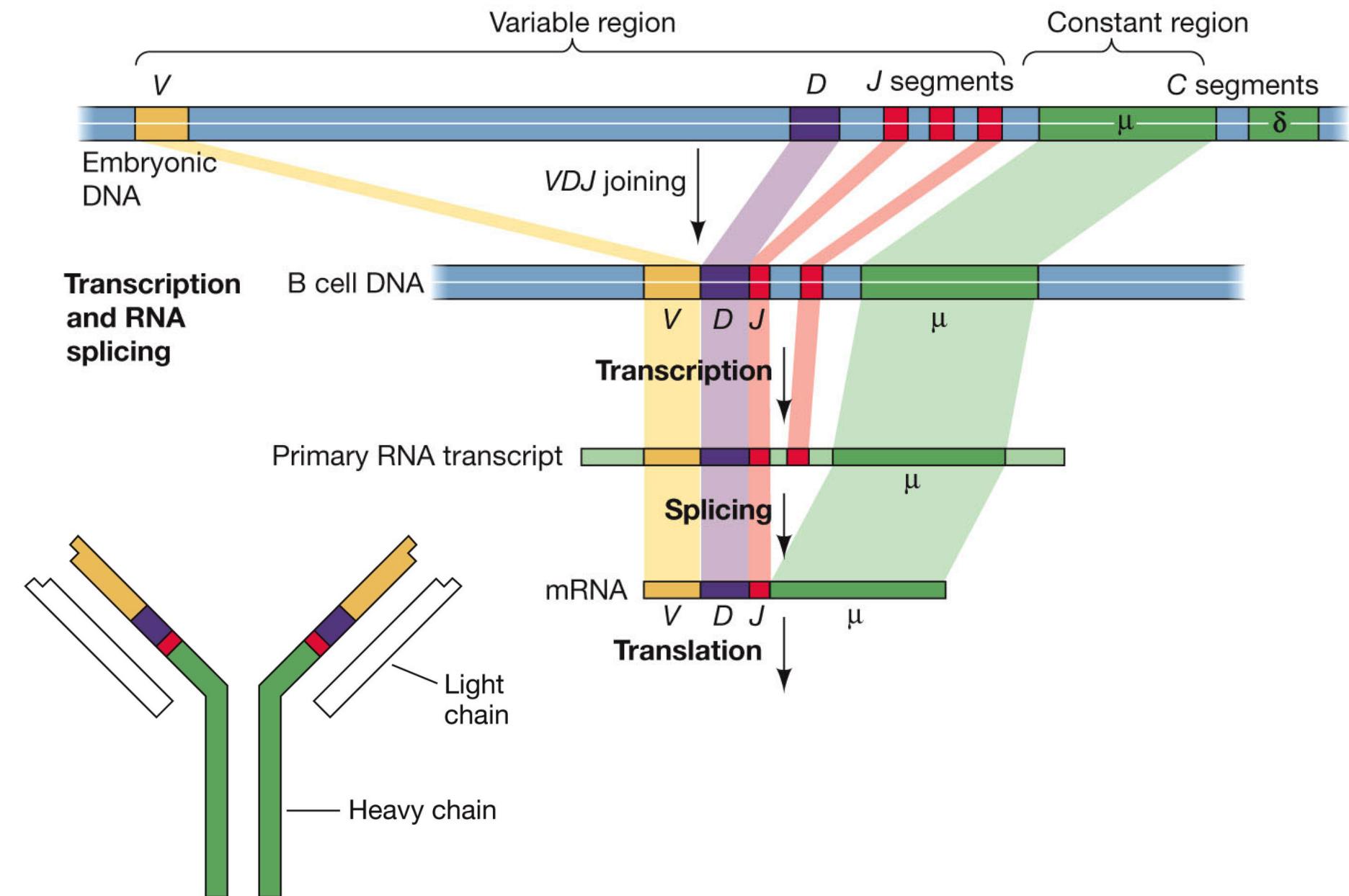
BTB domain

Zinc-finger motifs

Expresia Fru^M u samičiek indukuje dvorenie inej samičky

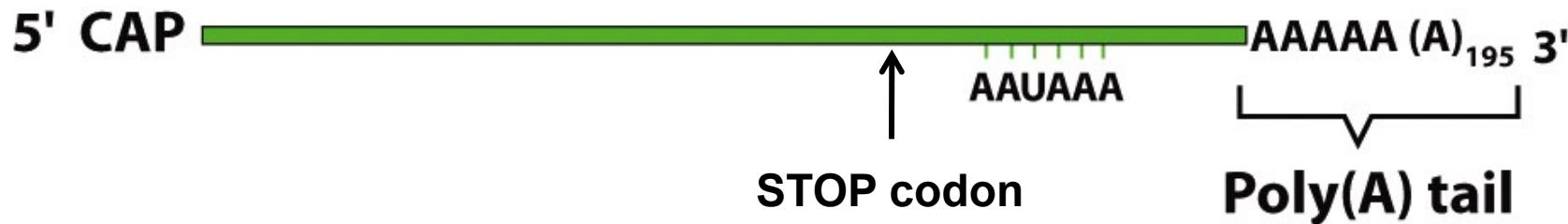


Regulácia génovej expresie prestavbou časti genómu: Z jedného úseku DNA môže vzniknúť niekoľko tisíc rôznych proteínov

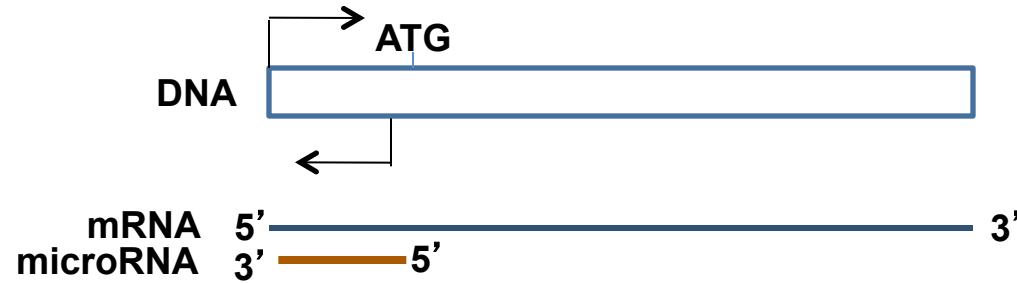


Regulácia génovej expresie na postranskripčnej úrovni zahŕňa stabilizáciu mRNA počas transportu z jadra do cytoplazmy, resp. pred transláciou

- Stabilitu mRNA ovplyvňujú
 - poly(A) chvost
 - Sekvencia 3' neprekladanej oblasti (UTR, *untranslated region*)
 - Malé interferujúce RNA (siRNA), resp. microRNA (miRNA)

