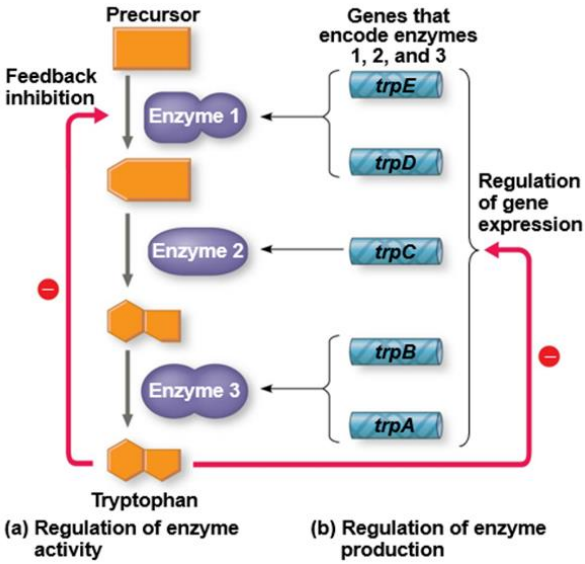
การควบคุมการแสดงออกของยีน

prokaryotes และeukaryotes ควบคุมการแสดงออกของยีนในการตอบสนองต่อสภาพแวดล้อมได้อย่างแม่นยำ ใน eukaryotesการแสดงออกของยีนควบคุมการเจริญและทำให้เกิดความแตกต่างของเซลล์ RNAมีบทบาทมากในการควบคุมการแสดงออกของยีนในยูคาริโอต

แบคทีเรียผลิตเฉพาะโปรตีนและสารที่จำเป็นสำหรับเซลล์เท่านั้น เซลล์สามารถควบคุมการผลิตของเอนไซม์โดยการยับยั้งแบบลบ (negative feedback) แนะหรือโดยการควบคุมยีน กลไกหนึ่งในการควบคุมการแสดงออกของยีนในแบคทีเรียคือoperon



รูปที่ 1 การควบคุม metabolic pathway

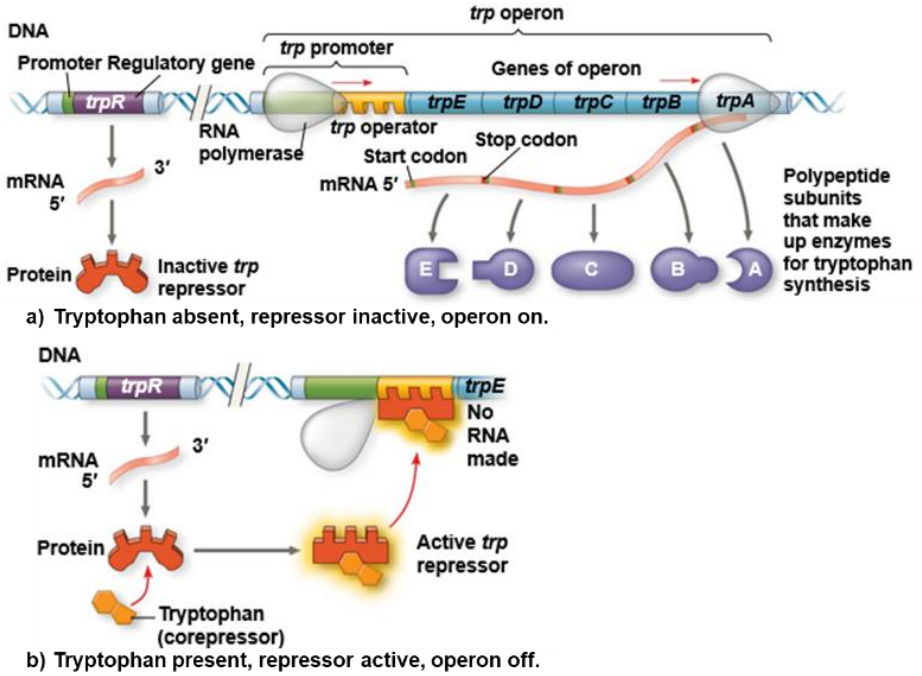
Operons

คือกลุ่มของยีนที่มีฟังก์ชันคล้ายกันมีการทำงานร่วมกันโดยมีการควบคุมโดย”on-off switch” สวิทช์นี้คือส่วนของดีเอ้นเอที่เรียกว่า Operator ซึ่งปรกติจะอยู่ในส่วนที่เรียกว่าPromotor Operonนี้ใช้เรียกส่วนของบริเวณทั้งหมดของดีเอ็นเอที่ประกอบด้วยOperator, Promotor, และยีนที่มันควบคุม

