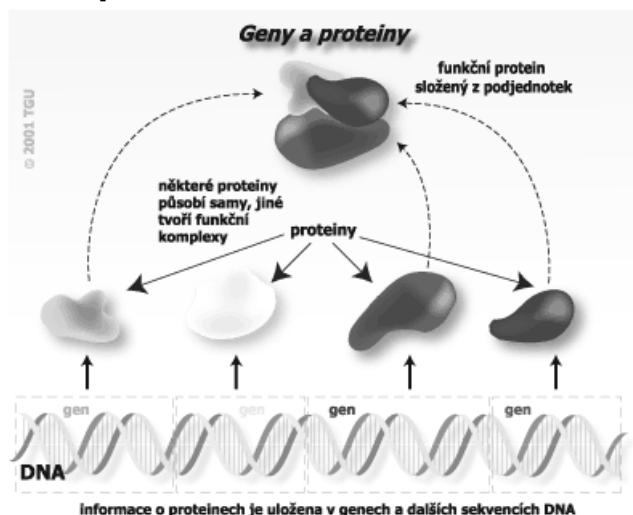
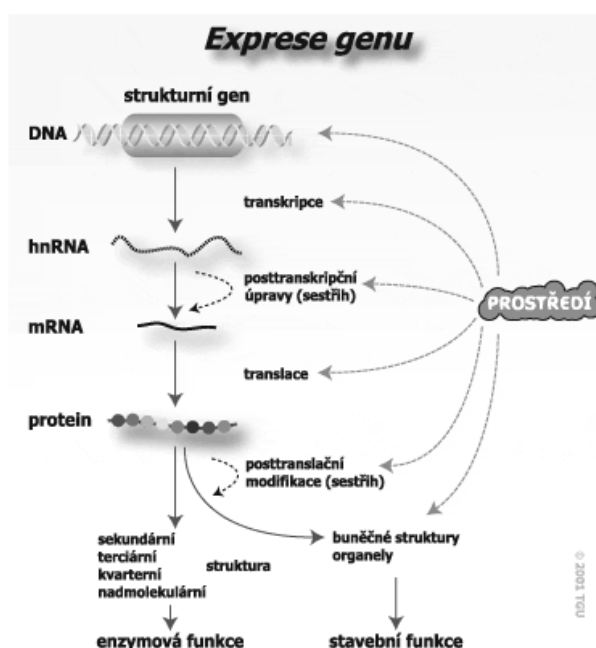


## Regulace genové exprese



V každé buňce jsou syntetizovány desítky a stovky proteinů různých funkcí, které zajišťují její život, růst a vývoj. Všechny proteosyntézy jsou řízeny geny. Regulace exprese genetické informace je systémem správného zapínání a vypínání exprese různých genů v daném vývojovém stupni buňky. Syntéza nukleových kyselin a proteinů je regulována na všech stupních exprese:

1. transkripce
2. posttranskripční úpravy
3. translace
4. posttranslační úpravy



**Expresí genů** se rozumí:

1. u strukturního genu vyjádření jeho genetické informace v primární struktuře a funkci polypeptidu (proteinu),
2. u genu pro funkční RNA (tRNA a rRNA) vyjádření jeho genetické informace v primární struktuře a funkci RNA určené k translaci,
3. u regulačních oblastí vyjádření její genetické informace ve schopnosti integrovat s určitými proteiny.

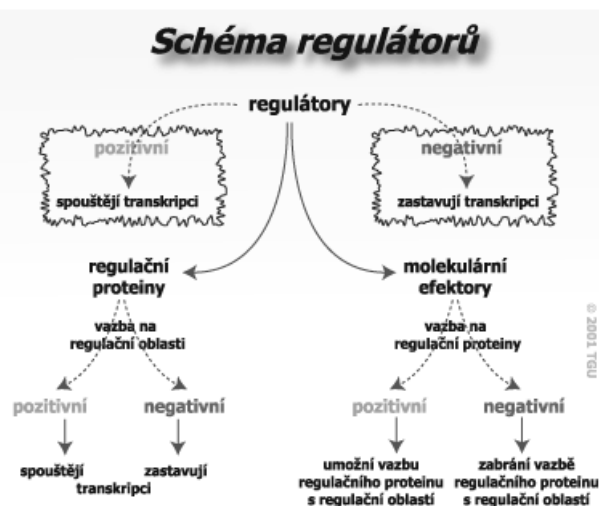
Jak je zřejmé ze schématu, prostředí může ovlivnit expresi strukturních genů na všech stupních procesu přenosu genetické informace, včetně její realizace v primární struktuře proteinů v jejich funkcích. Genetická informace ve strukturních genech se však tím nemění. Může se změnit toliko zásahem mutagenů. Vlivy prostředí jen zastavují, zpomalují nebo urychlují expresi genů.

