




ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Φροντιστήριο

Μάθημα 8^ο



Ρύθμιση Ευκαρυωτικής μεταγραφής Επιγενετική



Ενεργοποίηση της δομής του γονιδίου: ανοιχτή χρωματίνη

↓
Παύση και απελευθέρωση στην εγγύτητα του υποκινητή

↓
Έναρξη της μεταγραφής

↓
Επιμήκυνση της μεταγραφής

↓
Επεξεργασία του μεταγράφου

↓
Μεταφορά στο κυτταρόπλασμα από τον πυρήνα

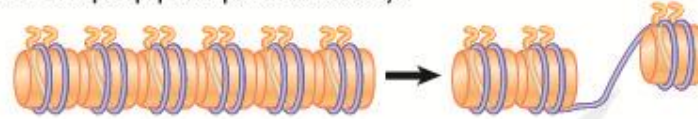
↓
Μετάφραση του mRNA

↓
Αποικοδόμηση και ανακύκλωση του mRNA

Γονιδιακή έκφραση

Έλεγχος της έναρξης της μεταγραφής:
χρησιμοποιείται για τα περισσότερα γονίδια

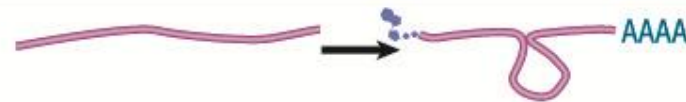
Η τοπική δομή του γονιδίου αλλάζει



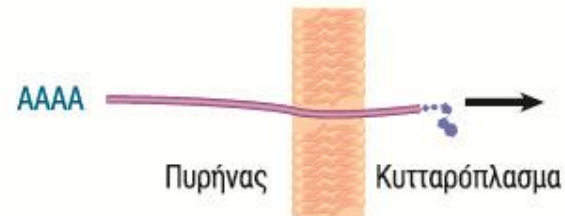
Η γενική συσκευή της μεταγραφής προσδένεται στον υποκινητή



Το RNA τροποποιείται και επεξεργάζεται:
μπορεί να ελέγχει την έκφραση εναλλακτικών προϊόντων
από το γονίδιο



Το mRNA εξάγεται από τον πυρήνα στο κυτταρόπλασμα

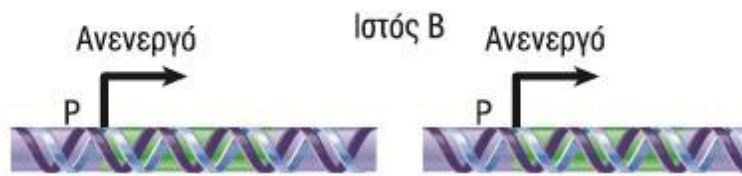


Το mRNA μεταφράζεται και αποικοδομείται

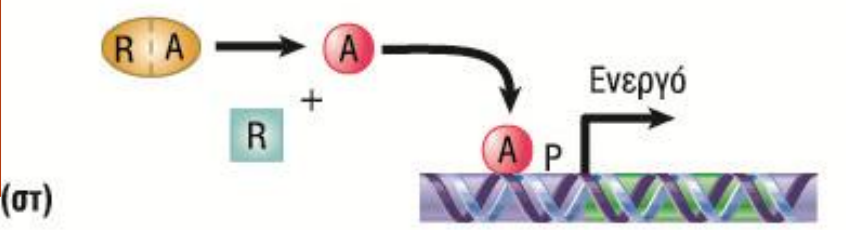
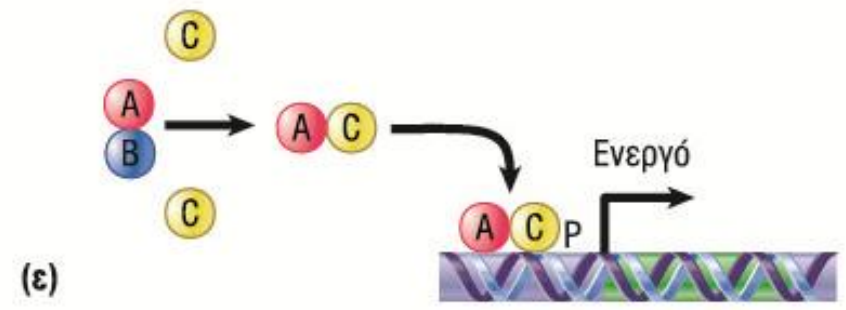
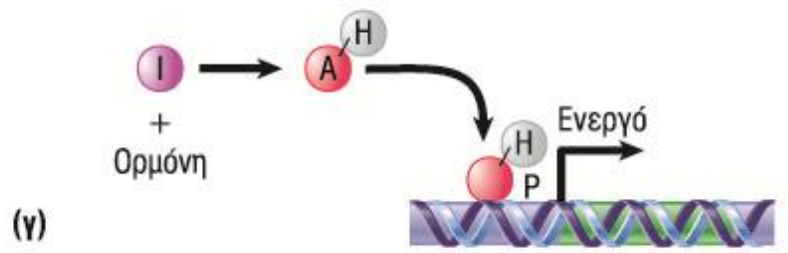
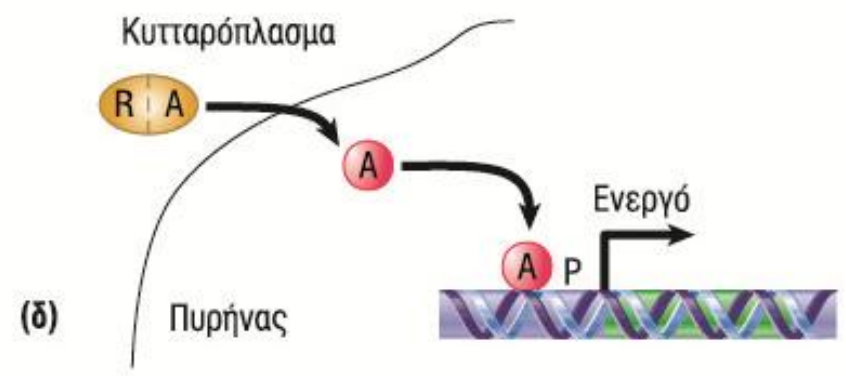
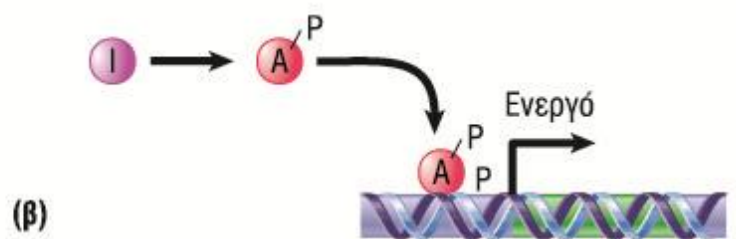