Operon สามารถปิดได้ด้วยrepressor protein โปรตีนrepressorนี้ป้องกันการเกิดtranscriptionของยีนโดยจับเข้ากับส่วนที่เป็นoperatorและบล้อกเอนไซม์RNA polymeraseจากการจับกับดีเอ็นเอ โปรตีนrepressorนี้เป็นผลิตภัณฑ์ของยีนที่ทำหน้าที่ควบคุม (regulatory gene) ซึ่งอยู่ห่างออกไปจากoperon โปรตีนrepressorเป็นได้ทั้งactiveและinactiveฟอร์มขึ้นอยู่กับการมีอยู่ของโมเลกุลอื่นๆที่เกี่ยวข้อง corepressorเป็นโมเลกุลที่ทำงานร่วมกับrepressorเพื่อปิดสวิทช์

ยกตัวอย่างเช่น*E.coli*สามารถสังเคราะห์กรดอะมิโนtryptophanเมื่อกรดอะมิโนตัวนี้มีไม่เพียงพอ โดยปรกติแล้ว *trp* operonจะเปิดเพื่อให้ยีนที่สังเคราะห์กรดอะมิโนตัวนี้ได้ทำงาน แต่เมื่อมีกรดอะมิโนtryptophanแล้ว โมเลกุลของกรดอะ

มิโนตัวนี้จะเข้าไปจับกับ *trp* repressor proteinซึ่งจะทำให้operonนี้ถูกปิด โปรตีนrepressorตัวนี้จึงทำงาน(active form)เมื่อมีcorepressorคือtryptophan ดังนั้นoperonนี้จะปิด(repressed) เมื่อระดับของกรดอะมิโนตัวนี้มีสูง

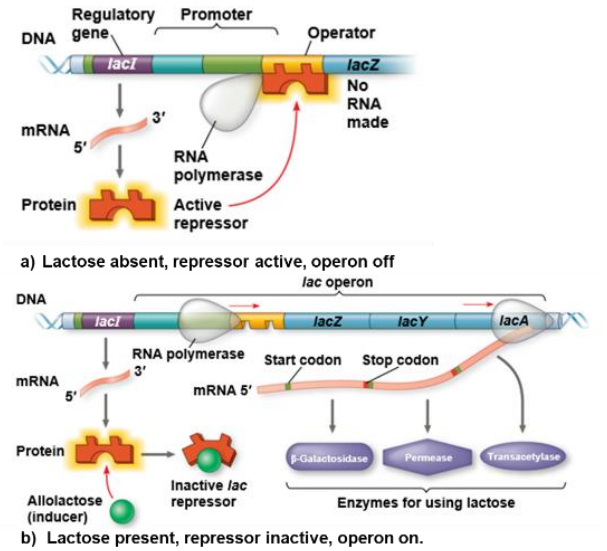


รูปที่ 2 *trp* operon ใน *E. coli*

Operonมีสองแบบ repressible และ inducible operons

Repressible operon คือoperonที่ปรกติจะเปิด การจับของrepressorที่operatorจะปิดการทำงานของการ transcription *trp* operonเป็นชนิดนี้

Inducible operon คือoperonที่ปรกติจะปิด โปรตีนinducerจับกับโปรตีนrepressorทำให้เกิดtranscription เช่น lac operon ปรกติlac repressorจะทำงานและปิดการทำงานของoperon แต่เมื่อมีโมเลกุลของinducer inducerจะเข้าจับกับrepressorทำให้การถอดรหัสเกิดได้



