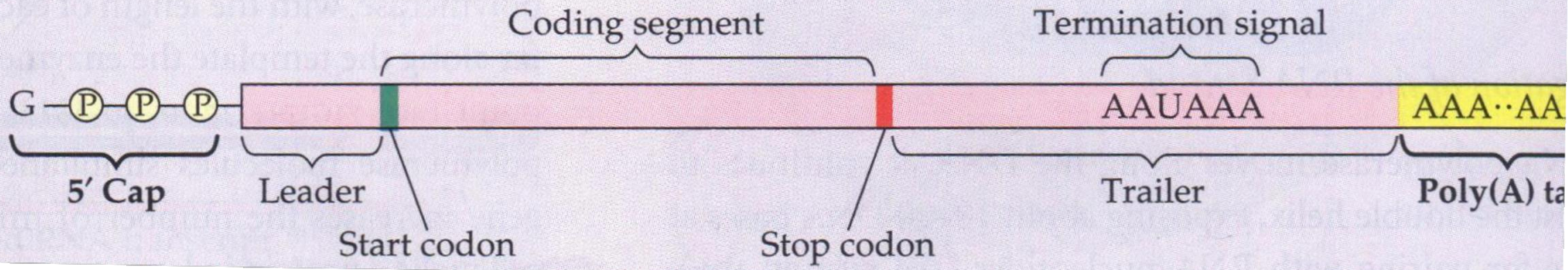
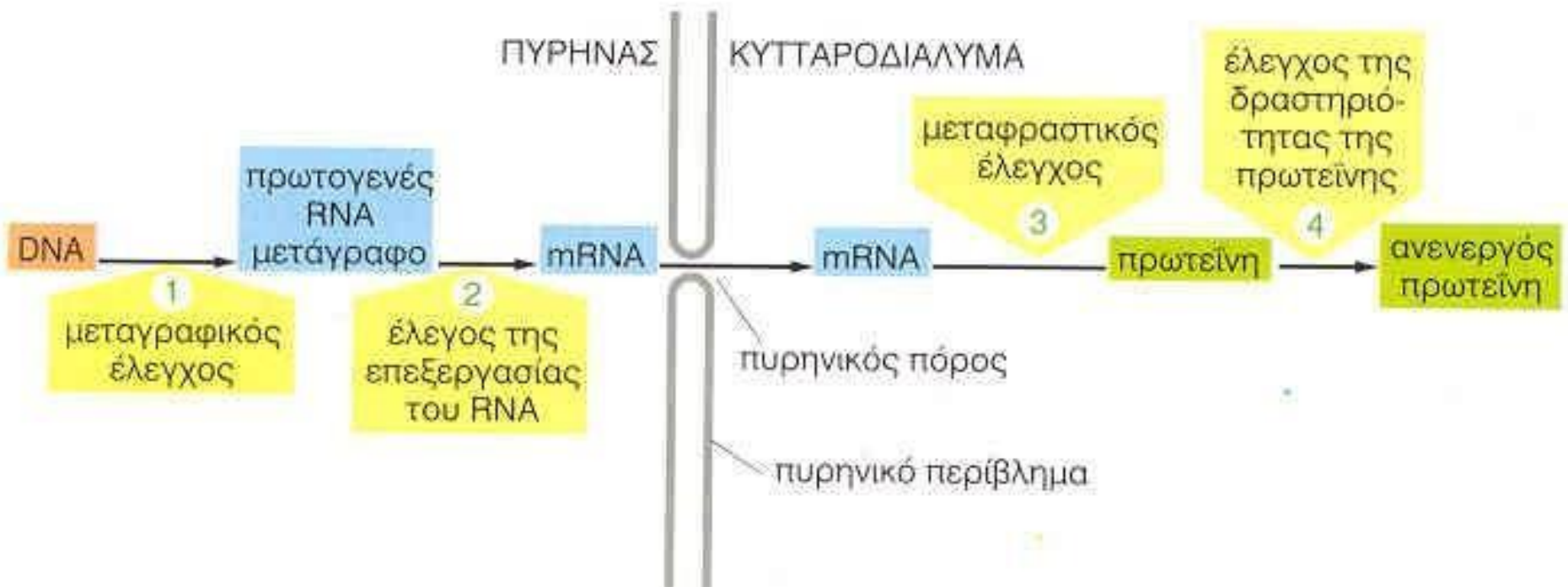


# Έλεγχος της έκφρασης γονιδίων

- Διαφορετικά είδη κυττάρων παράγουν διαφορετικά σύνολα πρωτεϊνών
- Εξωτερικά σήματα μπορεί να τροποποιήσουν την έκφραση γονιδίων σ' ένα κύτταρο
- Η έκφραση των γονιδίων μπορεί να ρυθμιστεί σε πολλά στάδια



# Ρύθμιση γονιδιακής έκφρασης



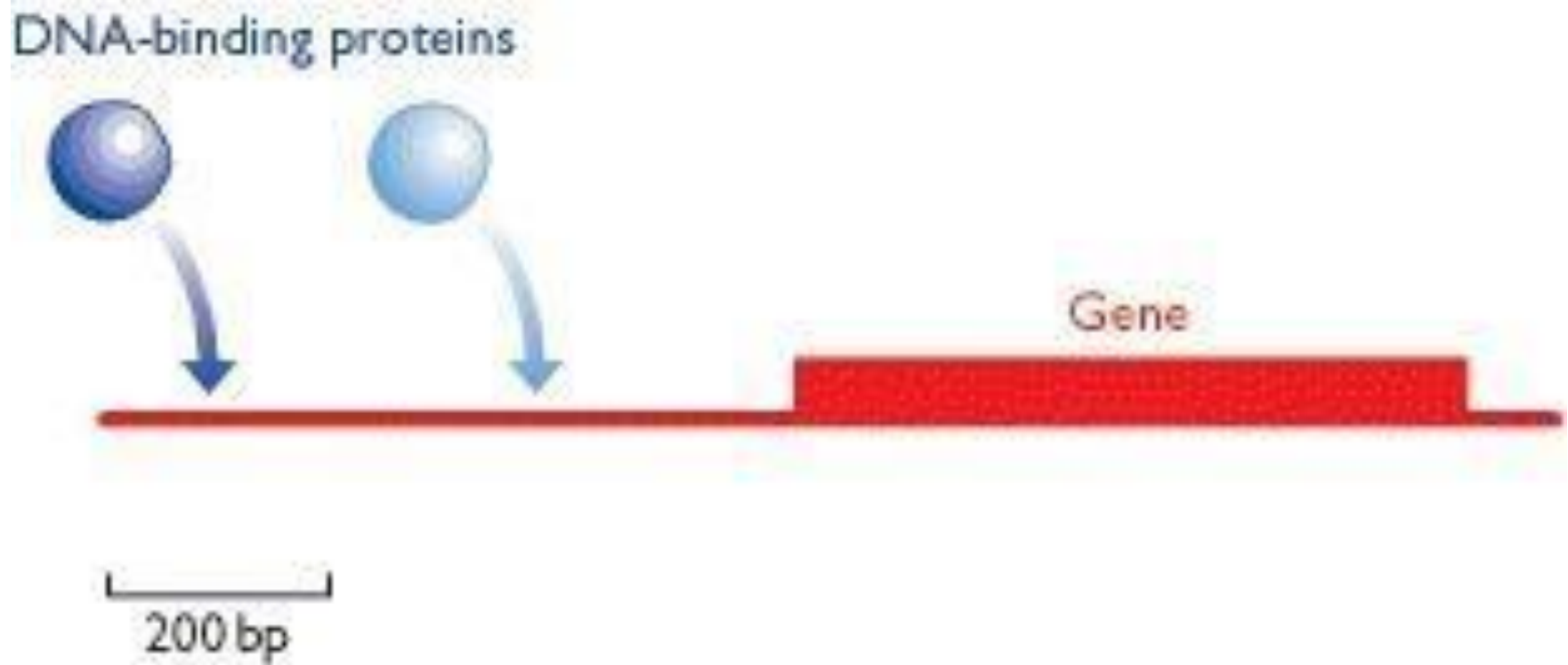
# Έλεγχος της έκφρασης γονιδίων

- Μεταγραφικός έλεγχος
- Μετα - μεταγραφικός έλεγχος
- Μεταφραστικός έλεγχος
- Μετα - μεταφραστικός έλεγχος