**Regulace exprese** genetické informace se liší navzájem u prokaryotických organismů a eukaryotických organismů.

## Regulace genové exprese u prokaryot

Nejlépe jsou regulační procesy poznány u bakterií (*E. coli*). U prokaryot se nejčastěji regulace exprese realizuje na úrovni transkripce. Proteiny podílející se na regulaci transkripce nazýváme **regulační proteiny**. Většinou se vážou na regulační oblasti např. promotor. Nízkomolekulární látky, které se vážou na regulační proteiny a mění jeho konformaci a tím i afinitu k příslušné regulační oblasti v DNA se nazývají **molekulární efekty**.

Regulační proteiny + molekulární efekty = **regulátory transkripce**, které mohou být pozitivní – navozují transkripci, translaci či jiný řízený proces, nebo negativní, tj. zastavují tyto procesy.

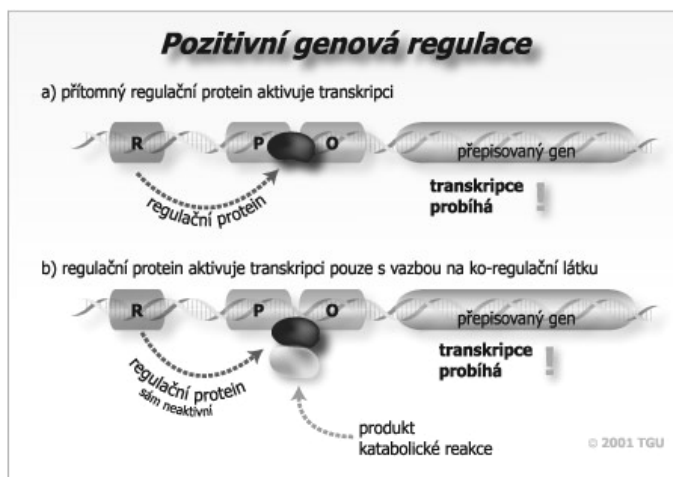


Hlavním modelem regulace na úrovni transkripce je operonový model navržený v šedesátých letech minulého století Jacobem a Monodem. Souhrn regulačních oblastí a vlastního strukturního genu označujeme jako **operon**. Jedná se o transkripční jednotku složenou z promotoru, operátoru, strukturního genu a terminátoru.

Regulace operonu může být:

- pozitivní indukce operátoru,
- negativní dereprese operátoru.

### Pozitivní regulace operonu

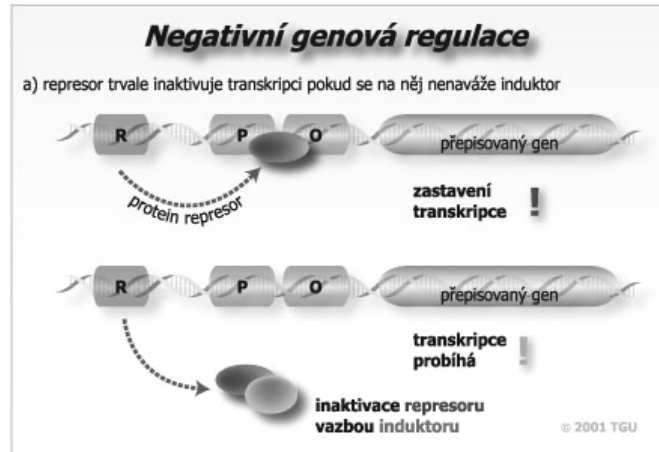


Regulace se děje vazbou regulačního proteinu přímo na operátor, nebo jeho interakcí s metabolickými katabolickými produkty. Výsledkem je aktivace operátoru a stimulace transkripce. Při nedostatku regulačního proteinu nebo katabolické bílkoviny dochází k zastavení transkripce.