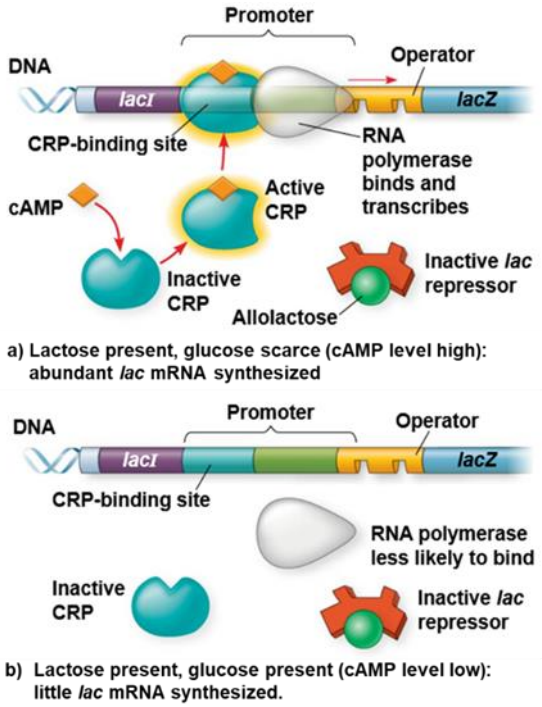
รูปที่ 3 lac operon ใน *E. coli*

การควบคุมการแสดงออกของยีนเช่น*trp* และ *lac* operonsเป็นการควบคุมแบบ negative control เนื่องจากoperons ถูกปิดด้วยrepressorในสถานะทำงาน(active form)

Positive gene regulation

บางoperonsใช้วิธีการ positive controlผ่านโปรตีนอื่นๆเช่น cyclic AMP receptor protein (CRP)ซึ่งกระตุ้นให้เกิด transcription

เมื่อน้ำตาลกลูโกสหายากขึ้น โปรตีนCRPจะถูกกระตุ้นโดนไปจับกับcyclic AMP (cAMP) CRPที่ทำงานได้นี้จะไปจับกับ promotorของ*lac* operonและจะไปกระตุ้นให้เกิดการถอดรหัสมากขึ้น จนเมื่อน้ำตาลกลูโคสมีเพียงพอ CRPจะหลุดออกจาก*lac* operonและการถอดรหัสเข้าสู่ภาวะปกติ



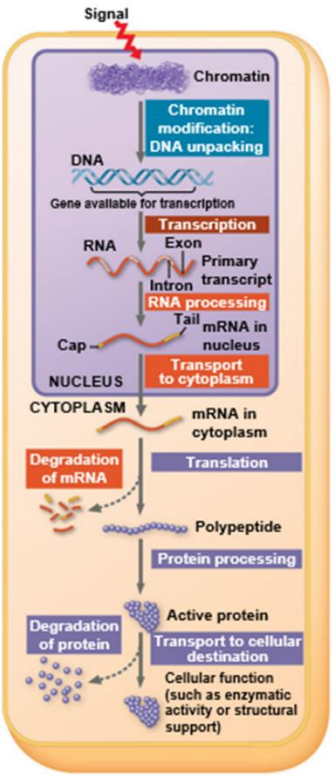
รูปที่ 4 Positive control ของ *lac* operon โดยใช้ cAMP receptor protein (CRP)

เซลล์eukaryoticมีการควบคุมการแสดงออกของยีนในหลายขั้นตอน

ยีนถูกเปิดและปิดเพื่อตอบสนองต่อสิ่งเร้าทั้งภายในและภายนอก การควบคุมการแสดงออกของยีนเป็นสิ่งจำเป็นต่อความหลากหลายของเซลล์ในพวกeukaryotes

เซลล์เกือบทั้งหมดในสิ่งมีชีวิตมีจีโนมเหมือนกัน

ความแตกต่างระหว่างเซลล์ชนิดเป็นผลมาจากการแสดงออกของยีนที่แตกต่างกัน ความผิดปกติในการแสดงออกของยีนที่สามารถนำไปสู่โรครวมทั้งโรคมะเร็ง การแสดงออกของยีนที่ถูกควบคุมหลายขั้นตอน แต่มักจะขึ้นอยู่กับtranslation