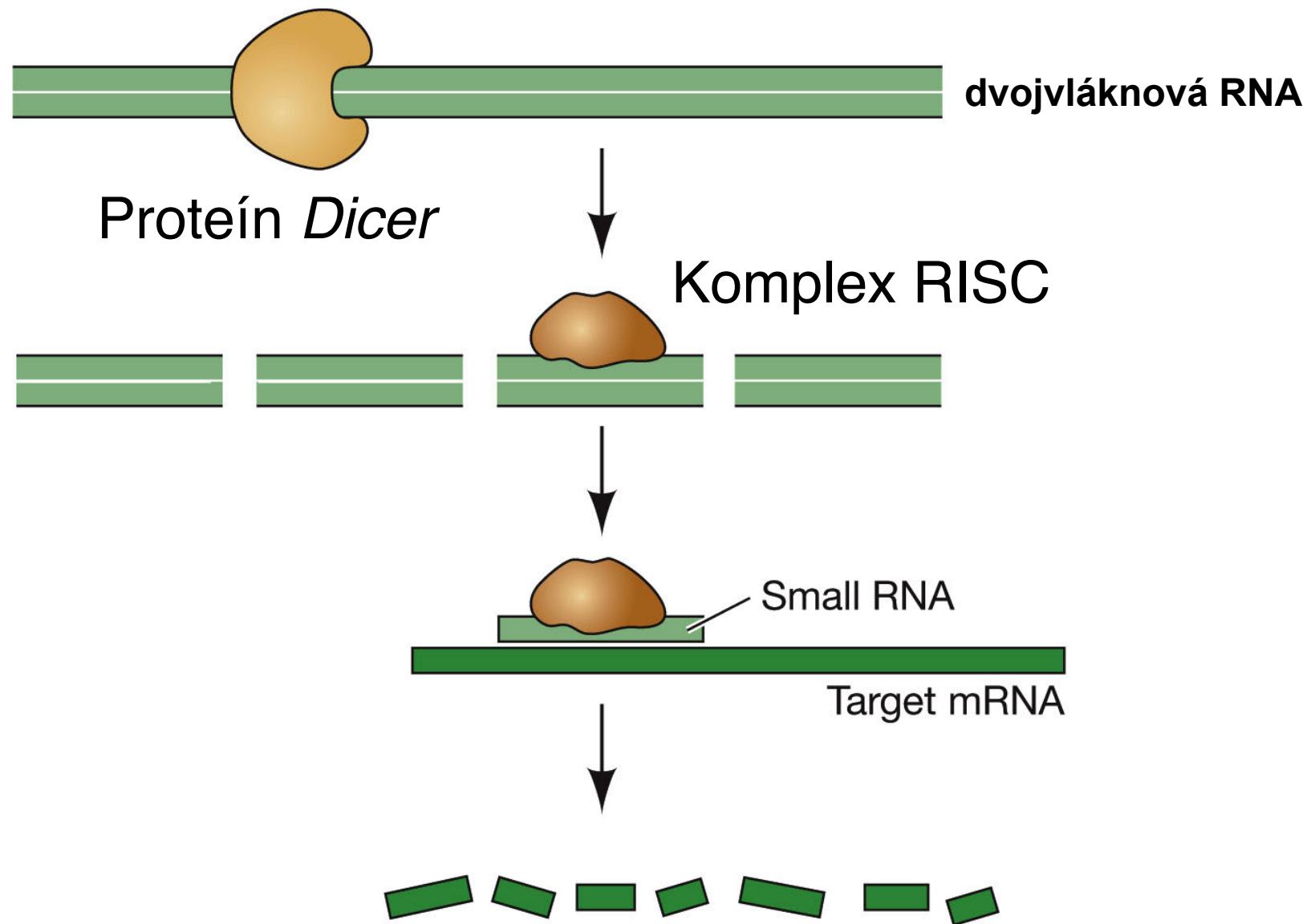


Regulácia génovej expresie na postranskripčnej úrovni prostredníctvom microRNA

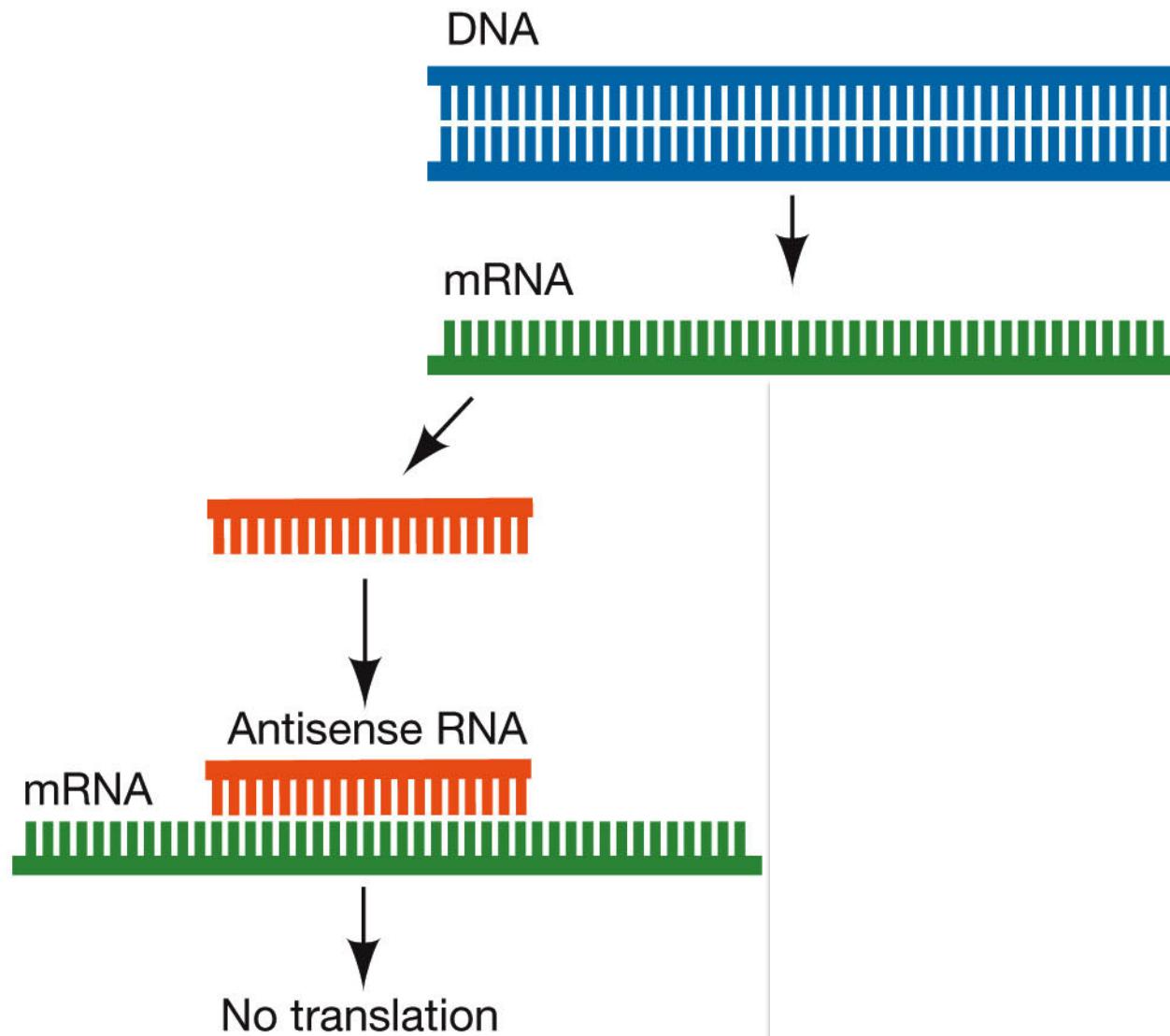