Ενισχυτές, silencers και Μονωτές

- ✓ Οι Ενισχυτές μπορούν να βρίσκονται μακριά από τον Υποκινητή και συχνά δρουν ανεξάρτητα από προσανατολισμό.
- ✓ Μέσω DNA looping φέρνουν ενεργοποιητές και συμπαράγοντες σε λειτουργική επαφή με την Pol II.
- ✓ Οι silencers στρατολογούν καταστολείς και συγκαταστολείς για μείωση της μεταγραφής.
- ✓ Οι Μονωτές περιορίζουν τη δράση των Ενισχυτών και οριοθετούν ρυθμιστικές Επικράτειες.

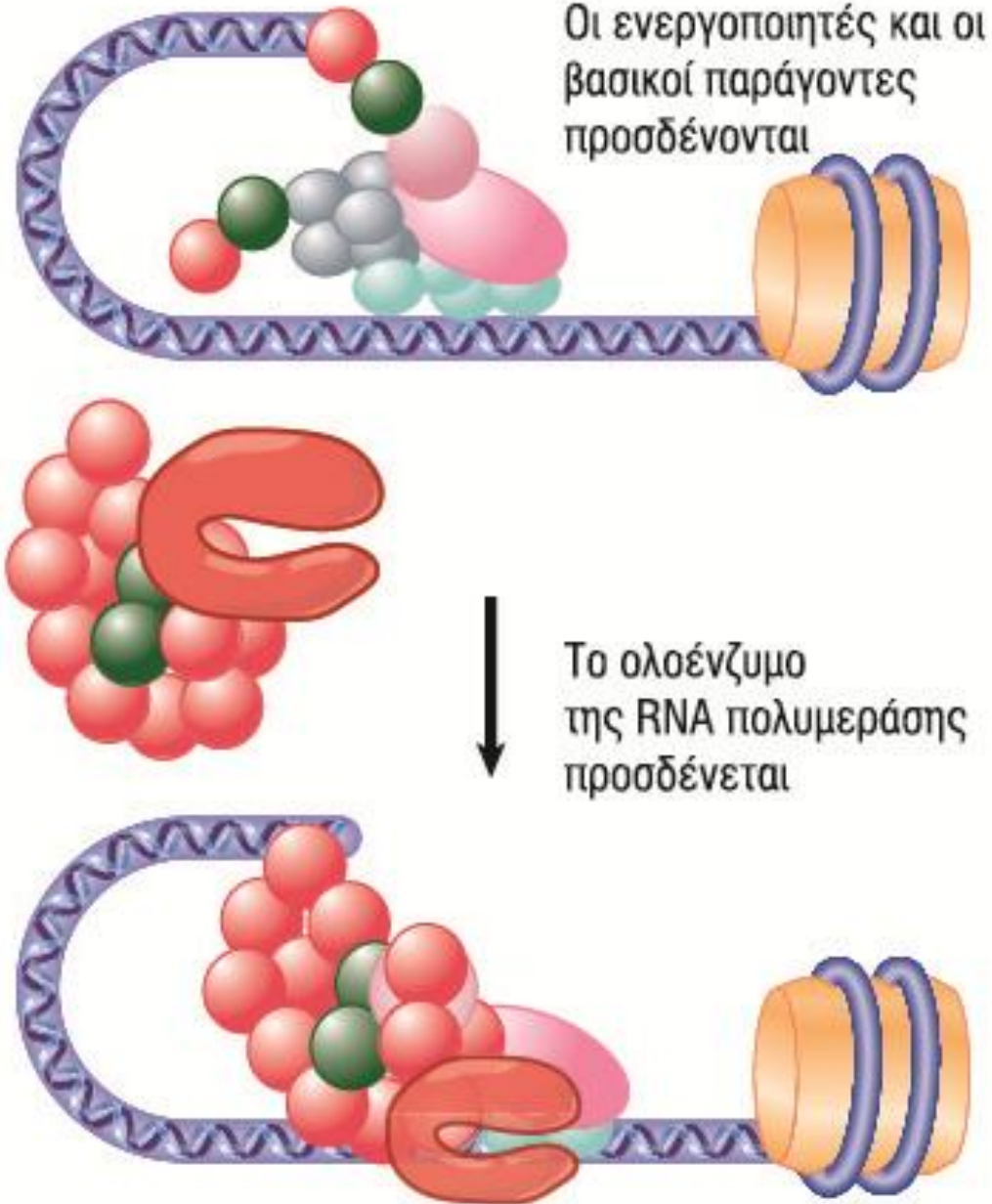


- Α Θετικός Μεταγραφικός Παράγοντας (TF)
- Ι Ανενεργός θετικός TF
- Ρυθμιστική Πρωτεΐνη