รูปที่ 5 การควบคุมการแสดงออกของยีนสามารถควบคุมได้ในหลายระดับ

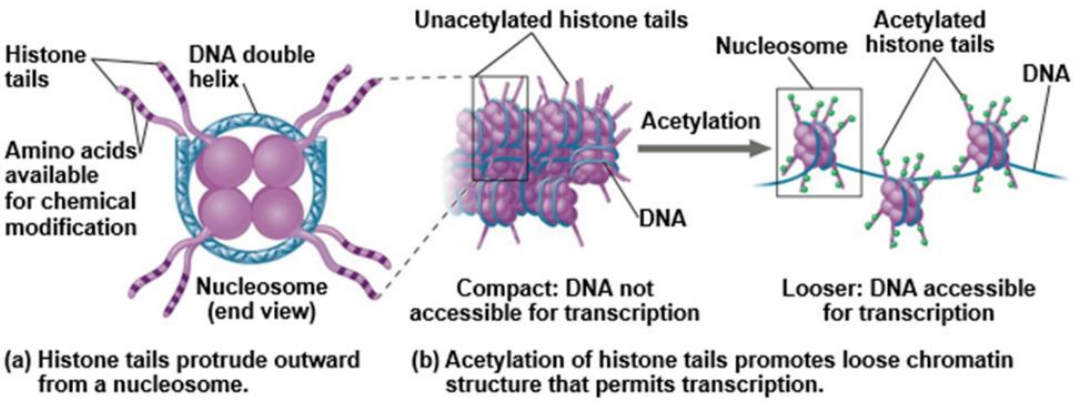
การควบคุมโครงสร้างของโครมาทิน

โครงสร้างของเส้นใยโครมาทินช่วยในการควบคุมการแสดงออกของยีน ยีนที่อยู่ในบริเวณheterochromatinจะไม่ได้แสดงออก การเปลี่ยนแปลงทางเคมีของโปรตีนฮิสโตนและดีเอ็นเอมีผลต่อทั้งโครงสร้างของฮิสโตนและการแสดงออกของยีน

การเปลี่ยนแปลงของฮิสโตน (histone modifications) และการเติมหมู่เมทิลในดีเอ็นเอ (DNA methylation)

การเติมหมู่acetylที่กรดอะมิโนที่ปลายหางของโปรตีนฮิสโตนจะทำให้เส้นใยโครมาทินคลายออก ทำให่มีtranscription

การเติมหมู่methylในสายโครมาทินทำให้โครมาทินอัดแน่นขึ้นและทำให้ลดtranscription



รูปที่ 6 โปรตีนอิสโตนและการเติมหมู่acetyl

เมื่อเติมหมู่เมทิลในเบสบนสายDNAพบว่ามีความเกี่ยวข้องกับการลดtranscriptionในบางสปีชีส์ การเติมหมู่เมทิลในดีเอ็นเอสามารถให้ผลกระทบในระยะยาวต่อยีนได้