# Μεταγραφική ρύθμιση

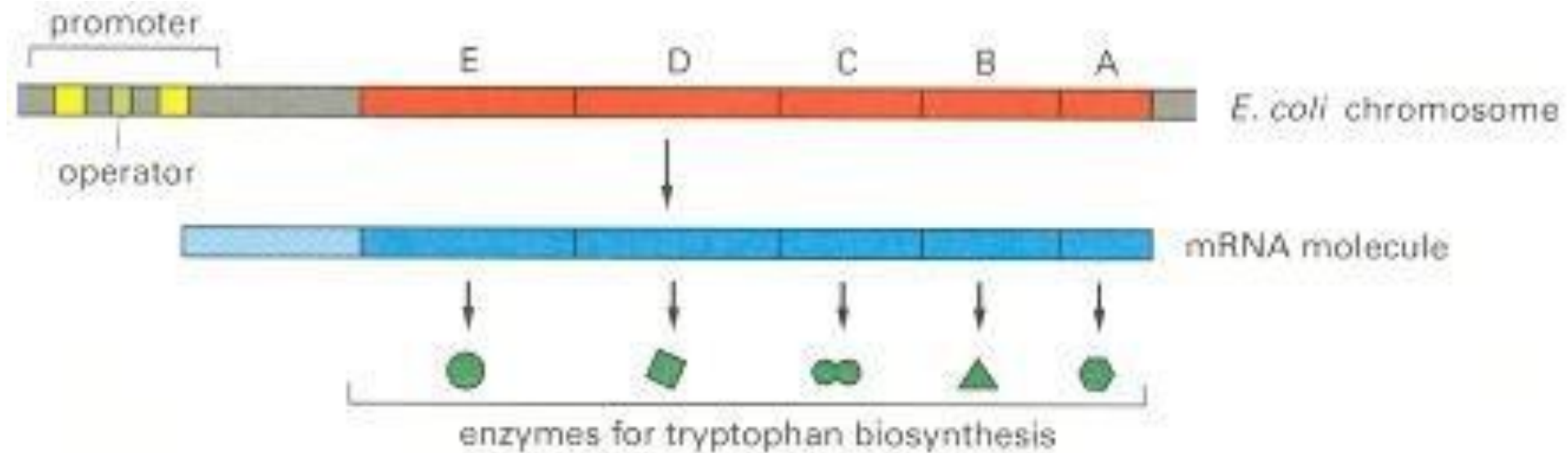
- DNA
  - Υποκινητής
    - -20, -50
  - Ρυθμιστικές αλληλουχίες
  - Ενισχυτής
- Μεταγραφικοί παράγοντες (πρωτεΐνες)  
(Καταστολείς ή Ενεργοποιητές)

**Attachment sites for DNA-binding proteins are located immediately upstream of a gene**



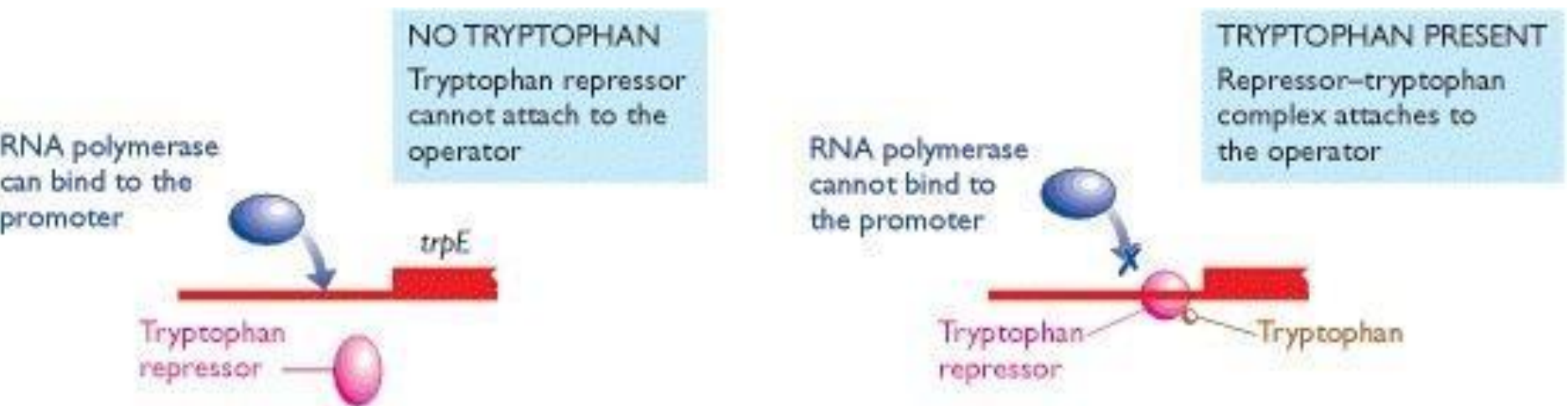
## I) Καταστολείς:

The clustered genes in *E. coli* that code for enzymes that manufacture the amino acid tryptophan

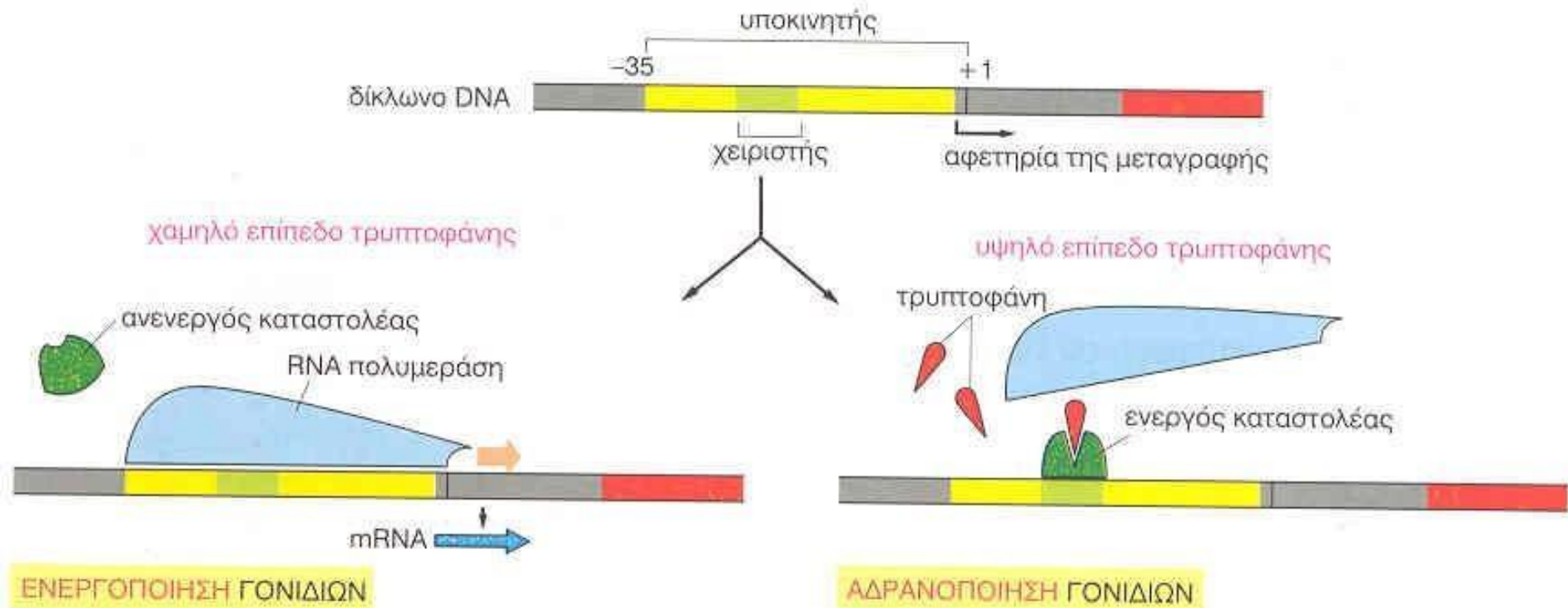




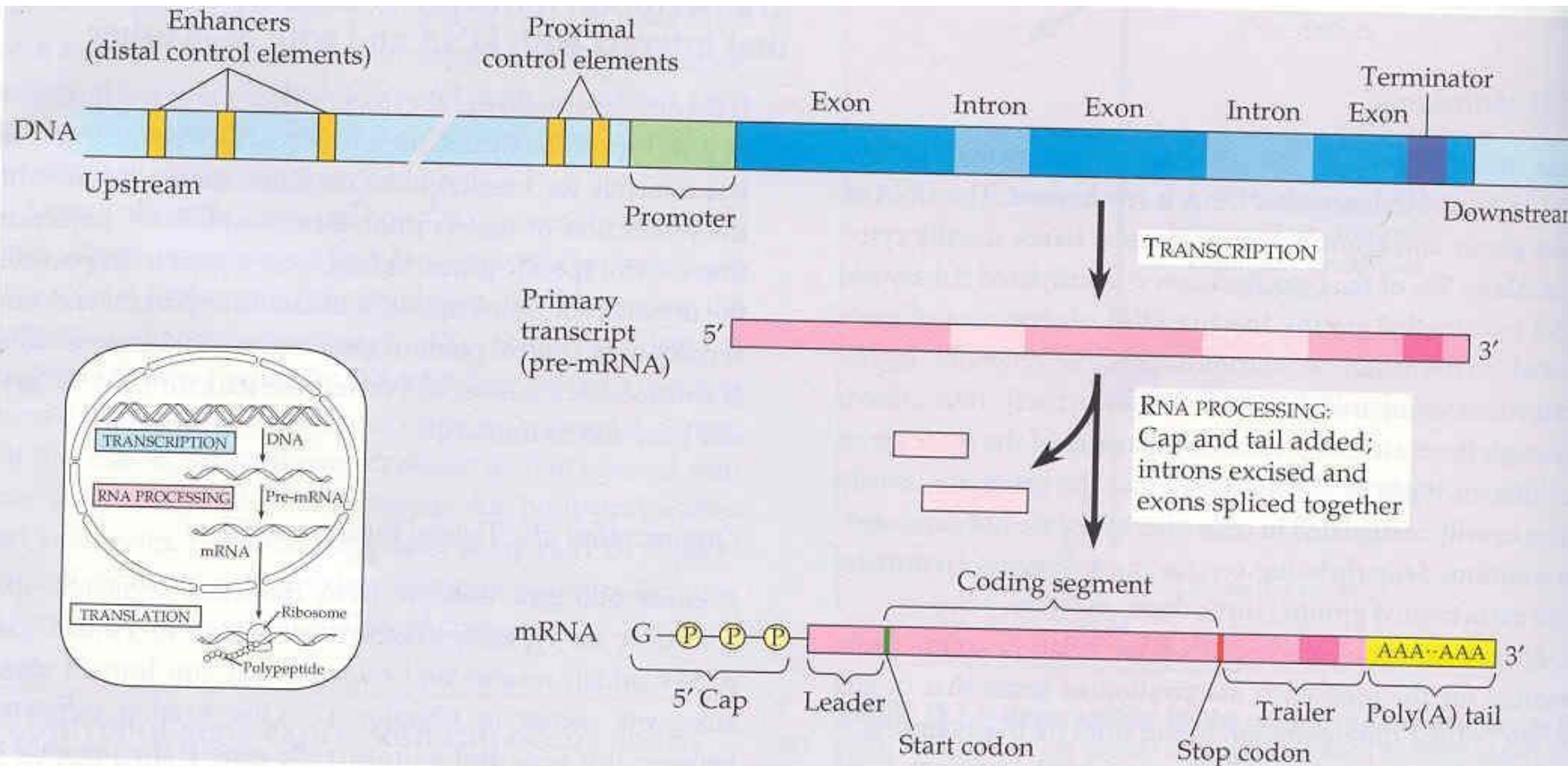
# Regulation of the tryptophan operon of *Escherichia coli* – καταστολέας της τρυπτοφάνης