Μεταγραφικός παράγοντας:
Θετική ρύθμιση μεταγραφής

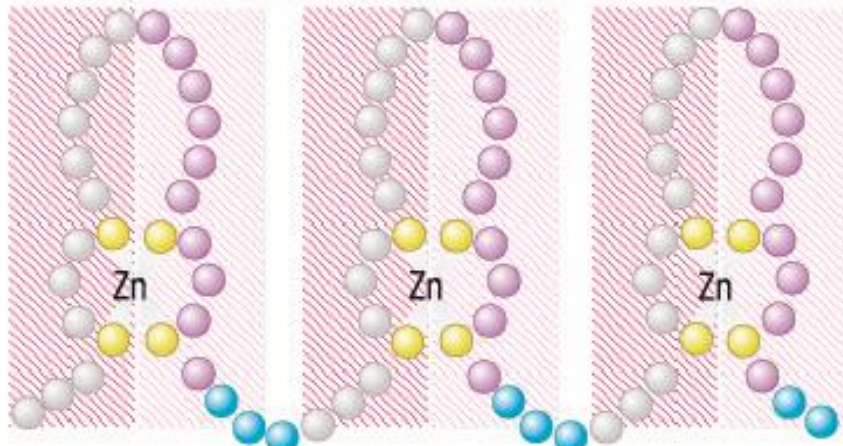
Ολοένζυμο RNA πολυμεράσης- ενεργοποιητές.



Μεταγραφικοί παράγοντες

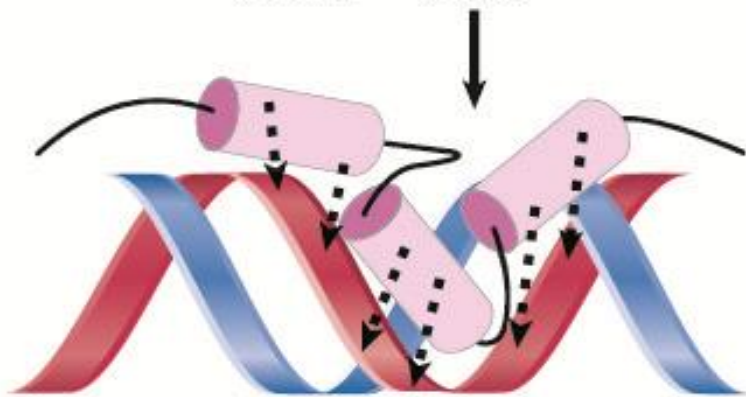
- 1. Δάκτυλος ψευδαργύρου (zinc finger):** Μοτίβο πρόσδεσης στο DNA που χαρακτηρίζει μια κατηγορία μεταγραφικών παραγόντων και περιέχει ένα ή περισσότερα ιόντα ψευδαργύρου, τα οποία συμβάλλουν στη σταθεροποίηση της πρωτεΐνης.
- 2. Υποδοχέας στεροειδών:** Μεταγραφικός παράγοντας που ενεργοποιείται μετά από πρόσδεση ενός στεροειδούς προσδέτη.
- 3. Έλικά-στροφή-έλικά (helix-turn-helix):** Μοτίβο που περιγράφει μια διάταξη δύο α-ελίκων οι οποίες σχηματίζουν μια θέση πρόσδεσης στο DNA. Η μία έλικά προσαρμόζεται στο μείζον αυλάκι του DNA, ενώ η άλλη εκτείνεται κατά μήκος του μορίου.