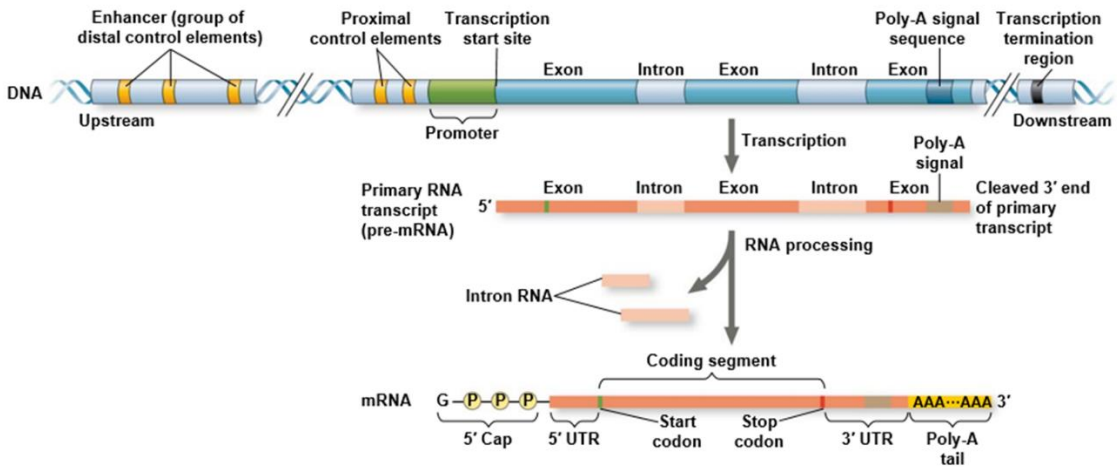
การเปลี่ยนแปลงของฮิสโตนไม่ได้ส่งผลต่อลำดับเบสบนดีเอ็นเอ แต่มันสามารถถ่ายทอดไปยังเซลล์รุ่นต่อไปได้ การถ่ายทอดลักษณะที่ไม่ได้ถูกควบคุมโดยลำดับเบสบนดีเอ็นเอเรียกว่าepigenetics

การควบคุมการเริ่มต้นtranscription

เอนไซม์ที่มีหน้าที่เปลี่ยนแปลงลักษณะของโครมาทินสามารถควบคุมtranscriptionได้โดยทำให้ช่วงหนึ่งของดีเอ็นเอจับกับtranscription machinery ได้ยากหรือง่ายขึ้น

ยีนและtranscriptของeukaryotes

ยีนของeukaryotesมีความสัมพันธ์อันซับซ้อนกับcontrol elements (ส่วนของnon-coding DNA) ที่ใช้จับกับtranscription factorsที่ช่วยควบคุมการแสดงออกของยีน control elementsและtranscription factorsจึงเป็นอีกสองส่วนที่สำคัญในการควบคุมการแสดงออกของยีนให้เกิดความแม่นยำ



รูปที่ 7 ยีนของeukaryotesและtranscripts

General transcription factors จำเป็นอย่างมากต่อการควบคุมการแสดงออกของยีนที่สังเคราะห์โปรตีน ในพวกeukaryotes,ปริมาณของtranscription factorsของยีนหนึ่งๆขึ้นอยู่กับปฏิสัมพันธ์ระหว่างtranscription factorและcontrol elements

General transcription factors ที่บริเวณpromotor:

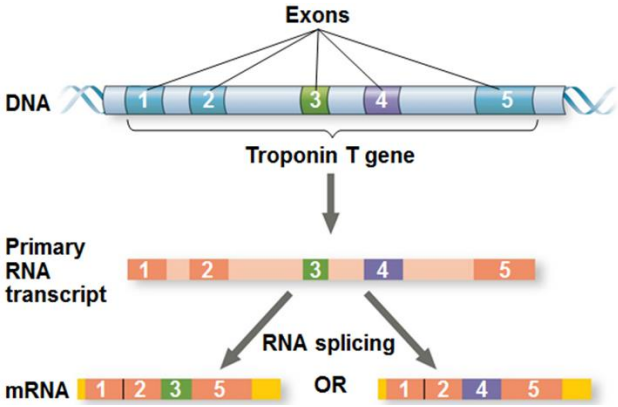
- RNA polymeraseจำเป็นต้องมีtranscription factorsเพื่อเริ่มต้นกระบวนการtranscription
- General transcription factorsจำเป็นสำหรับการถอดรหัสของยีนที่สังเคราะห์โปรตีน
- General transcription factorsบางส่วนไปจับกับTATA boxภายในpromotor
- General transcription factorsบางส่วนไปจับกับโปรตีน จับกับtranscription factorตัวอื่น และจับกับ RNA polymerase

นอกจากgeneral transcription factors แล้วยังมีenhancers เร่งการเกิดtranscriptionและ specific transcription factorsที่ช่วยควบคุมtranscriptionด้วย

การควบคุมการแสดงออกของยีนหลังจากtranscription (post-transcriptional regulation)