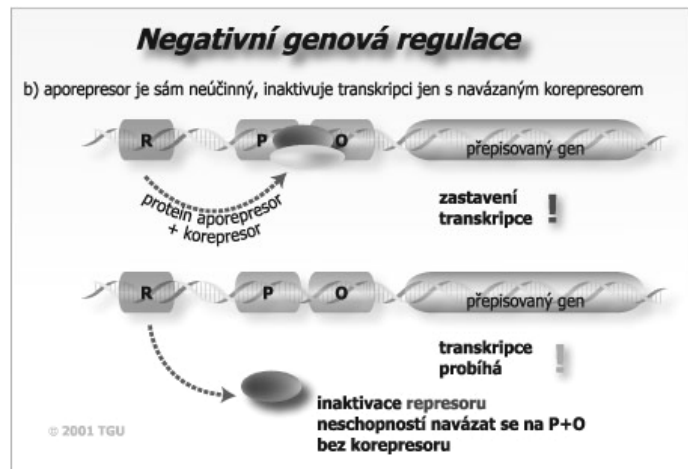
Represor svojí vazbou na operátor neumožňuje vazbu RNA polymerázy na promotor a tím i přepis genu do sekvence mRNA. Po vazbě induktoru na represor za přítomnosti *katabolického aktivačního proteinu* (CAP) a cAMP (cyklický adenosinmonofosfát) dochází k vazbě RNA polymerázy na promotor a je umožněn přepis genetické informace do mRNA. cAMP má funkci pozitivního molekulárního efektoru a CAP je aktivátor transkripce.

**Negativní regulace operonu**

Vazba represoru na operátor zabraňuje syntéze mRNA a tím proteinu. Po vazbě induktoru na represor dochází k inaktivaci represoru a tím k aktivaci transkripce.

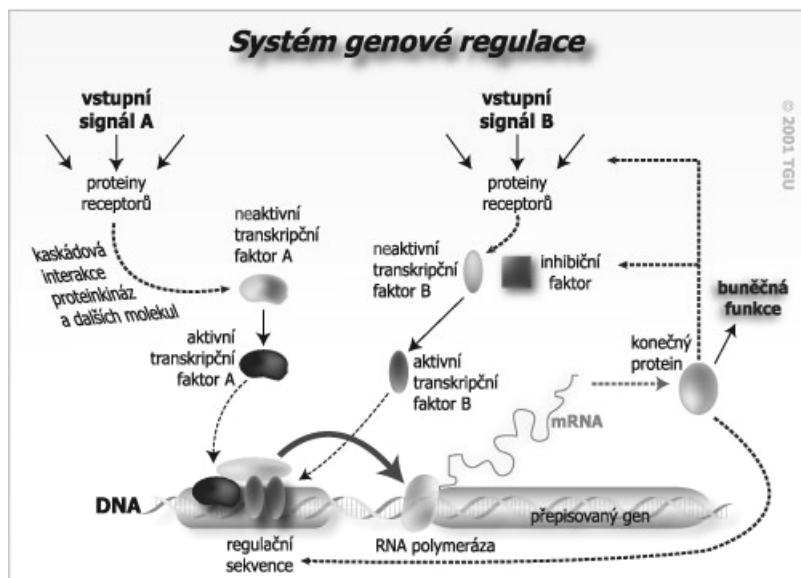


Další možností je, že zde může vystupovat jako regulátor tzv. **korepresor**, který svojí vazbou na represor umožňuje jeho navázání na operátor a zabránit tak transkripci. Při poklesu hladiny korepresoru v buňce dochází k uvolnění vazby mezi represorem a operátorem, což má za následek umožnění transkripce strukturního genu.