# Αναστολή / Ενεργοποίηση προκαρυωτικού γονιδίου



# Ρύθμιση ευκαρυωτικών γονιδίων



- Στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς, μεταγραφικοί ρυθμιστές ελέγχουν την έκφραση γονιδίων από απόσταση

# Μοντέλο δράσης ενισχυτή

Activators

DNA ~~~~~

Enhancers

Activator proteins bind to enhancer sequences in the DNA.

box

DNA bending brings the bound activators closer to the promoter. Other transcription factors and RNA polymerase are nearby.

Transcription factors

RNA polymerase

Protein-binding domains on the activators attach to certain transcription factors and help them form an active transcription initiation complex on the promoter.

x

TRANSCRIPTION  
INITIATION

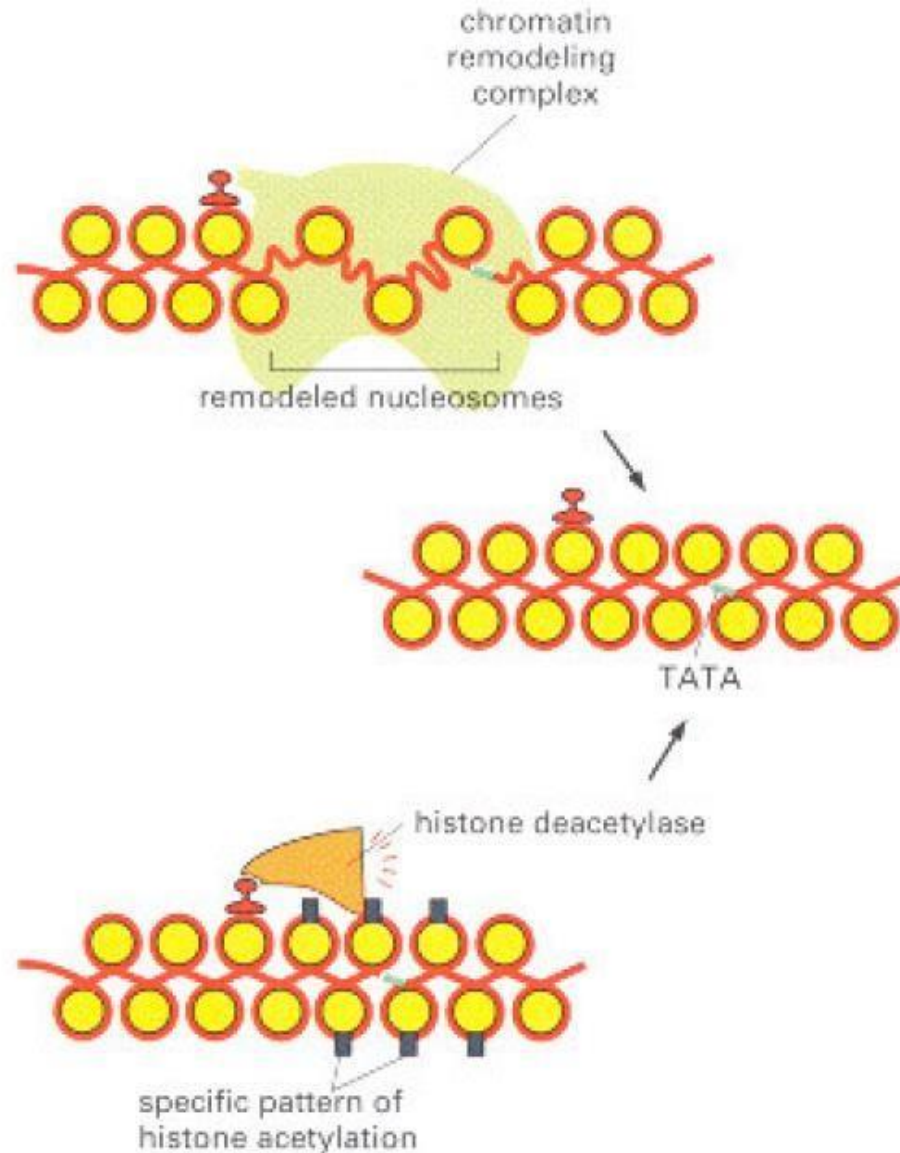
RNA synthesis

**FIGURE 19.9 • A model for enhancer action** Bending of the DNA enables enhancers to influence a promoter hundreds or even thousands of nucleotides away. Transcription factors called activators bind to the enhancer DNA sequences and then to proteins of the transcription initiation complex. In the process, they facilitate the correct positioning of the complex on the promoter and the initiation of RNA synthesis.

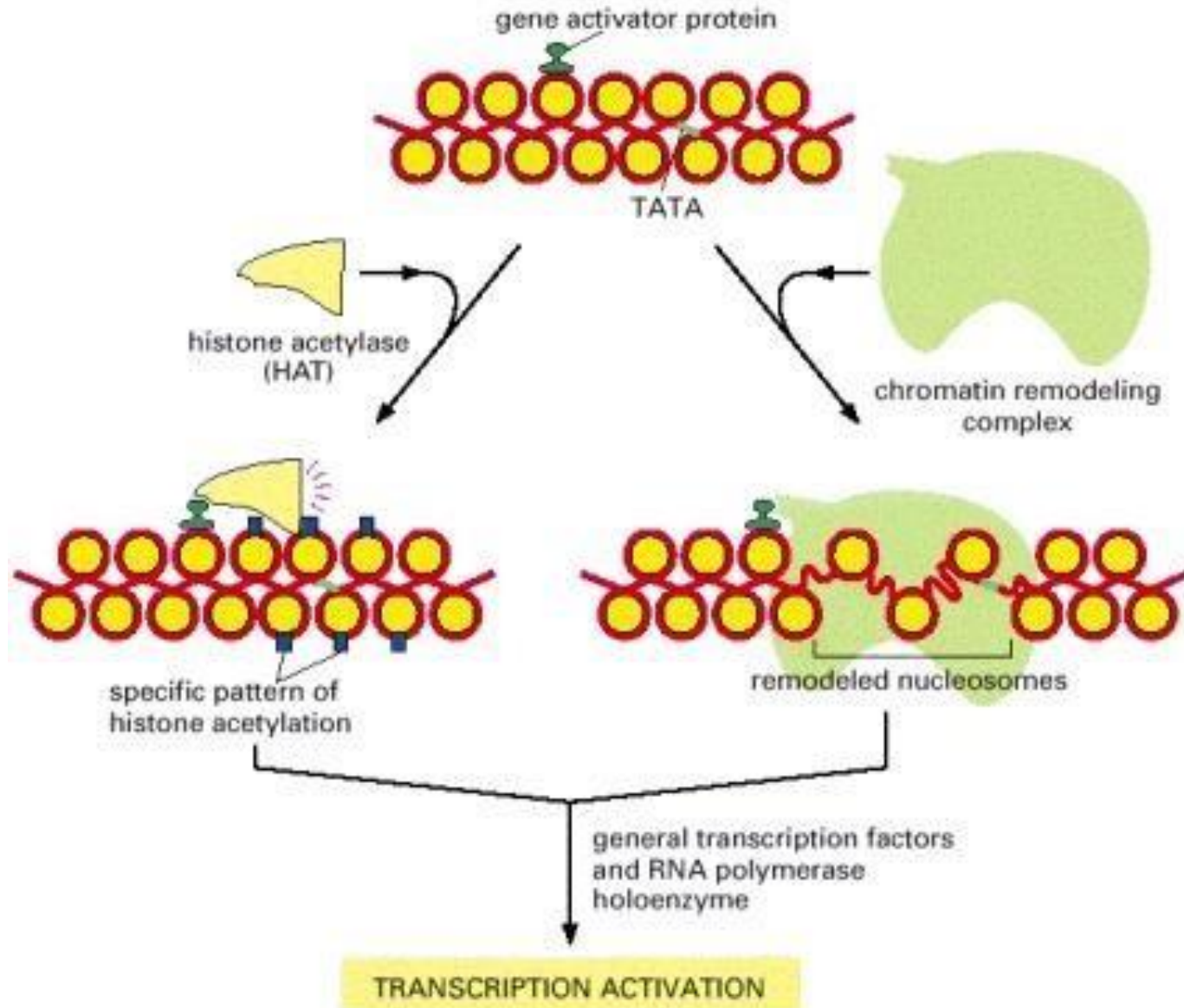
# Η έναρξη της μεταγραφής διαφέρει στους ευκαρυωτικούς από τους προκαρυωτικούς οργανισμούς

