

Kontrol af genudtryk

Hver celle har det samme genom, men generne er udtryk forskellige uden at ændre på sekvensen af DNA, der gør, at celler bliver til forskellige celler såsom nerveceller, muskelceller, lymfeceller m.m.. Sagt på andre ord, celler bærer ikke forskellige gener, men de bliver udtrykt forskellige.

Mange celler kan ændre **genudtryk** alt afhængige af ekstracellulære signaler. F.eks. hormonet glucocorticoider bliver frigjort ved sult eller sportsudøvelse, der får leveren til at producere glukose ud fra aminosyre tyrosine ved af hjælp af øget enzym tyrosine aminotransferase. Når der ikke mere er hormonet, produktionen går ned til det normale igen. Men i fedtceller vil produktionen af tyrosine aminotransferase være reduceret. Så forskellige celler reagerer anderledes på forskellige signaler.

Ved promotor region hvor enzymet RNA polymerase binder sig til DNA, er det placeret lige før et gen og begynder at lave en kopi af genet. Promotoren og initiation site, lige før hvor transskriptionen begynder, går gennem 50 nukleotider. Der er også regulerende DNA sekvenser, der tænder eller slukker genet. De kan bestå af 10 par nukleotider og andre kan være op til 10.000 par. Men de arbejder ikke alene. De bliver genkendt af proteiner genregulerende proteiner der binder sig til DNA. Det er kombinationen af de to, der er med til at kontrollere transskriptionen. Proteinet indsætter sig inde i helixen og danner molekulære kontakter med baserne og former hydrogen, ion eller hydrophobisk bindinger med kanter af baser uden at forstyrre de hydrogen bindinger der er mellem baserne. Genregulerende proteiner indeholder DNA-binding motifs. Den består af 3 alfa-helixer, homeodomain, the zinc finger og leucine zipper.

Når et regulerende protein binder sig til nukleotid sekvens, operator, blokerer det adgang til RNA polymerase til promotor. Det forhindrer transskriptionen af operon (et sæt af gener der er transskripteret i mRNA, kun i bakterier). Disse regulerende proteiner er kendt som repressor.

Hvis det drejer sig om ikke regulerende gen udtryk, kaldes det for constitutive gen udtryk hvortil de repetitive DNA-sekvenser er lokaliseret der indeholder permanent inaktiveret DNA. Repressor som navnet siger, slukker for genudtryk, dvs. undertrykker dem. Når genet bliver aktiveret, kaldes proteinet for aktivator. F.eks. lac operon i E.Coli er kontrolleret af både lac repressor og det aktiveret protein CAP. Lac protein koder for proteiner til import og fordøjer disaccarid laktose. Ved fravær af glukose er genet tændt af CAP for at få alternativ karbon, inkl. laktose, som sammen med cAMP stimulerer transskriptionen. Uden laktose vil genet være slukket pga. lac repressor der konstant er bundet til operator. Så kan RNA polymerasen ikke køre forbi. Dvs. det er kun når lactose er tilstede, at der tændes for generne, der er med i lactoseomsætningen til glukose og galaktose. Lactose fungerer som aktivator, der binder sig til repressoren og derved fjerner den fra operatoren. Hvis der er glukose til stede med laktose, vil cAMP koncentrationen vil falde i cellerne, og transskription af lac operon er lidt effektiv. (figur 8-9)

Regulering af transskriptioner er forskellige fra bakterier på 4 områder:

- bakterier indeholder kun en RNA polymerase, hvor mennesket indeholder RNA polymerase I, II og III. De er ansvarlige for forskellige typer af transskriptioner af gener. I og III transskripterer gener der koder for tRNA,

rRNA og små RNA, der spiller katalytisk rolle i cellen. II spiller hovedrollen i de fleste gener, der koder for proteiner, dvs. mRNA.

- Hos mennesket er RNA polymerase i modsætning til bakterien nødt til at få hjælp fra proteiner generel transcription factors for at binde sig med promotoren.
- Selv om aktivator og repressor er bundet til DNA lang væk fra promotor, kan de indfluere på transskriptionen, hvorimod hos bakterien er regulerende protein bundet til DNA tæt på RNA polymerasen.
- Det sidste er at DNA er pakket tæt ind som nukleosomet og danner kromatin struktur.

Transskriptionsprocessen starter med, at RNA-polymerase binder sig til en DNA-sekvens, betegnet en promotor, en der arbejder for noget, som er lokaliseret i nærheden af den region, der skal transskriberes. For at binde sig med promotoren og starte transskription, må RNA polymerase II få hjælp fra transskriptions factors, kaldes TFIIA, TFIIB m.m.. Promotor indeholder en DNA sekvens **TATA box** for RNA-polymerase II, som er lokaliseret ca. 25-30 nucleotider væk før promotoren til transskriptionen. TATA box vil blive genkendt og bindes af TATA binding protein (en polypeptidkæde der er foldet af to lignende domain) som er subunit af TFIID og DNA bliver forvrænget af TFIID som først bindes til promotor som derefter kan bindes af TFIIB. TFIID bruger ATP til at adskille DNA helix på en strækning på ca. 15-20 basepar ved transskriptions start og det phosphorylerer også RNA polymerase II, så den kan blive frigjort fra general factors, og forlænge fasen af transskriptionen. Når transskriptionen er færdig, dephosphoryleres RNA polymerase af enzymet phosphatase, da ellers kan en ny transskription ikke starte.

Omkring den transskriberede gen-sekvens findes forskellige områder af basesekvenser, der har betydning for regulation af transskriptionsprocessen. Selvom promotor-sekvens er ubetinget nødvendig for, at genet overhovedet kan transskriberes, men hertil kommer for mange geners vedkommende såkaldte Enhancers der kan være lokaliseret enten ovenfor eller nedenfor promotoren og forøger transskriptionen ved at forøge antallet af RNA-polymerase II molekyler. En anden type kan være silencer der hæmmer den. Både enhancers og silencers aktivitet bestemmes af såkaldte gen-regulatoriske proteiner, der binder sig til dem. Endnu en type gen-regulatorisk DNA-sekvens udgøres af de såkaldte response-elementer, der ligesom repressorer er lokaliseret ovenfor promotoren, og som aktiverer transskription af bestemte gener som respons på et signal fra cellens omgivelser.

Mange aktivator kan tiltrække histon acetylase, hvor der sættes et acetyl gruppe på lysine på halen af histoner, der giver adgang til DNA og dermed muliggør transskriptionen. På samme måde repressor tiltrækker histon deacetylases, der fjerner acetyl gruppe fra halen af histoner, og hæmmer transskriptionen.