**Regulace genové exprese eukarot**

Obdobně jako u prokaryot se u eukaryot může regulace genové exprese projevovat na úrovni transkripce, posttranskripčních úprav, translace a posttranslačních úprav. Operonový model regulace se uplatňuje i u eukaryotů, ale s určitými omezeními - existence intronů, mRNA 1 genová, tkáňově a orgánově specifická regulace, více regulačních sekvencí (zesilovače), vliv



hormonů. Regulace u eukaryotů není ještě příliš poznána. Dále se budeme věnovat popsání a vyložení, stejně jako u prokaryot, základní a první úrovně exprese genu a to je regulace genové exprese na úrovni transkripce.

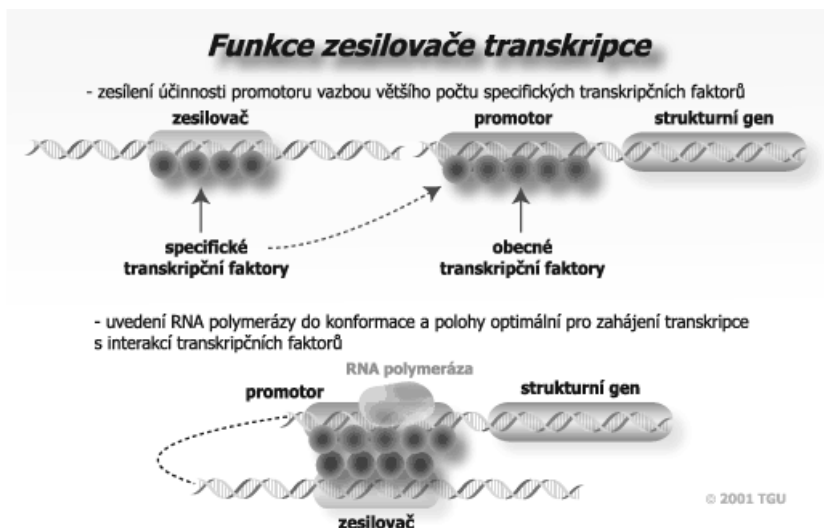
**Indukovatelné transkripční faktory**, jsou v buňce v určitém stadiu její diferenciace syntetizovány a rozeznávány na DNA tzv. **responzivními elementy**. Responzivní elementy (RE-elementy) jsou krátké sekvence DNA (6-20 nukleotidů), které



jsou součástí promotorů a zesilovačů transkripce a jsou rozeznávány obvykle *indukovatelnými transkripčními faktory*.

*Indukovatelné transkripční faktory* jsou aktivovány:

1. fosforylací nebo defosforylací,
2. vazbou ligand,
3. odstraněním inhibitoru z transkripčního faktoru.



**Zesilovače transkripce** jsou regulační oblasti leží na stejné molekule DNA jako promotor a silně zvyšují jeho účinnost. Interakce promotoru se zesilovači transkripce se děje přes transkripční faktory a jejím výsledkem je uvedení RNA-polymerázy do aktivního stavu, v němž může promotor zahájit transkripci.

Interakci transkripčních faktorů řízených ze zesilovače transkripce a promotoru se uvede RNA-polymeráza do polohy a konformace optimální pro transkripci, takže transkripce může být účinně zahájena. Bez působení zesilovače transkripce by buď vůbec neprobíhala nebo jen s nízkou účinností. Syntéza specifických transkripčních faktorů je *indukována*.

Většina transkripčních faktorů pozitivně reguluje transkripci (*pozitivní regulace transkripce*) a některé mají opačný účinek a vyznačují se tedy negativní regulací (*negativní regulace transkripce*).

Pro expresi genů mají důležitý význam **metylace**. Bylo zjištěno, že geny, které se v daném vývojovém stádiu mnohobuněčného organismu nevyjadřují, jsou metylovány (genomový imprinting). Naopak geny, které se aktivně vyjadřují, jsou demetylovány. Methylace je katalyzovaná **DNA-metylázou**. Methylace mají význam při **diferenciaci** (specializaci) a **dediferenciaci** (návrat na základní úroveň) buněk mnohobuněčného organismu.

**Posttranskripční úpravy** - regulace úpravy transkriptu, kdy různými druhy sestřihů hnRNA mohou vznikat strukturně podobné, ale funkčně odlišné proteiny.