- 1. 1 vs. 3 RNA πολυμεράσες
- 2. RNA πολυμεράση δρά αυτόνομα vs. με μεταγραφικούς παράγοντες προκειμένου να αρχίσει η μεταγραφή
- 3. Οι ρυθμιστικές πρωτεΐνες των ευκαρυωτικών μπορούν να επηρεάσουν την έναρξη της μεταγραφής ακόμη και από μεγάλη απόσταση από τον υποκινητή
- 4. Η έναρξη της μεταγραφής στους ευκαρυωτικούς περιπλέκεται από τη συσκευασία του DNA σε νουκλεοσωμάτια

# Συσκευασία σε νουκλεοσώματα επηρεάζει έναρξη μεταγραφής



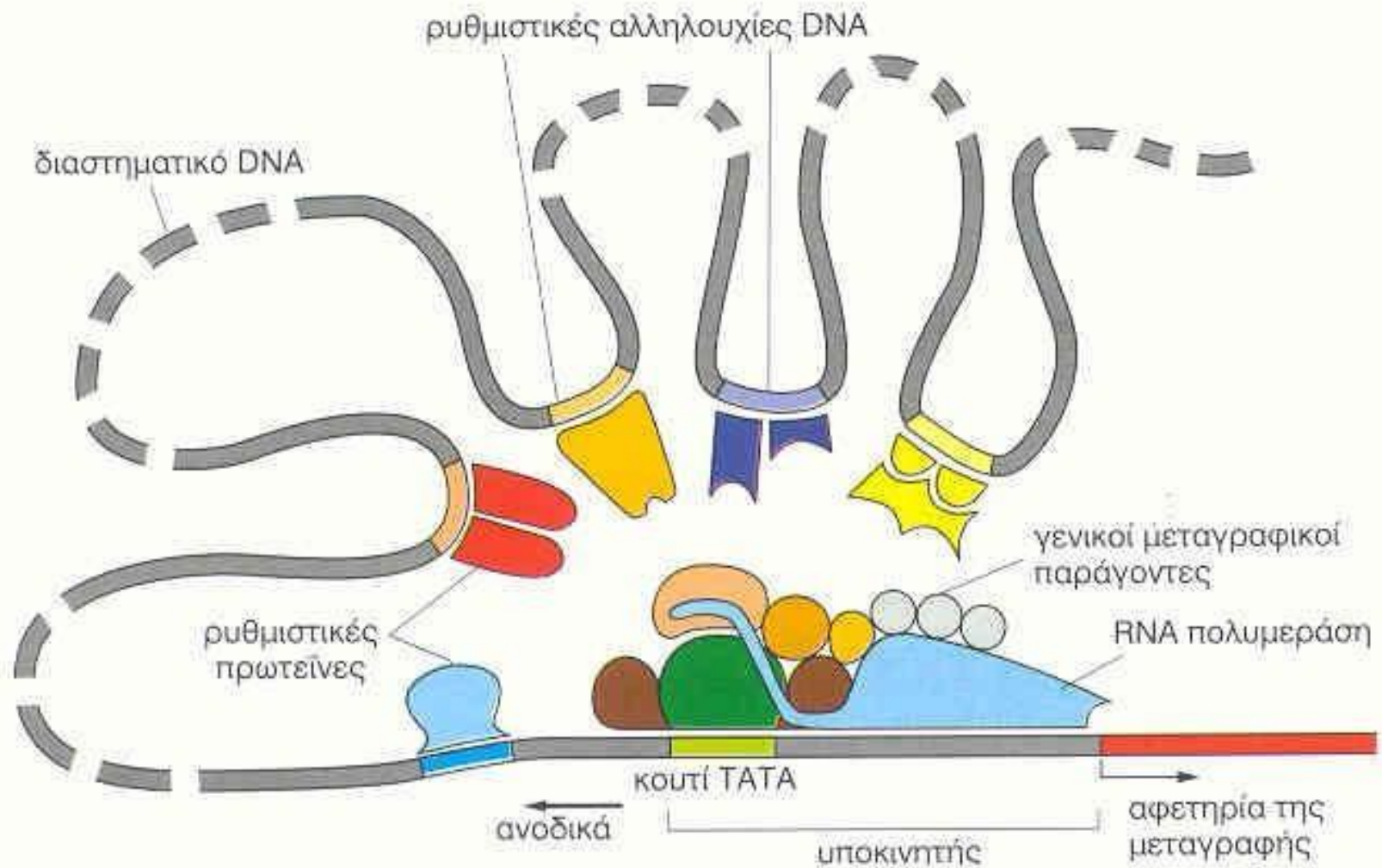
Πολλοί ενεργοποιητές της μεταγραφής προσελκύουν ακετυλάσες των ιστονών.  
Καταστολείς προσεκλύουν απακετυλάσες των ιστονών



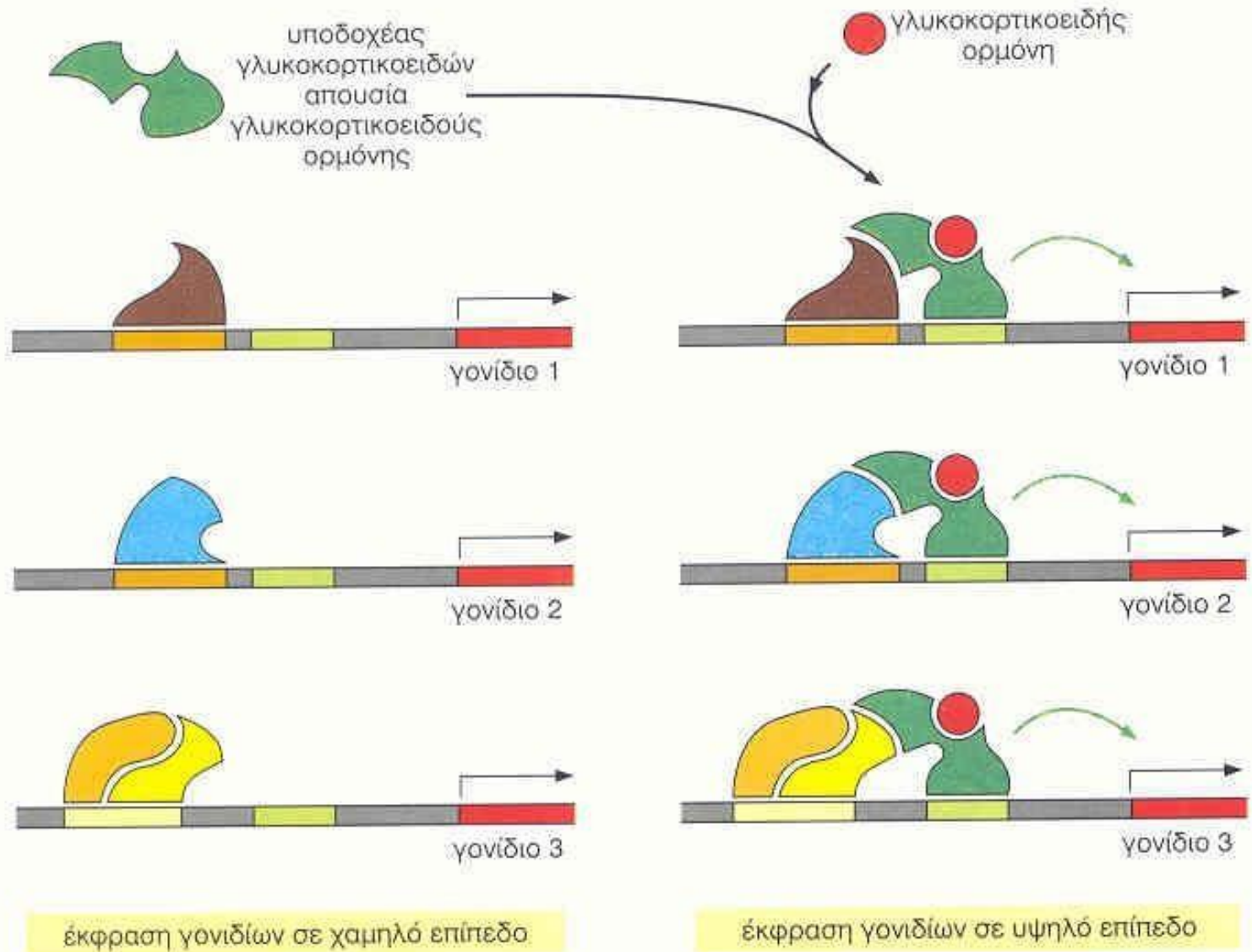


- Μερικοί καταστολείς της μεταγραφής στους ευκαρυωτικούς δρουν σε μεμονωμένα γονίδια
- Άλλοι ενορχηστρώνουν το σχηματισμό μεγάλων τμημάτων συμπυκνωμένης χρωματίνης