- RNA interferencia môže byť spúšťaná malými (micro) RNA kódovanými *mir* génnimi
- miRNA vytvára s cielovými mRNA duplex, ktorý bud' podlieha degradácii, alebo inhibuje transláciu

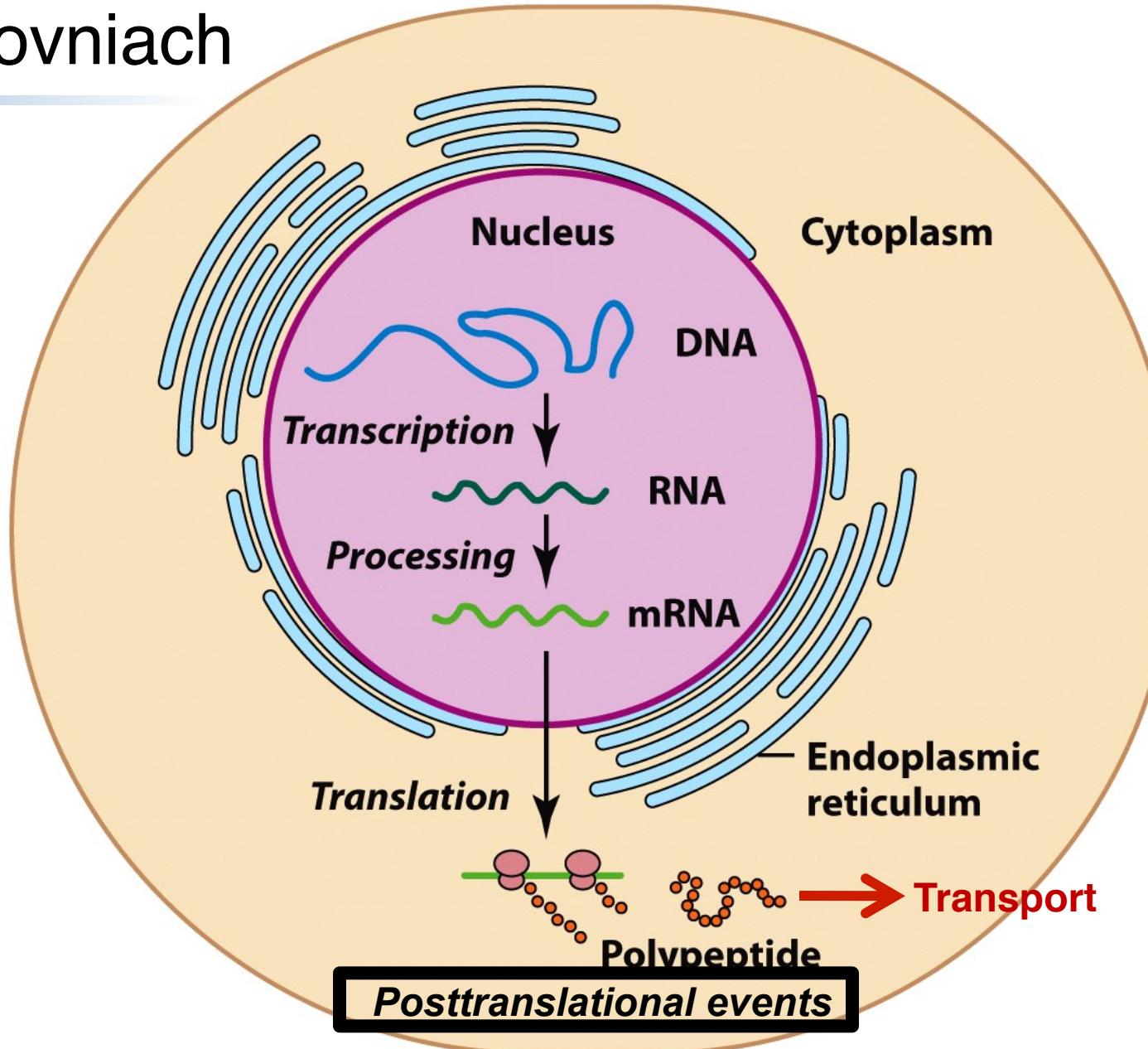
Regulácia génovej expresie na postranskripčnej úrovni prostredníctvom malých RNA: RNA interferencia (RNAi)