Δάκτυλοι Zn



Σχηματίζει
β φύλλα

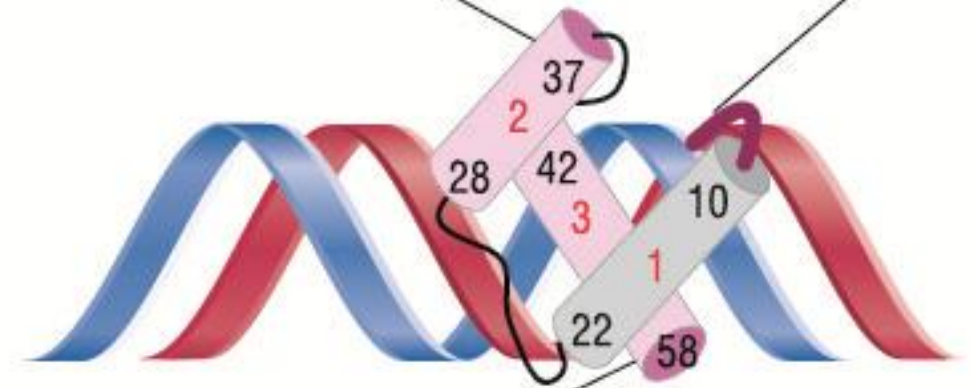
Σχηματίζει
α έλικα



Helix-turn-helix

Οι έλικες 1 και 2 βρίσκονται
πάνω από το DNA

Ο N-τελικός βραχίονας
βρίσκεται στη μικρή
(ελάχιστη) αύλακα



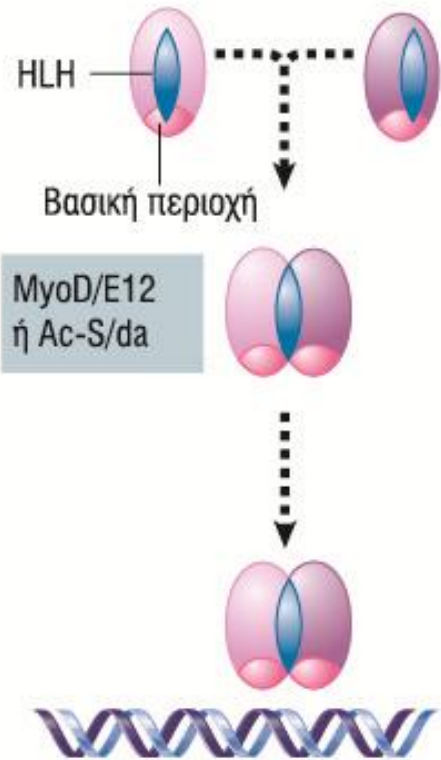
Η έλικα 3 βρίσκεται
στο μείζον αυλάκι

Μεταγραφικοί παράγοντες

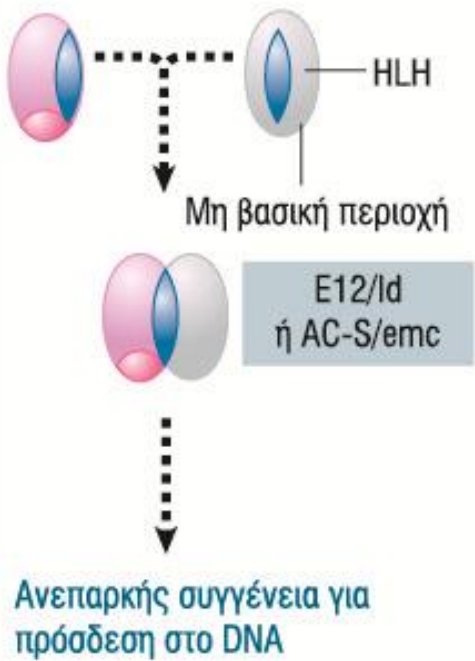
4. **Έλικά-βρόχος-έλικά (helix-loop-helix, HLH):** Μοτίβο υπεύθυνο για τον διμερισμό μιας κατηγορίας μεταγραφικών παραγόντων που ονομάζονται πρωτεΐνες HLH. Μια πρωτεΐνη HLH διαθέτει μια βασική αλληλουχία πρόσδεσης στο DNA, γειτονικά του μοτίβου διμερισμού.
5. **Βασικό φερμουάρ (basic zipper, bZIP):** Πρωτεΐνη bZIP, η οποία περιέχει μια θετικά φορτισμένη βασική περιοχή πρόσδεσης στο DNA, δίπλα σε ένα μοτίβο διμερισμού τύπου φερμουάρ λευκίνης.
Φερμουάρ λευκίνης (leucine zipper): Μοτίβο διμερισμού που απαντά σε μια κατηγορία μεταγραφικών παραγόντων.

HLH

Οι πρωτεΐνες bHLH διμερίζονται και προσδένονται στο DNA



Οι μη βασικές πρωτεΐνες HLH εμποδίζουν την πρόσδεση στο DNA



bZIP

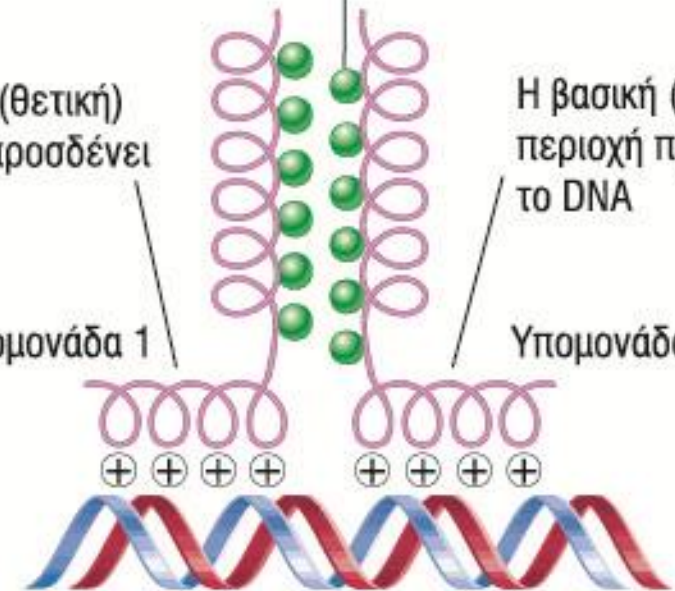
Οι λευκίνες στις υδρόφobes πλευρές των α-ελίκων αλληλεπιδρούν