# Συνδυασμοί πρωτεϊνών ρυθμίζουν τα ευκαρυωτικά γονίδια



# Η έκφραση διαφόρων γονιδίων μπορεί να συντονιστεί από μια και μόνη ρυθμιστική πρωτεΐνη

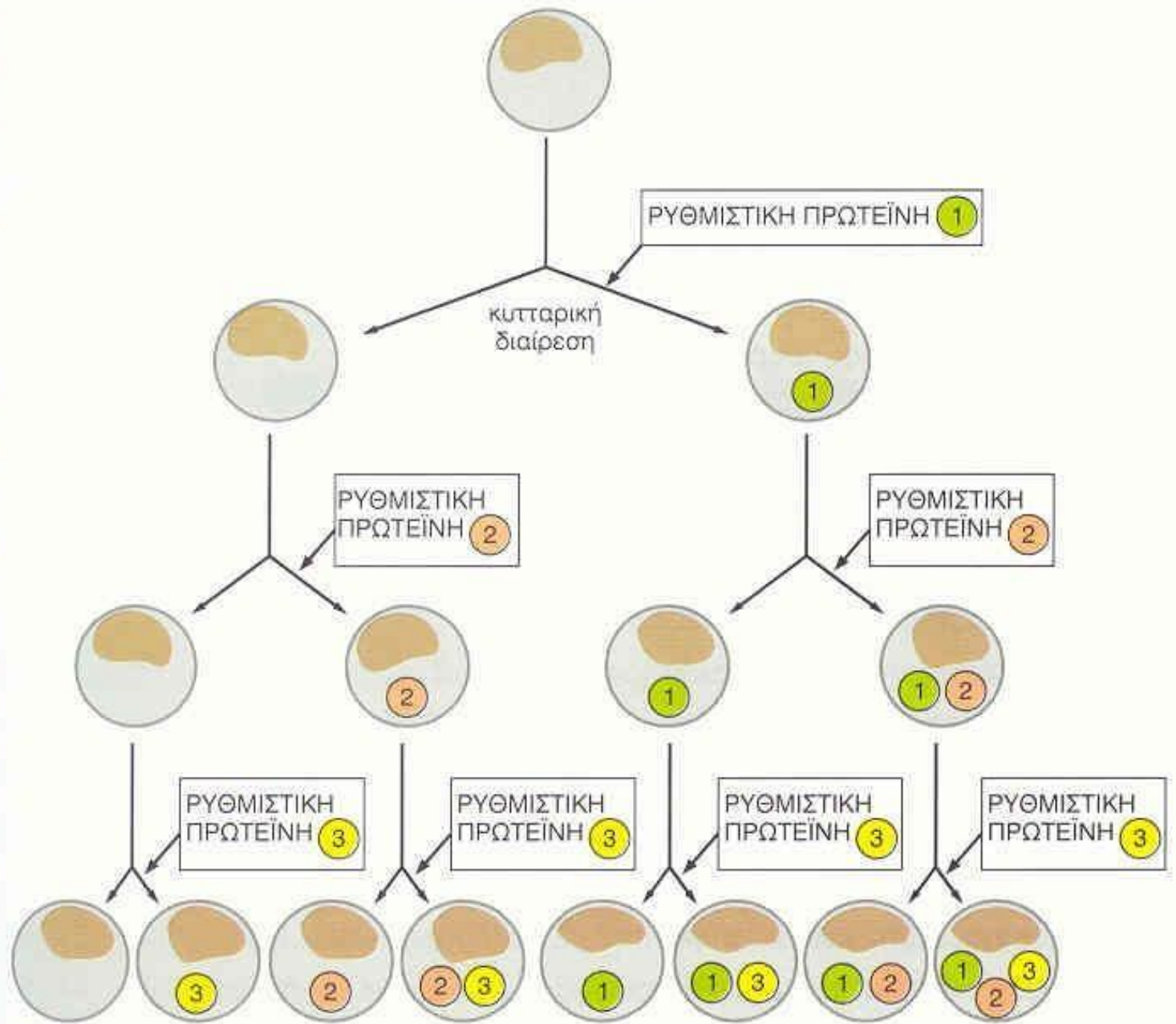


Συνδυασμός ρυθμιστικών πρωτεϊνών μπορεί  
να οδηγήσει σε πολλά είδη κυττάρων

Διαφοροποίηση

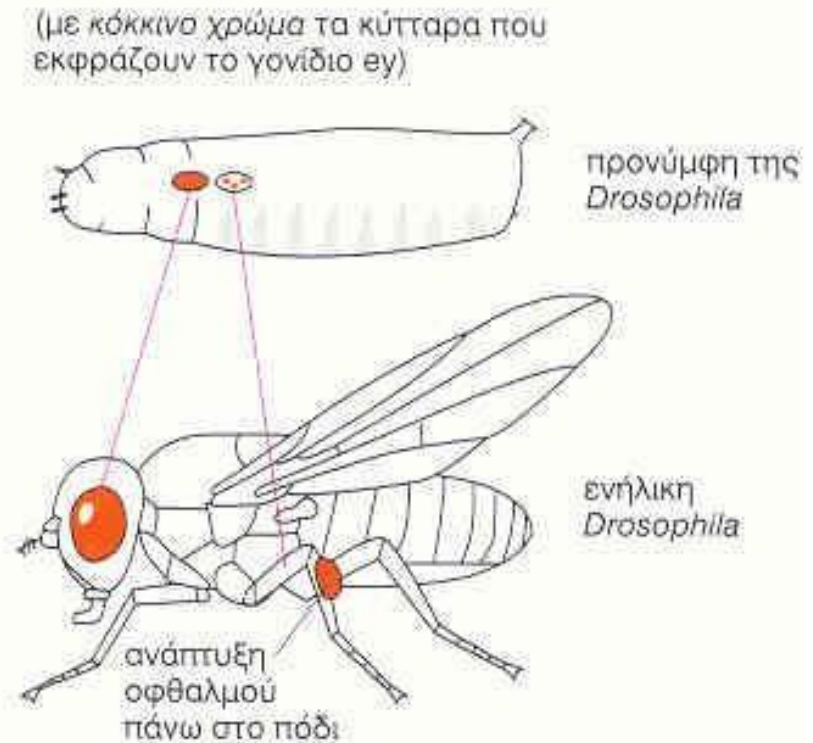
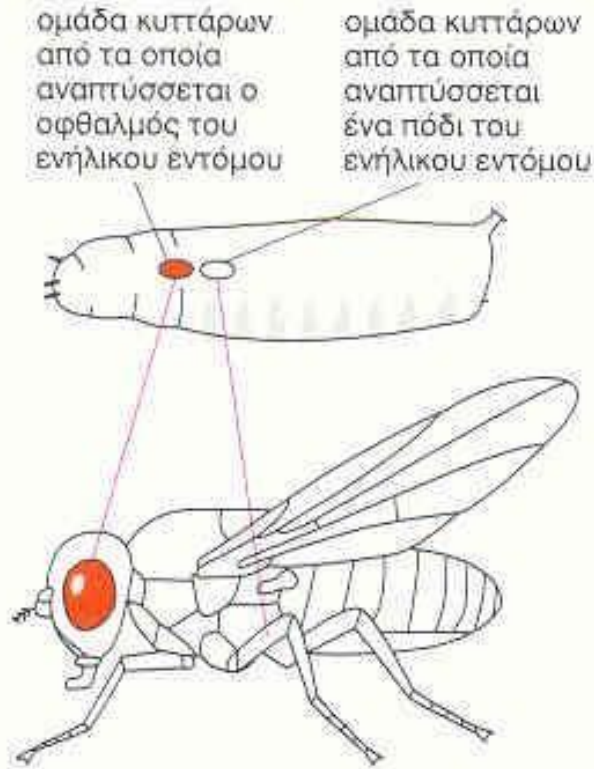
Σταθερά πρότυπα έκφρασης γονιδίων  
μπορούν να μεταβιβάζονται σε θυγατρικά  
κύτταρα

προγονικό κύτταρο



κύτταρο Α κύτταρο Β κύτταρο Γ κύτταρο Δ κύτταρο Ε κύτταρο ΣΤ κύτταρο Ζ κύτταρο Η

# Μοναδικός μεταγραφικός ρυθμιστής μπορεί να πυροδοτήσει το σχηματισμό ενός ολόκληρου οργάνου



# Επιγενετικοί μηχανισμοί

- 1. Τροποποίηση χρωματίνης
- 2. Μεθυλίωση DNA
- 3. Παρεμπόδιση RNA (RNAi)