RNA processing

ในกระบวนการ alternative RNA splicing, โมเลกุลmRNAที่แตกต่างกันเกิดจากtranscriptตัวเดียวกัน การตัดmRNA ต้นแบบที่แตกต่างกันขึ้นอยู่กับว่าจะเอาส่วนใดเป็นintronส่วนใดเป็นexon กระบวนการ alternative RNA splicing นี้มีความสำคัญมากในจีโนมของeukaryotesเนื่องจากยีนไม่จำเป็นต้องมีมาก ในคนพบว่ามากกว่า90%ของยีนที่สังเคราะห์โปรตีนอาศัยกระบวนการ alternative RNA splicing



รูปที่ 8 alternative RNA splicing

การเริ่มกระบวนการtranslationและการกำจัดmRNA

mRNAสามารถถูกบล้อคได้ไม่ให้เกิดtranslationด้วยโปรตีนที่จับกับลำดับเบสบนสายmRNAหรือบนโครงสร้างของมัน อายุขัยของmRNAก็เป็นวิธีหนึ่งที่ใช้ควบคุมการสังเคราะห์โปรตีน mRNAของeukaryotesมักมีอายุยืนกว่าของ prokaryotes ลำดับเบสที่กำหนดอายุของmRNAของeukaryotesอยู่ในบริเวณ3’ untranslated region (UTR)

การสังเคราะห์และการกำจัดโปรตีน

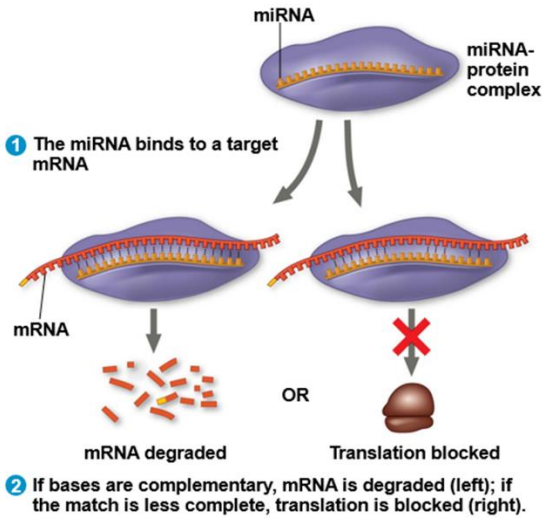
หลังจากtranslation polypeptideที่ได้จะผ่านการตกแต่งเช่นการตัดและการเติมหมู่ฟังก์ชันต่างๆ ระยะเวลาที่โปรตีนหนึ่งๆทำงานได้จะถูกควบคุม โปรตีนที่จะต้องถูกกำจัดจะมีการติดโมเลกุลของubiquitinที่โปรตีน จากนั้นproteosome จะเข้ามากำจัด

Noncoding RNAs

DNAบางส่วนไม่ได้สังเคราะห์โปรตีนเช่นrRNAและtRNA RNAชนิดที่ไม่ได้ให้โปรตีนรวมเรียกว่า noncoding RNAs (ncRNAs)

ผลของ microRNAs ต่อ mRNAs

microRNAs เป็นRNAขนาดเล็ก มีสายเดียวที่สามารถจับกับRNAที่มีลำดับเบสเข้ากันได้ microRNAนี้เมื่อจับกับโปรตีนเฉพาะสามารถทำลายmRNAที่ต้องการได้



รูปที่ 9 การควบคุมการแสดงออกของยีนด้วย microRNA

alternative RNA splicing: a post-transcriptional gene regulation mechanism in eukaryotes in which multiple protein products are produced by a single gene through alternative splicing combinations of the RNA transcript

codon: three consecutive nucleotides in mRNA that specify the addition of a specific amino acid or the release of a polypeptide chain during translation

deoxyribose: a five-carbon sugar molecule with a hydrogen atom rather than a hydroxyl group in the 2' position; the sugar component of DNA nucleotides