RNA interferencia môže byť využitá na vyradovanie génových produktov a sledovanie fenotypových následkov:



Expresia génov eukaroytov je regulovaná na viacerých úrovniach



Post-translačná modifikácia proteínov ako spôsob regulácie ich biochémickej aktivity

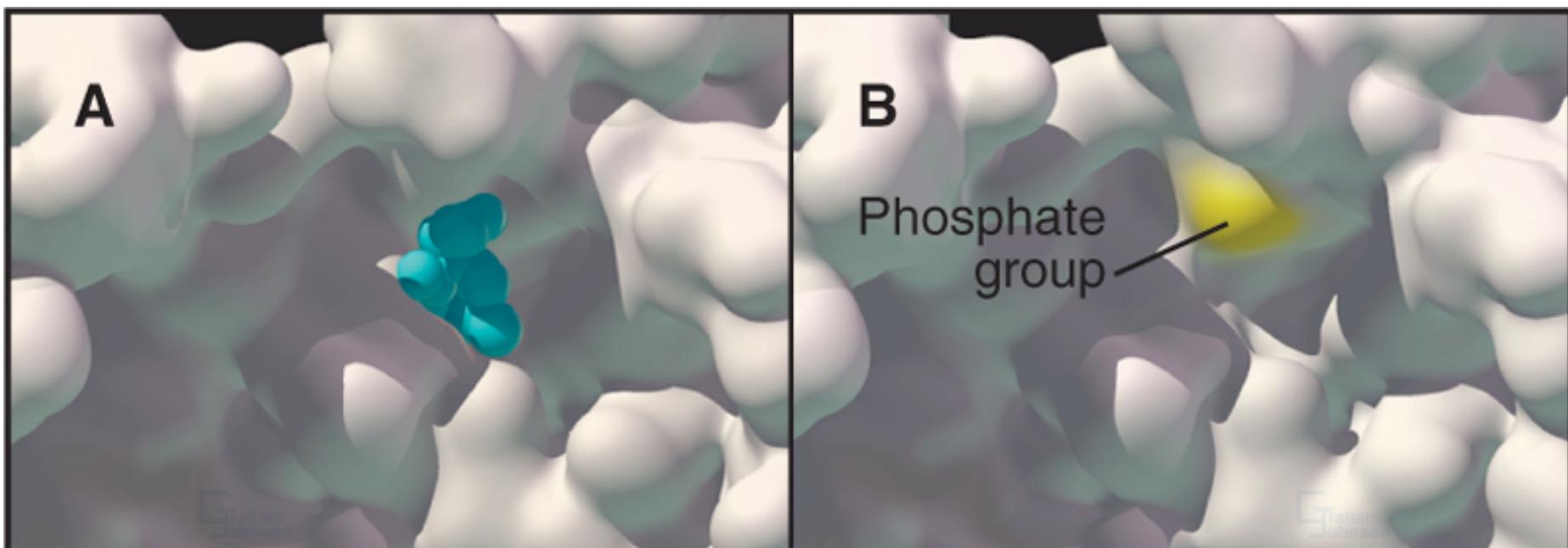