# 1. Τροποποίηση ιστονών the histone code

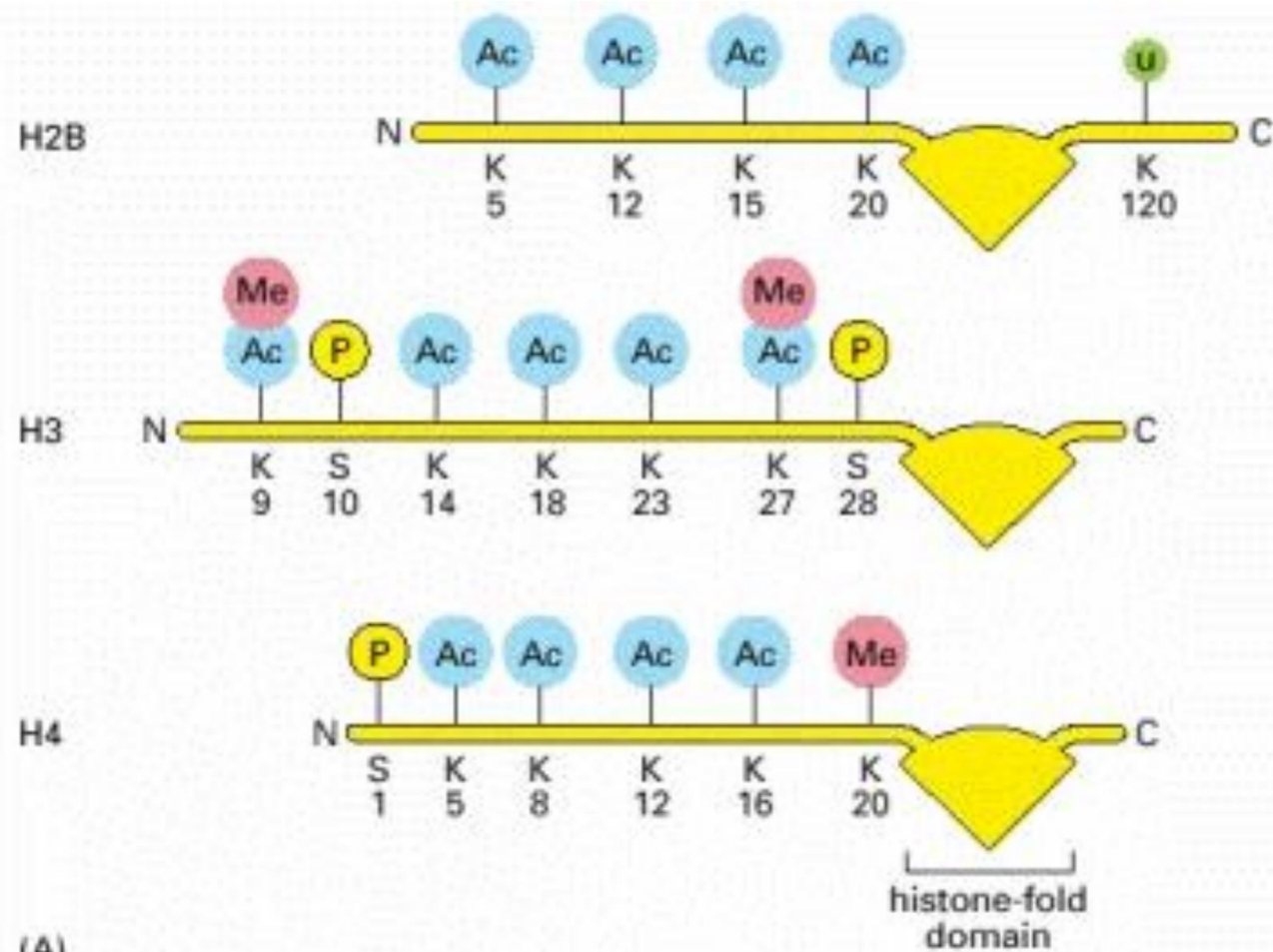
- Ακετυλίωση
- Μεθυλίωση
- Φωσφορυλίωση
- Ουμπικουϊτίνωση

Mark*	Transcriptionally relevant sites†	Transcriptional role‡
<b>DNA methylation</b>		
Methylated cytosine (meC)	CpG islands	Repression
<b>Histone PTMs</b>		
Acetylated lysine (Kac)	H3 (9, 14, 18, 56), H4 (5, 8, 13, 16), H2A, H2B	Activation
Phosphorylated serine/threonine (S/Tph)	H3 (3, 10, 28), H2A, H2B	Activation
Methylated arginine (Rme)	H3 (17, 23), H4 (3)	Activation
Methylated lysine (Kme)	H3 (4, 36, 79) H3 (9, 27), H4 (20)	Activation Repression
Ubiquitylated lysine (Kub)	H2B (123s/120¶) H2A (119¶)	Activation Repression
Sumoylated lysine (Ksu)	H2B (6/7), H2A (126)	Repression
Isomerized proline (Pisom)	H3 (30-38)	Activation/ repression

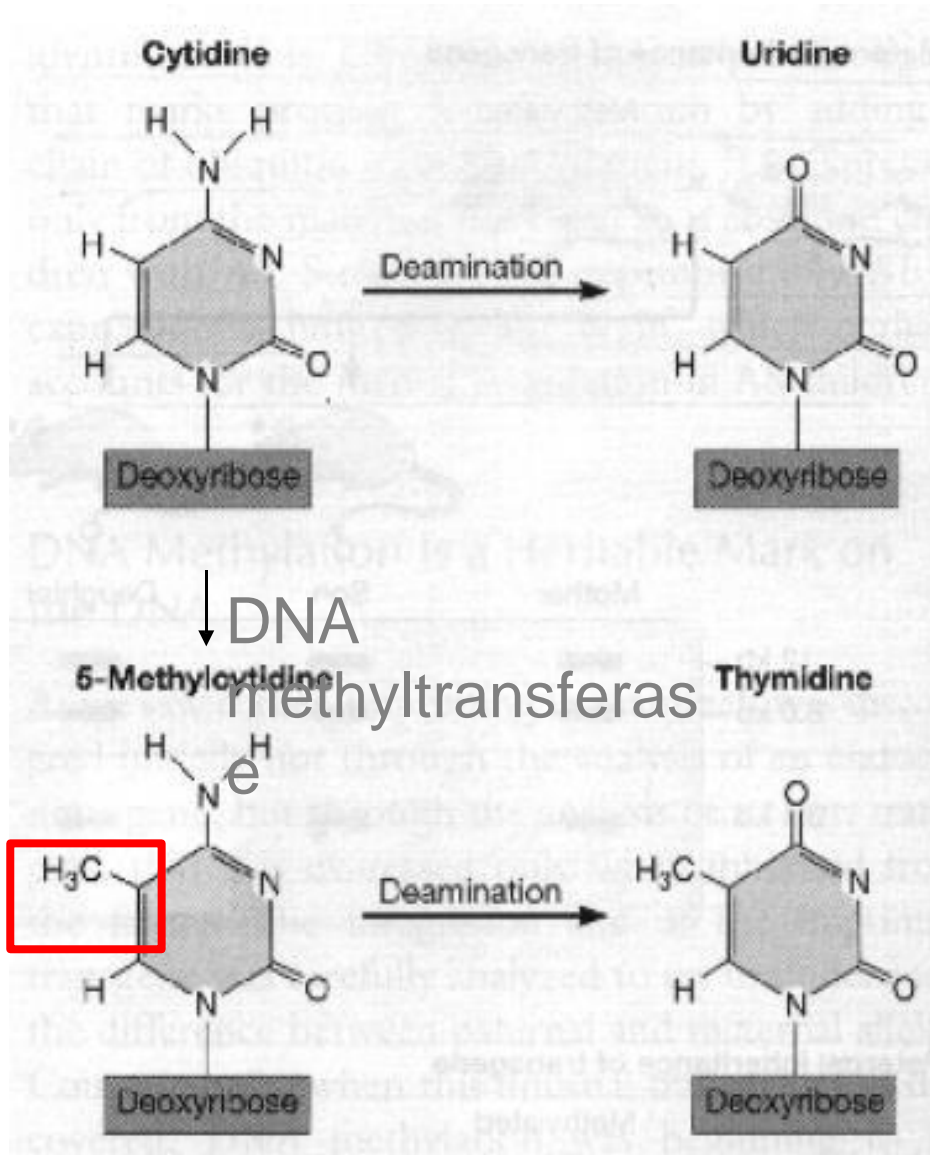
Nature

2007;447:407-12





# 2. Μεθυλίωση DNA



Στον υποκινητή:  
μεθυλίωση DNA →  
καταστολή μεταγραφής

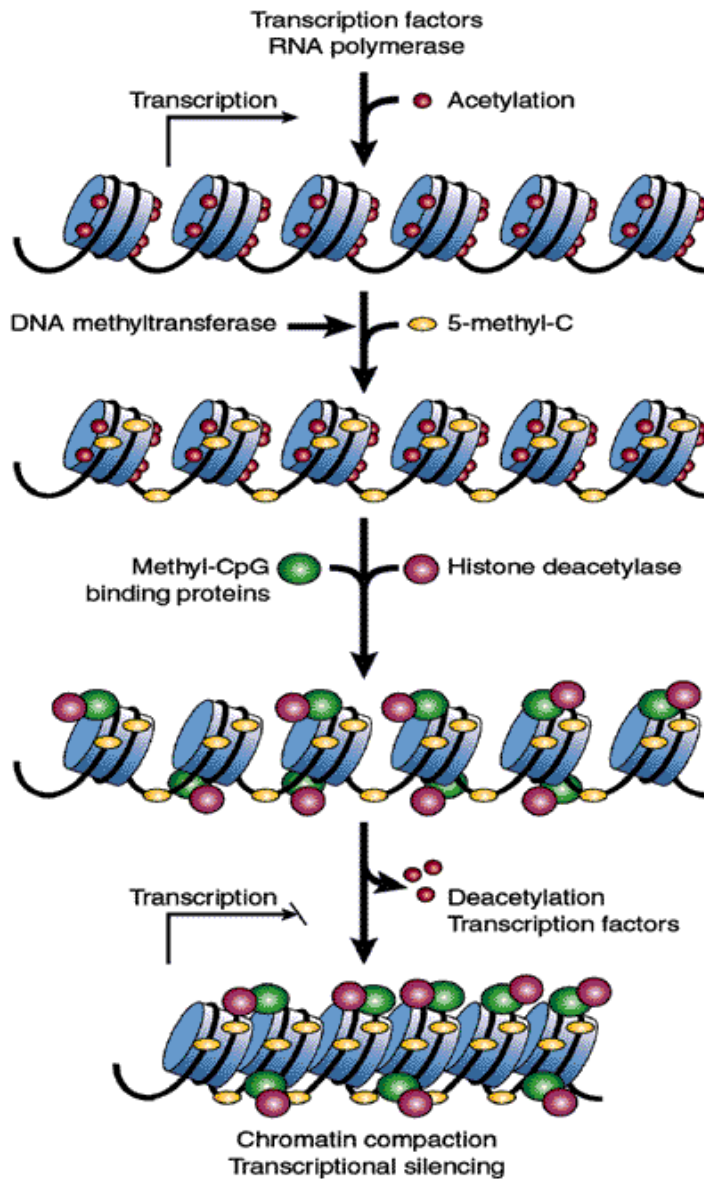
Απαμίνωση → μεθυλίωση  
DNA επάγει  
C → T