DNA ligase: the enzyme that catalyzes the joining of DNA fragments together

DNA polymerase: an enzyme that synthesizes a new strand of DNA complementary to a template strand

double helix: the molecular shape of DNA in which two strands of nucleotides wind around each other in a spiral shape

epigenetic: describing non-genetic regulatory factors, such as changes in modifications to histone proteins and DNA that control accessibility to genes in chromosomes

exon: a sequence present in protein-coding mRNA after completion of pre-mRNA splicing

gene expression: processes that control whether a gene is expressed

genetic code: the amino acids that correspond to three-nucleotide codons of mRNA

helicase: an enzyme that helps to open up the DNA helix during DNA replication by breaking the hydrogen bonds

intron: non–protein-coding intervening sequences that are spliced from mRNA during processing

lagging strand: during replication of the 3' to 5' strand, the strand that is replicated in short fragments and away from the replication fork

leading strand: the strand that is synthesized continuously in the 5' to 3' direction that is synthesized in the direction of the replication fork

mismatch repair: a form of DNA repair in which non-complementary nucleotides are recognized, excised, and replaced with correct nucleotides

mRNA: messenger RNA; a form of RNA that carries the nucleotide sequence code for a protein sequence that is translated into a polypeptide sequence

mutation: a permanent variation in the nucleotide sequence of a genome

nitrogenous base: a nitrogen-containing molecule that acts as a base; often referring to one of the purine or pyrimidine components of nucleic acids

nontemplate strand: the strand of DNA that is not used to transcribe mRNA; this strand is identical to the mRNA except that T nucleotides in the DNA are replaced by U nucleotides in the mRNA

nucleotide excision repair: a form of DNA repair in which the DNA molecule is unwound and separated in the region of the nucleotide damage, the damaged nucleotides are removed and replaced with new nucleotides using the complementary strand, and the DNA strand is resealed and allowed to rejoin its complement

Okazaki fragments: the DNA fragments that are synthesized in short stretches on the lagging strand

phosphate group: a molecular group consisting of a central phosphorus atom bound to four oxygen atoms

post-transcriptional: control of gene expression after the RNA molecule has been created but before it is translated into protein

post-translational: control of gene expression after a protein has been created

primer: a short stretch of RNA nucleotides that is required to initiate replication and allow DNA polymerase to bind and begin replication

promoter: a sequence on DNA to which RNA polymerase and associated factors bind and initiate transcription

replication fork: the Y-shaped structure formed during the initiation of replication

RNA polymerase: an enzyme that synthesizes an RNA strand from a DNA template strand

rRNA: ribosomal RNA; molecules of RNA that combine to form part of the ribosome

semiconservative replication: the method used to replicate DNA in which the double-stranded molecule is separated and each strand acts as a template for a new strand to be synthesized, so the resulting DNA molecules are composed of one new strand of nucleotides and one old strand of nucleotides

splicing: the process of removing introns and reconnecting exons in a pre-mRNA

start codon: the AUG (or, rarely GUG) on an mRNA from which translation begins; always specifies methionine

stop codon: one of the three mRNA codons that specifies termination of translation

telomerase: an enzyme that contains a catalytic part and an inbuilt RNA template; it functions to maintain telomeres at chromosome ends

telomere: the DNA at the end of linear chromosomes

template strand: the strand of DNA that specifies the complementary mRNA molecule

transcription bubble: the region of locally unwound DNA that allows for transcription of mRNA

tRNA: transfer RNA; an RNA molecule that contains a specific three-nucleotide anticodon sequence to pair with the mRNA codon and also binds to a specific amino acid

แบบฝึกหัด

การควบคุมการแสดงออกของยีนสามารถควบคุมได้ที่ระยะใด

A. During translation
B. During transcription
C. Post-translation
D. Post-transcription

โปรตีนจับกับดีเอ็นเอราวๆ100เบสหน้าบริเวณpromotor ผลที่ได้ทำให้เกิดtranscriptionของยีนหนึ่งเป็นจำนวนมาก โปรตีนนี้น่าจะไปจับกับบริเวณใดบนสายดีเอ็นเอ

A. Operon
B. Silencer
C. Enhancer
D. Repressor