Η βασική (θετική) περιοχή προσδένει το DNA

Η βασική (θετική) περιοχή προσδένει το DNA

Υπομονάδα 1

Υπομονάδα 2

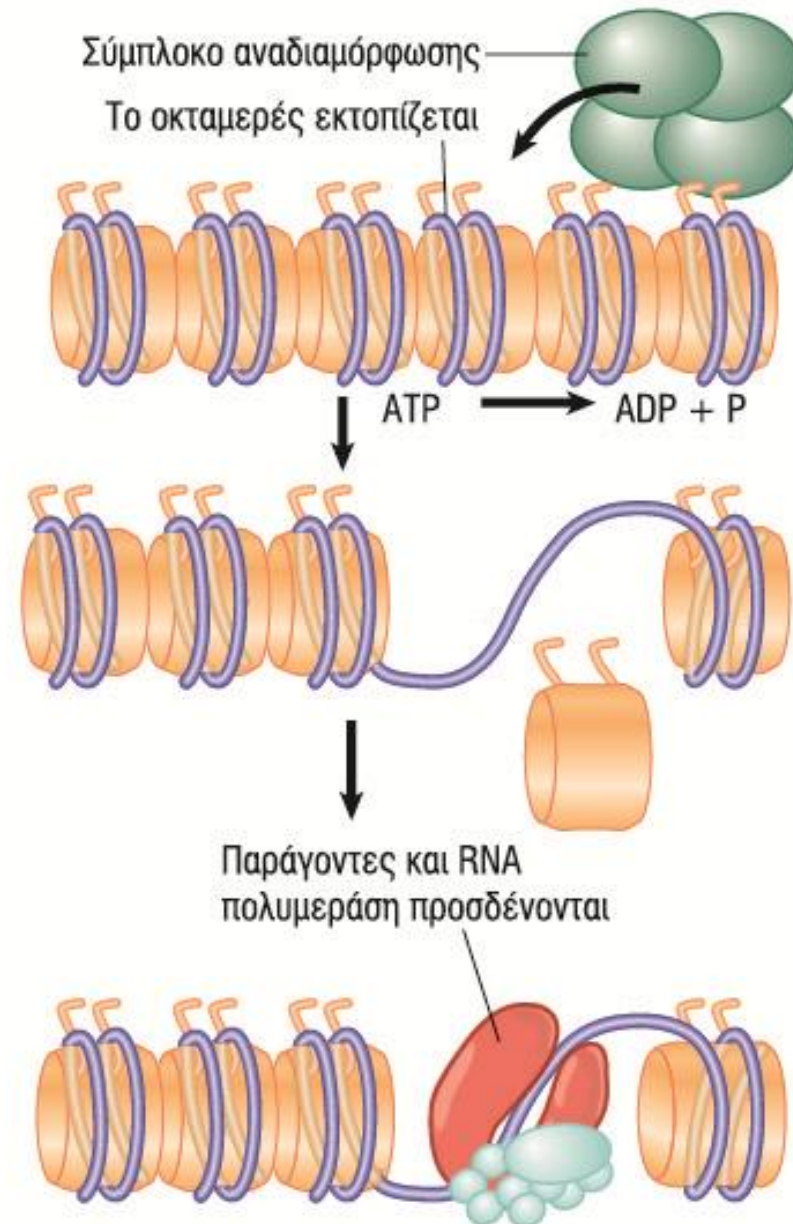


Παράγοντες αναδιαμόρφωσης χρωματίνης- εκτόπιση ιστονών

Εναλλακτικοί οδοί:

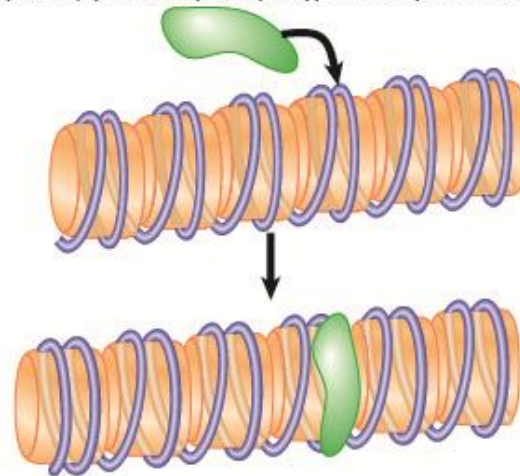
- ✓ Τα οκταμερή ιστονών μπορεί να γλιστρήσουν κατά μήκος του DNA,
- ✓ Η απόσταση μεταξύ των οκταμερών ιστόνης μπορεί να αλλάξει,
- ✓ ένα οκταμερές μπορεί να εκτοπιστεί τελείως από το DNA και να δημιουργηθεί ένα κενό χωρίς νουκλεοσώματα.

Εναλλακτικά, ένα ή και τα δύο διμερή H2A-H2B μπορούν να εκτοπιστούν, αφήνοντας ένα εξαμερές H2A-H2B-H3-H4, ή ένα τετραμερές H3-H4, στο DNA.

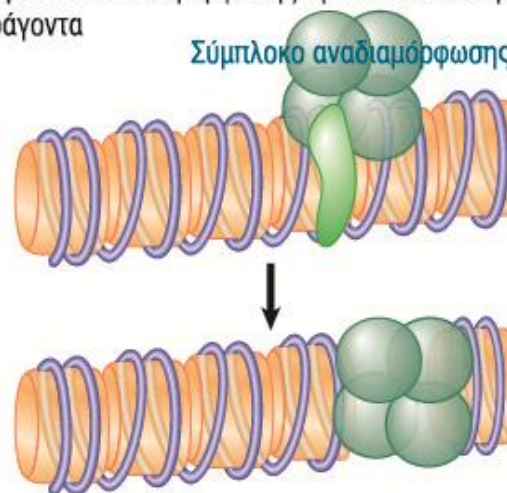


Πρόσδεση συμπλόκου
αναδιαμόρφωσης χρωματίνης
μέσω ειδικού ενεργοποιητή ή
καταστολέα

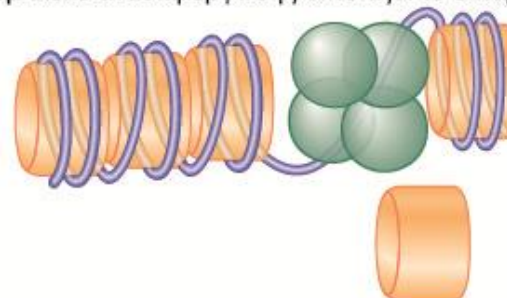
1. Παράγοντας για ειδική αλληλουχία που προσδένεται στο DNA