Τα CpG δινουκλεοτίδια είναι  
παλίνδρομα

5' CpG 3'  
3' GpC 5'

# Ρόλοι μεθυλίωσης του DNA

- Μείωση της μεταγραφής
- Παρεμπόδιση μετατόπισης τμημάτων DNA
- Γενωμικό εντύπωμα (Genomic imprinting)
- Απενεργοποίηση X χρωμοσώματος
- Εξειδικευμένη έκφραση γονιδίων σε συγκεκριμένους ιστούς



Μεταγραφικά ενεργή χρωματίνη τείνει να είναι ΥΠΕΡακετυλιωμένη και ΥΠΟμεθυλιωμένη

If a region of DNA or a gene is destined for silencing, chromatin remodeling enzymes such as histone deacetylases and ATP-dependent chromatin remodelers likely begin the gene silencing process.

One or more of these activities may recruit DNA methyltransferase resulting in DNA methylation, followed finally by recruitment of the methyl-CpG binding proteins.

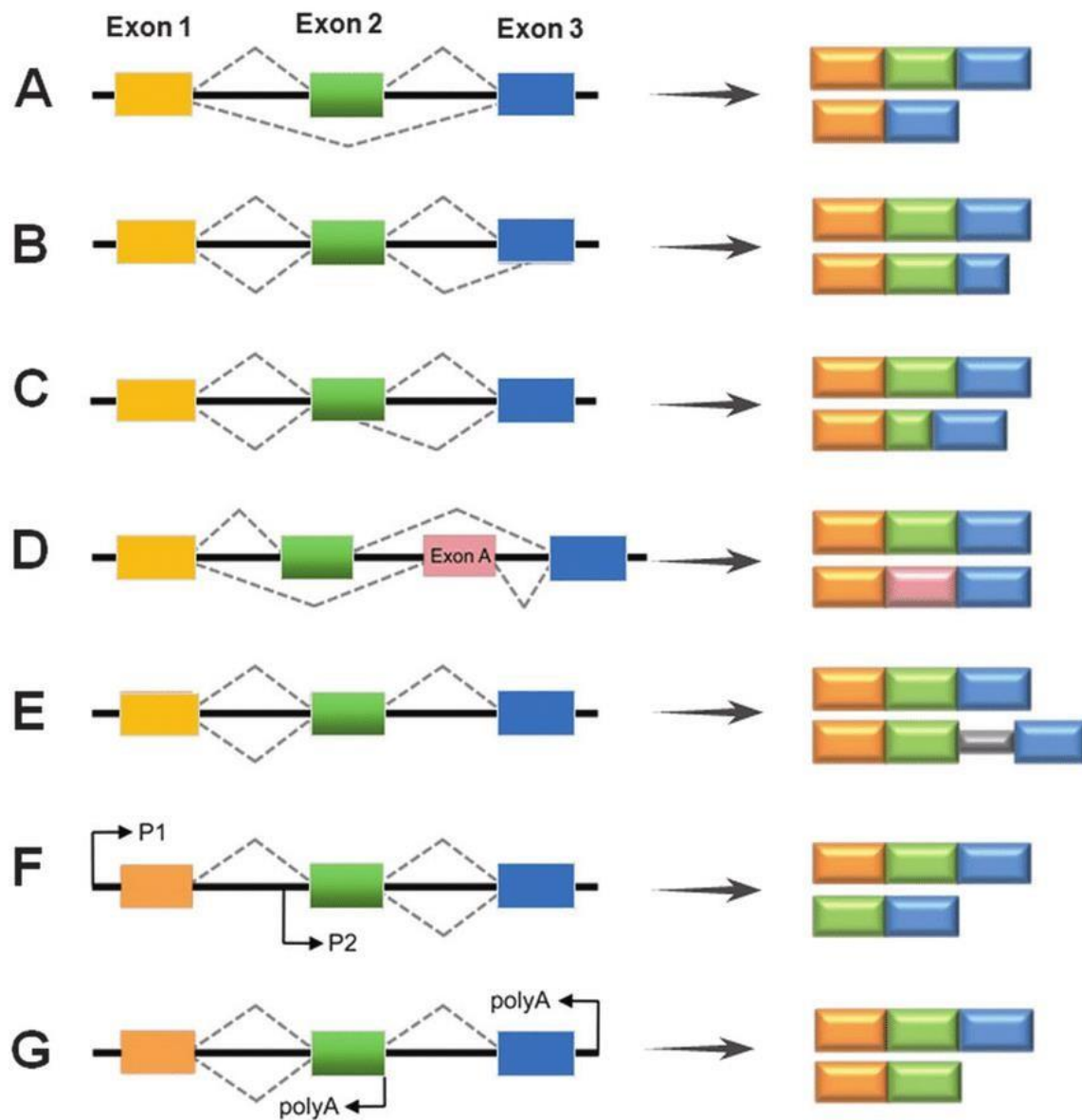
The region of DNA will then be heritably maintained in an inactive state.

# Μετα-μεταγραφικές ρυθμίσεις

- Εναλλακτική συρραφή RNA (alternative splicing)

## Alterantive RNA splicing

## Protein isoforms

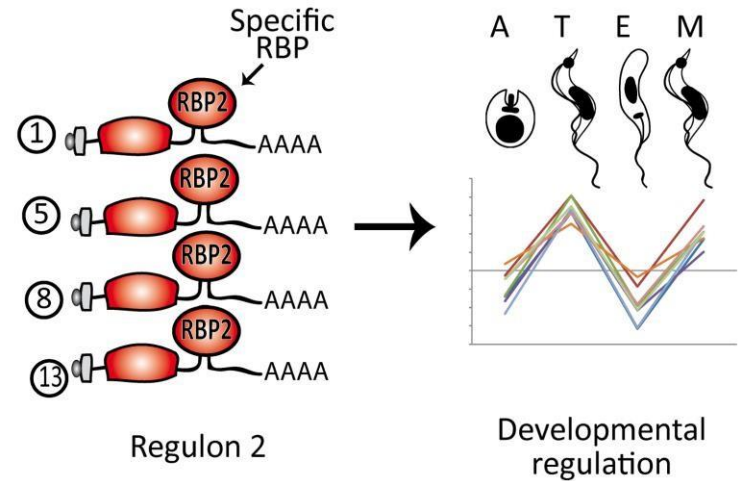
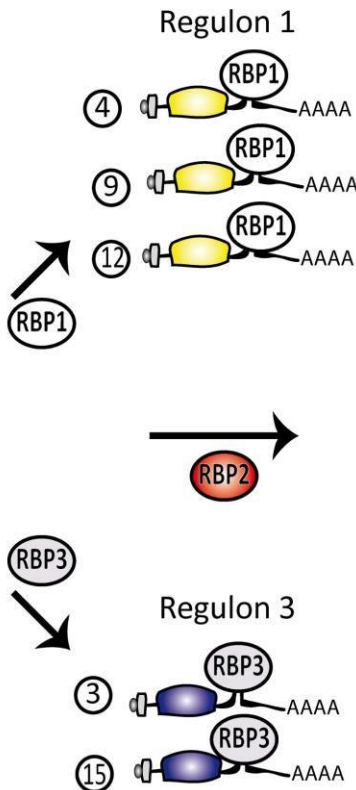
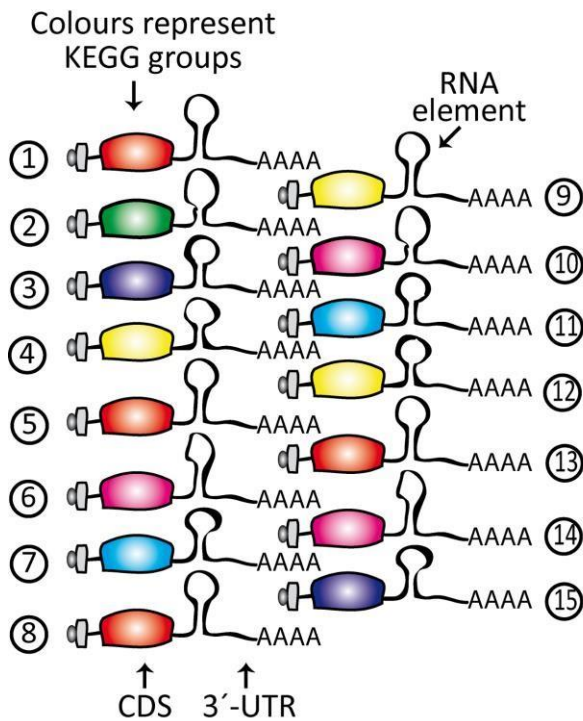