Fosforylácia



Acetylácia

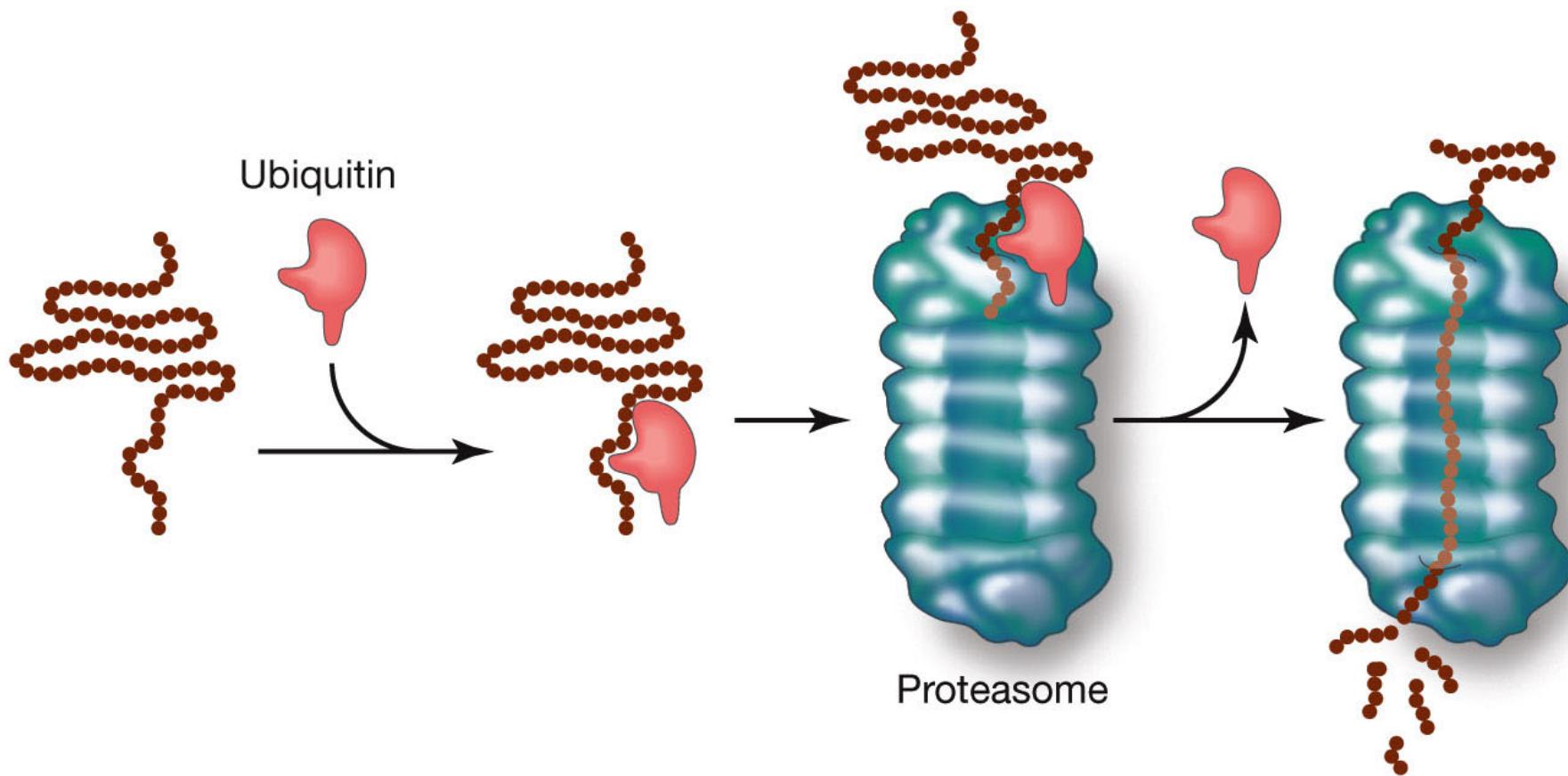


Metylácia



isocitrát dehydrogenáza

Modifikácia proteínov ubikvitínom vedie k ich degradácii v proteazóme



Regulovaná expresia génov ako základ ontogenézy resp. bunkovej odpovede na zmenu prostredia