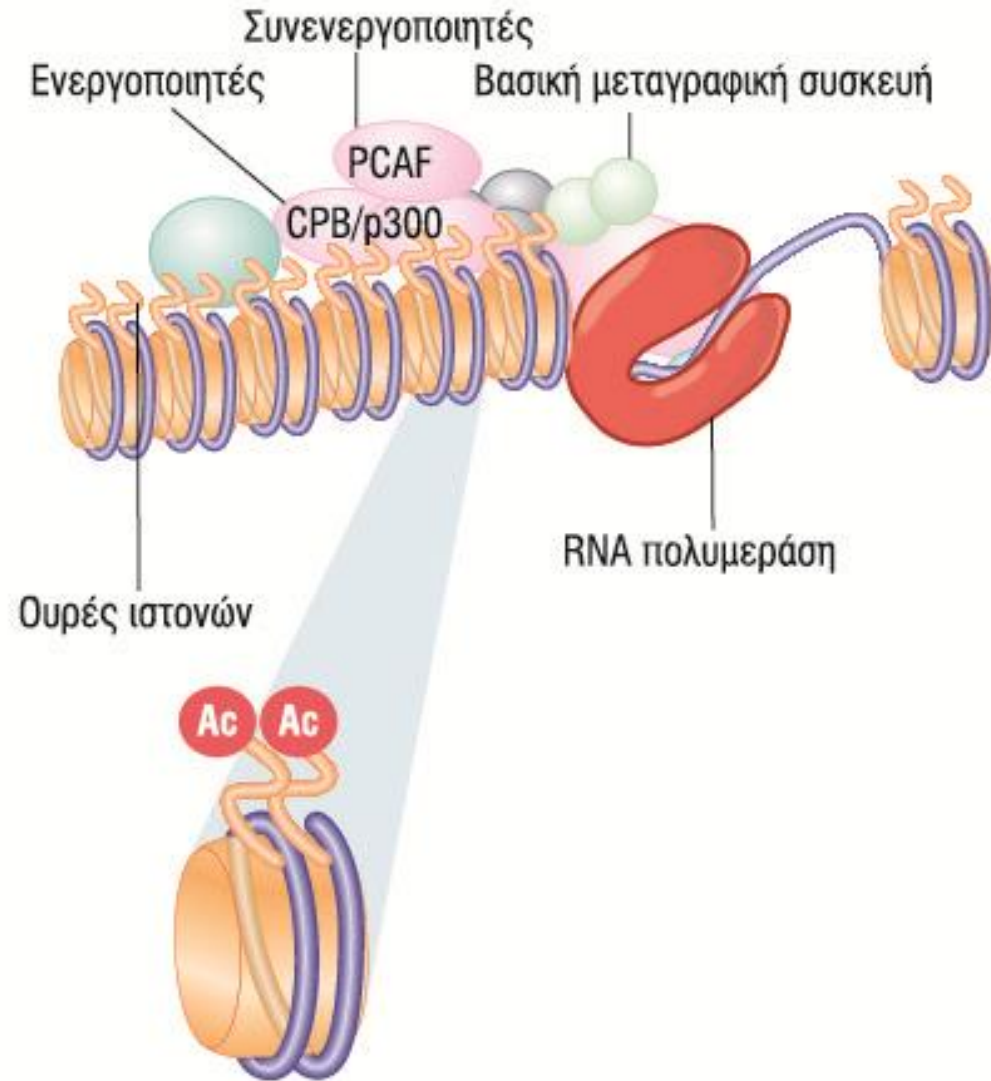
2. Το σύμπλοκο αναδιαμόρφωσης προσδένεται στη θέση μέσω του παράγοντα



3. Το σύμπλοκο αναδιαμόρφωσης εκτοπίζει το οκταμερές



Συνενεργοποιητές & HAT



Χρωματίνη και επιγενετικός έλεγχος

Αρχή

Η προσβασιμότητα της χρωματίνης είναι προϋπόθεση για αποτελεσματική ενεργοποίηση.

Ανοικτή χρωματίνη

Η ακετυλίωση ιστονών και η δράση αναδιαμορφωτών διευκολύνουν την πρόσβαση TFs και της Pol II.







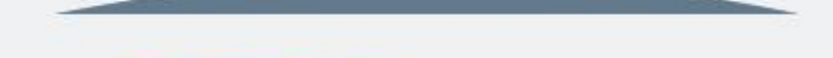
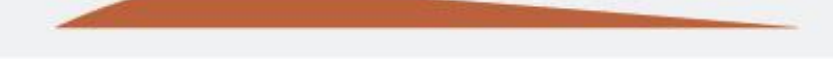
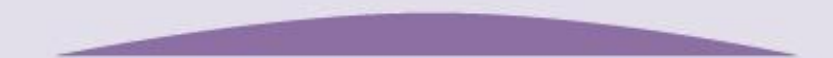

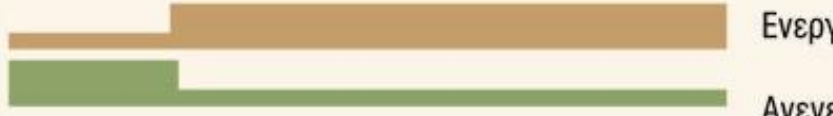

Pioneer factors

Ορισμένοι TFs δεσμεύονται σε νουκλεοσωμικό DNA και ανοίγουν δρόμο για άλλους ρυθμιστές.