# Μετα-μεταγραφικές ρυθμίσεις

- Έλεγχος της μετάφρασης
  - Πρωτεΐνες που προσδένουν RNA
  - miRNA



# Συνδυασμοί RNA προσδενόμενων πρωτεϊνών



**Pool of mRNAs** encoding for different proteins of distinct metabolic pathways

Multiple linked mRNAs have a shared **RNA motif**

RBP interacts with a transcript cluster forming a **post-transcriptional regulon**

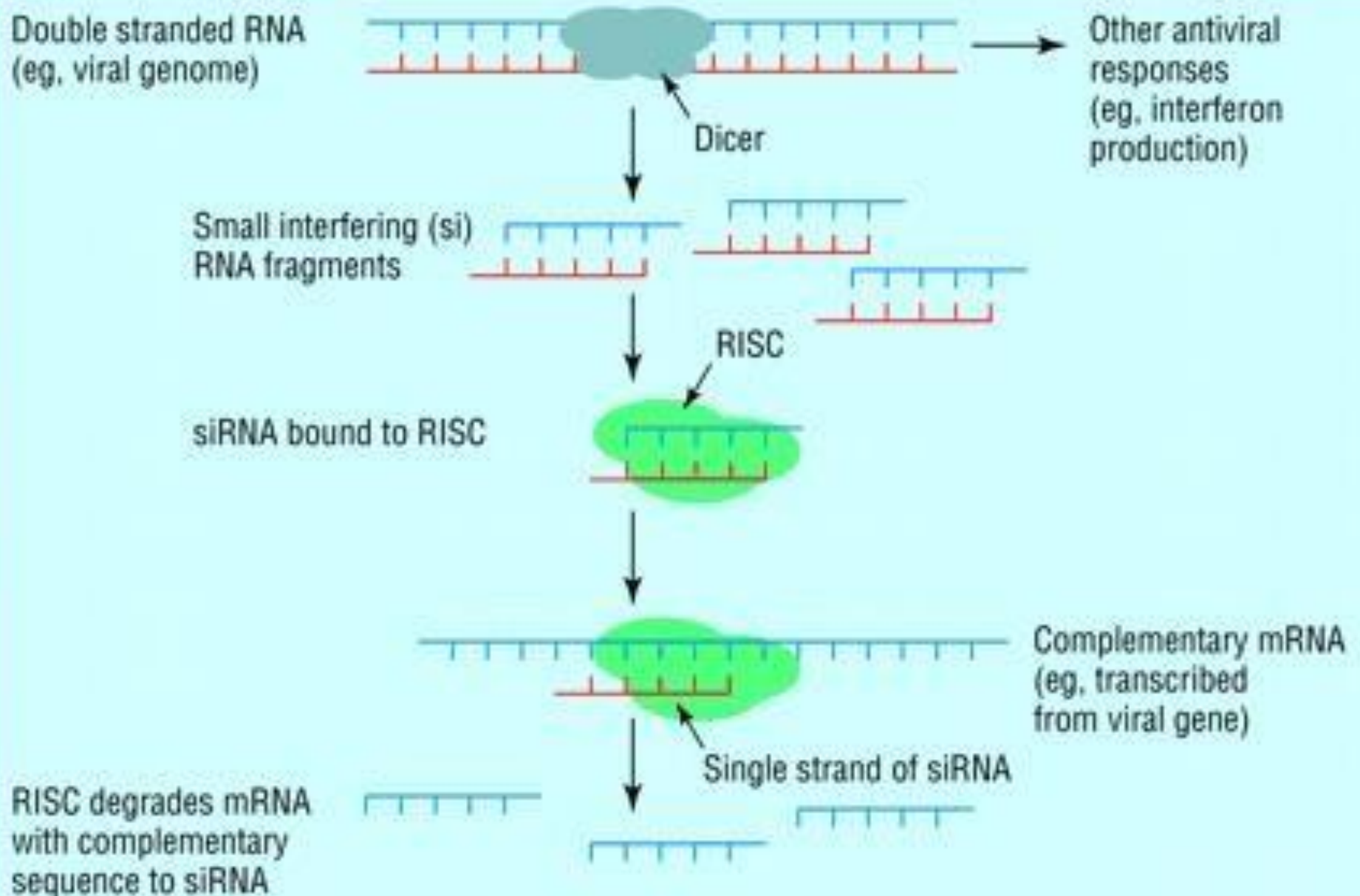
**Coexpression** of clustered mRNAs is controlled by RNA-RBP interaction

# Παρεμπόδιση (παρεμβολή) RNA

- Μικρά μόρια RNA: μήκος 21-28 NT
- Αντιικός μηχανισμός: το RNA μπορεί να ρυθμίσει την έκφραση κάποιου γονιδίου, **επιλεκτικά**.
- Στον άνθρωπο miRNAs ρυθμίζουν την έκφραση του 1/3 των γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες

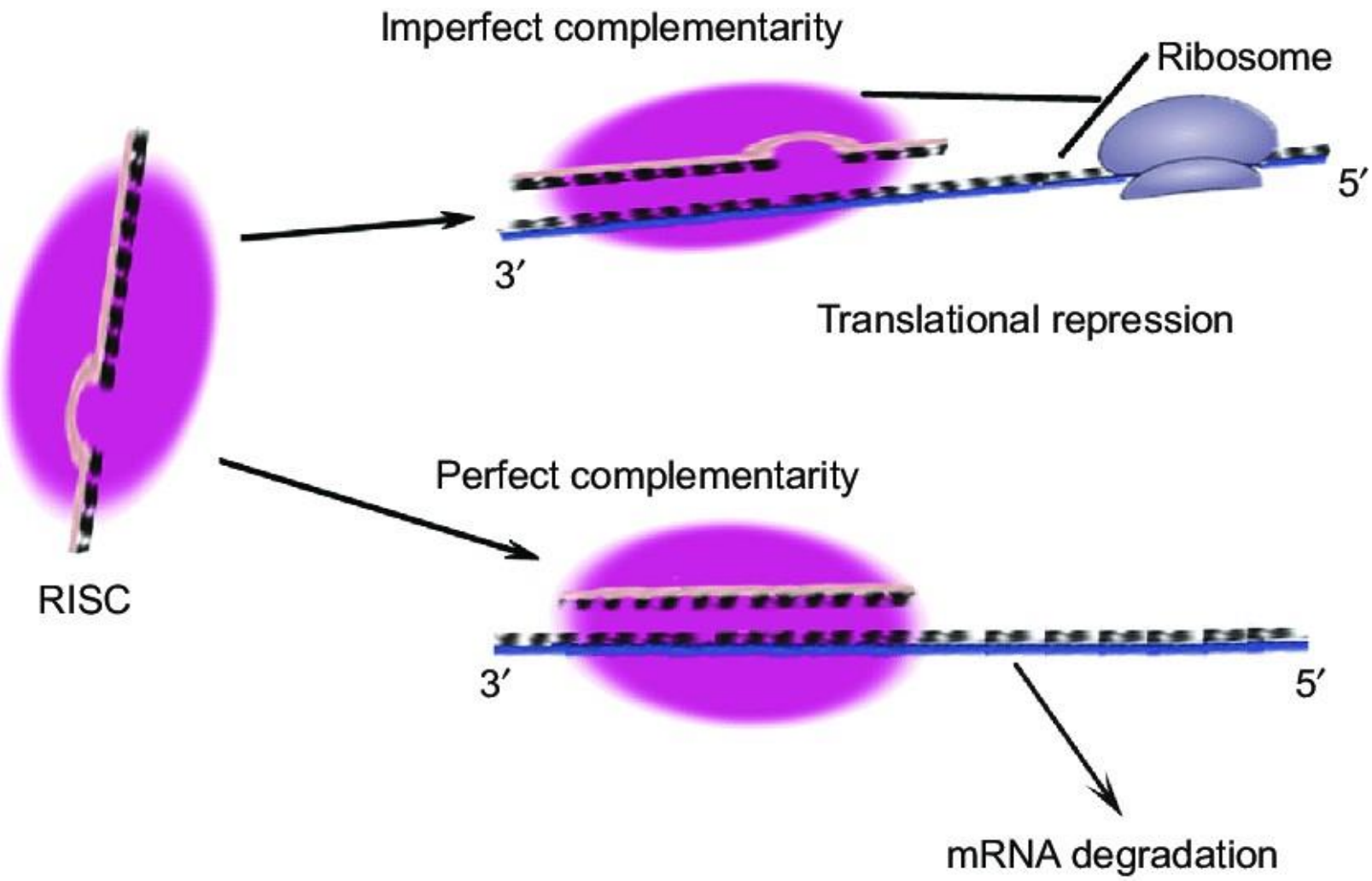
- Πρόδρομο μόριο miRNA  $\rightarrow$  ώριμο miRNA (22NT)
- ώριμο miRNA + πρωτεΐνες=RNA-induced silencing complex (RISC)
- RISC+ξένο mRNA-στόχος με κοινές με αυτό αλληλουχίες  $\rightarrow$  α) καταστρέφεται το mRNA από νουκλεάση του RISC ή β) παρεμποδίζεται η μετάφρασή του
- Το RISC επαναχρησιμοποιείται

# Natural mechanism of RNA interference





# miRNAs



Τα miRNAs αποδιατάσσουν το  
mRNA

Η

Παρεμποδίζουν τη μετάφρασή  
του