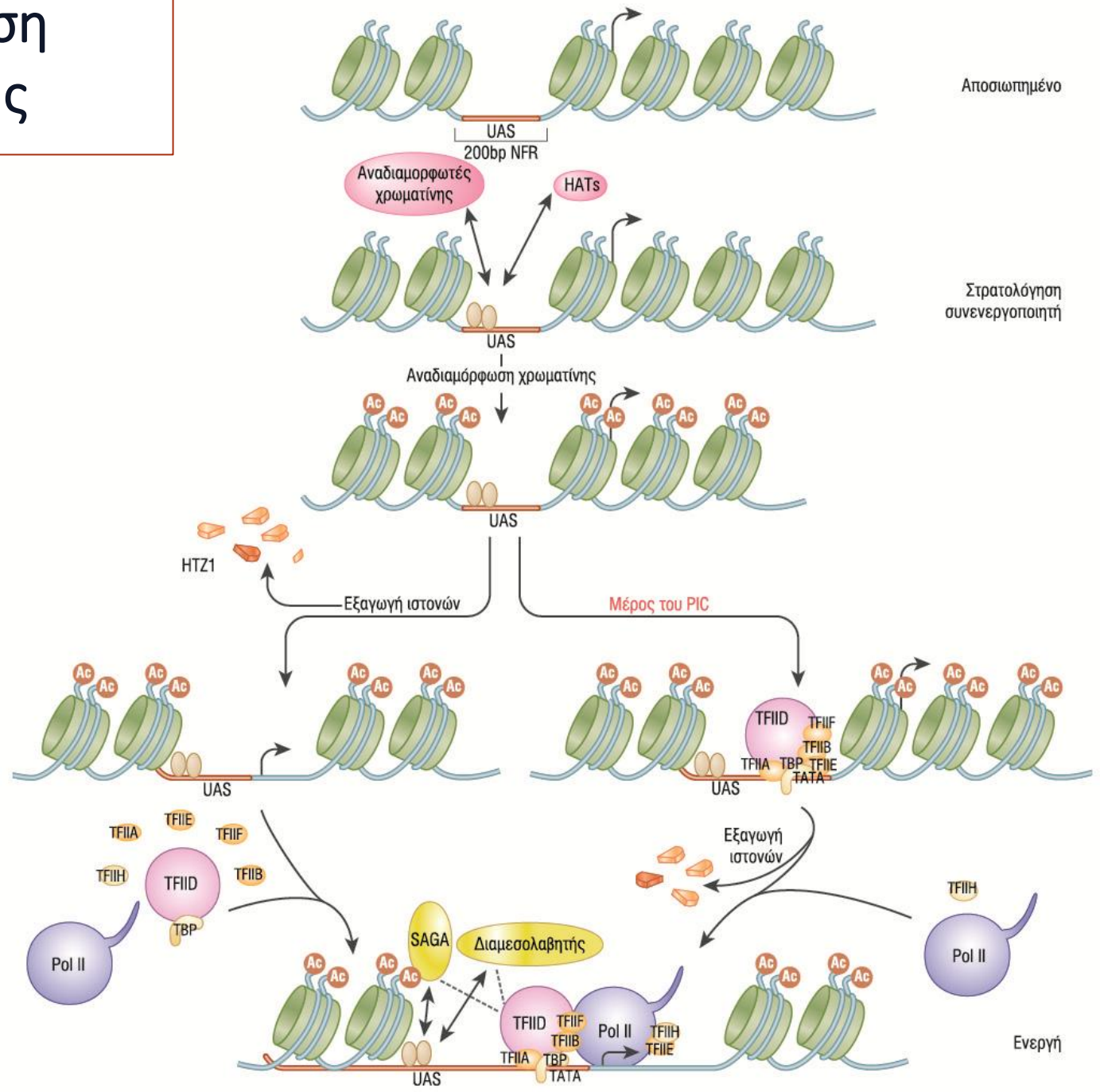
Κατασταλτική χρωματίνη

Τροποποιήσεις όπως H3K9me3, H3K27me3 και συχνά, μεθυλίωση DNA συνδέονται με γονιδιακή σίγαση.

Τροποποιήσεις ιστονών

		Συσχέτιση με ρυθμούς μεταγραφής
Ιστόνες		-
H2A.Z		-
AcH3/H4		+
H3K4me1		-/+
H3K4me2		+
H3K4me3		+
H3K36me2		-/+
H3K36me3		+
H3K79me		-/+
H3K9me		-/+
H3K27me		-

Ενεργοποίηση μεταγραφής

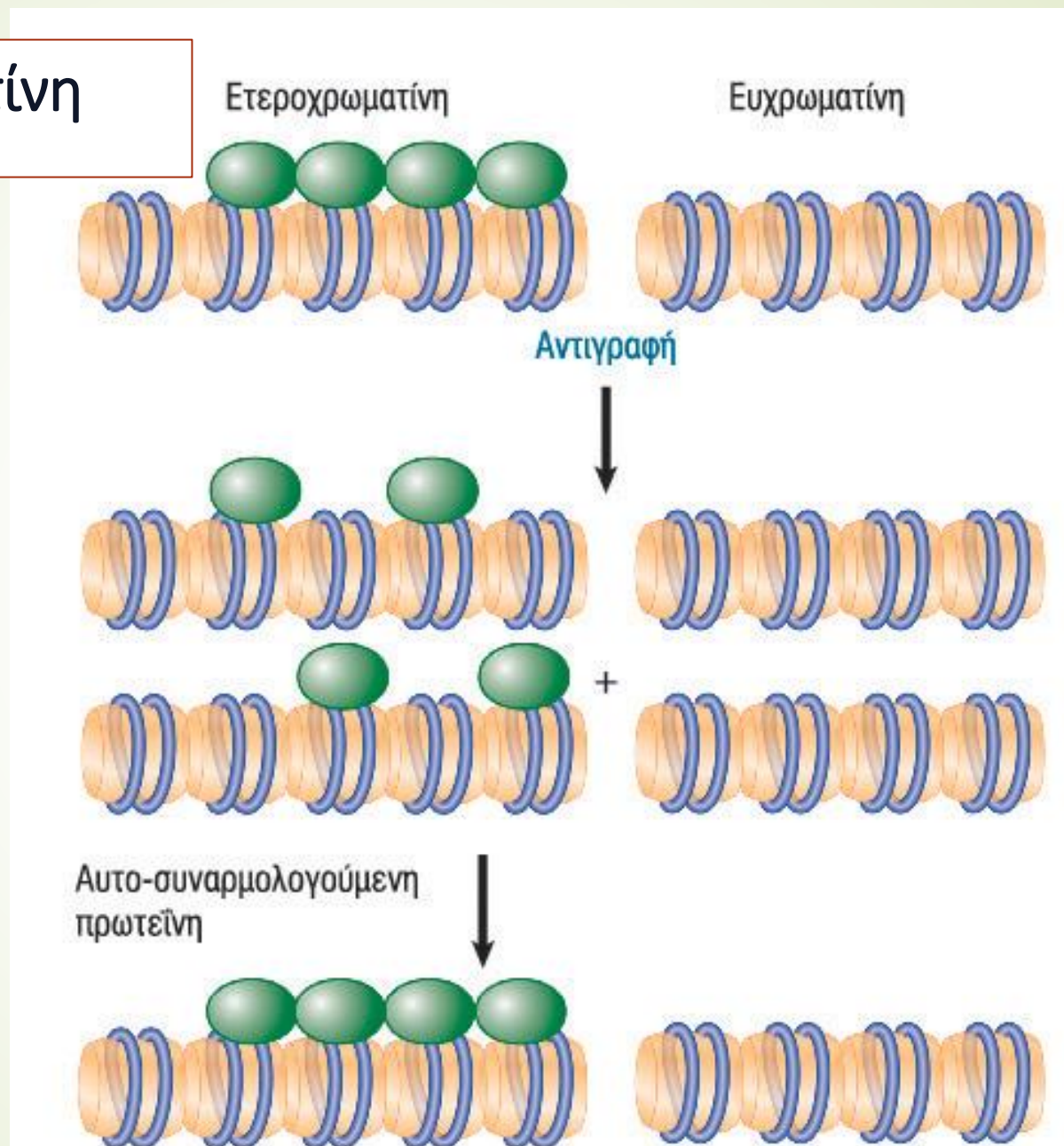




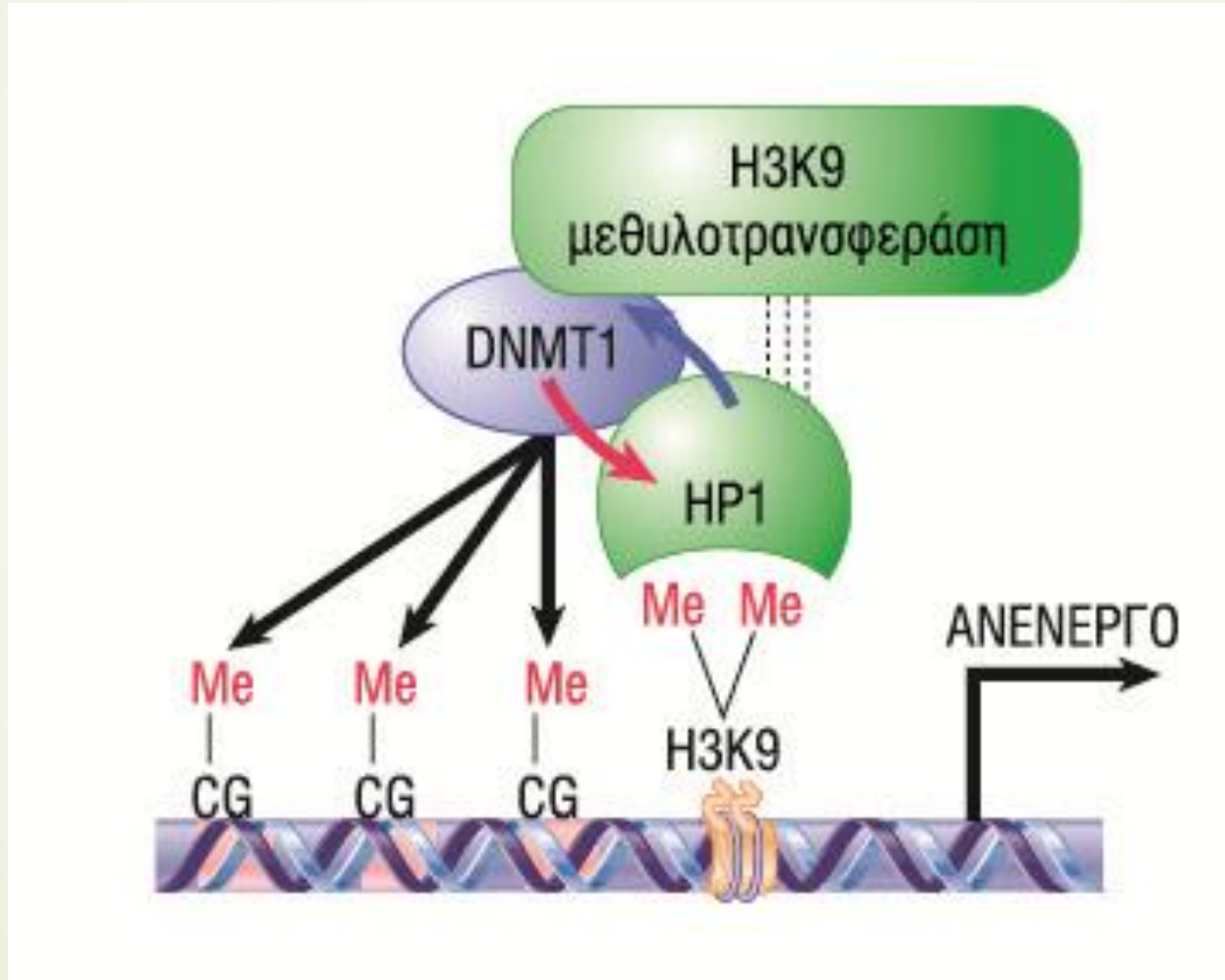
Επιγενετική



Ετεροχρωματίνη



Ανενεργή χρωματίνη: H3K9me3 & HP1 & DNMT1



Διάδοση ετεροχρωματίας

