

# *Moleküler Hücre Biyolojisi I*

## *Hafta 9: Gen ekspresyonunun kontrolü II*

*Dr Arzu ATALAY*

# **DNA yeniden düzenlemeleri bakterilerde faz çeşitliliğine aracılık eder:**

Salmonella da 2 flagellin geninden hangisinin yazılacağını promotörü içeren küçük bir DNA bölütünü ters çeviren bir rekombinasyon belirler

## **Gen düzenleyici proteinlerin bir grubu tomurcuklanan mayada hücre tipini belirler**

Mayalarda hücre tipi MAT lokusu tarafından üretilen 3 gen düzenleyici (alpha1, alpha2 ve a1) tarafından düzenlenir. Haploide özgü hSG ile birlikte ya alfaya özgü (alfaSG) ya da a'ya özgü (aSG) gen gruplarından birini ifade ederler. Diploid hücreler bunların hiçbirini ifade etmezler. Gen ifadesinde bileşik denetime örnektir.

## **Bakteriyofaj Lambda'da kalıtımı birbirinin sentezini baskılayan iki protein belirler:**

Virüs iki kararlı evre arasında gidip gelir, bu olay yüksek organizmaların gelişiminde görev yapan benzer ama karmaşık anahtarların prototipi olarak görülebilir.

## **Gen düzenleyici devreler hem bellek düzenekleri, hem de salınım aygıtları oluşturmak için kullanılabilir:**

Artı yönde geri besleme döngüsü hücre belleği oluşturur. A proteini kendi yazılımını etkinleştiren bir gen düzenleyici proteindir. Orijinal hücreden türeyen bu hücreler bu sayede ata hücrenin protein üretimini başlatan geçici bir sinyal aldığını hatırlayacaktır (örnek: Drosophila'da vucut planını oluşturan gen düzenleyici proteinler)

## **Transkripsiyonel devreler hücrelerin mantıklı operasyonlar gerçekleştirmesini sağlar:**

Transkripsiyonel devrelerde kullanılan genel yazılım devreleri.

## **Sentetik biyoloji ile mevcut biyolojik parçalardan yeni devreler programlanabilir:**

Laboratuvarda rekombinant DNA teknolojisi ile hazırlanan basit bir gen saati görülmektedir.

## **Günlük saatler gen düzenlemesinde geri besleme döngülerine dayanır:**

Drosophila'da tim (timeless) ve per(period) gen düzenleyicileri periodik olarak birikir ve bozunur. Heterodimer çekirdeğe ulaştığında çok sayıda geni düzenler. Aydınlik karanlık döngüsü değiştiğinde saat yeniden ayarlanır. Hücrelerin çoğunda gerçek fotoreseptörler olmadığı halde, ışık hücre içi flavoproteinler tarafından algılanır ve Tim proteinin hızla yıkımına neden olarak saati ayarlar.

## **Bir tek gen düzenleyici protein farklı genlerin ifadesini düzenleyebilir:**

Glukokortikoid hormon yokluğunda glukokortikoid reseptörü sitoplazmada tutulur ve DNAYA bağlanamaz. Pek çok sayıda gen kontrol edilir.

## **Önemli bir gen düzenleyici proteinin ifade edilmesi bunun aşağısındaki bütün bir gen grubunun ifadesini tetikleyebilir:**

MyoD geni deneysel olarak uyarıldığında fibroblastlar birleşerek uzun çok çekirdekli kas benzeri hücreler oluştururlar. Myojenik düzenleyici genler hem tek başlarına hem de Mef2'nin yazılımını etkinleştirerek yapısal kas genlerini düzenlerler

## **Bileşik gen denetimi ökaryotlarda birçok farklı hücre tipi yaratır:**

Az sayıda gen düzenleyici proteinin değişik kombinasyonları gelişim sırasında birçok hücre tipini oluşturabilir. Tamamen varsayımsal örnekte sekiz farklı hücre tipi 5 farklı gen düzenleyici protein tarafından oluşturulmuştur.

## **Bir tek gen düzenleyici protein bütün bir organın gelişimini düzenleyebilir:**

Bacak öncül hücrelerinde *Drosophila* ey (omurgalı pax-6) geninin ifadesi bacak üzerinde göz gelişimine neden olur. Ey proteini göz gelişimi için mercek kristalinleri, rodopsinler ve diğer fotoreseptör proteinleri kodlayan genler de dahil olmak üzere çok sayıda hedef gene bağlanır

## **Omurgalılarda DNA metillenme örüntüsü hücreler bölünürken kalıtlanabilir:**

Omurgalılarda sitozin metillenmesi etkin olan ve olmayan genlerin ayrımı için önemli bir yoldur. İdame metiltransferaz sayesinde nesilden nesile bu örüntü aktarılabilir

## **Genom damgalanması (genomic imprinting) DNA metilasyonuna dayanır. Çoklu mekanizmalar genlerin kapatılmasına yardımcı olur**

Damgalanma epigenetik değişikliklerin, yani fenotipte DNA nükleotid dizisindeki bir değişmeden kaynaklanmayan kalıtlanabilen bir değişikliğin tipik örneğidir. Diploid genomlarda genin ifadesi anneden mi babadan mı geldiği belirlenir. Damgalanmış genler döllenmeden hemen sonra ortaya çıkan metilsizleşme dalgasından etkilenmedikleri için bu işaret somatik hücrelerin genin hangi ebeveynden geldiğini hatırlamasını ve gen ifadesini buna göre düzenlemesini sağlar.

# **Damgalanma sadece omurgalılarda plasentalı memelilerde görülür; farede Igf2 geninin damgalanması tipik bir örnektir.**

Çoğu durumda metillenme komşu genlerin ifadesini susturur. Ama bazı durumlarda bunun tersi olur, metillenme genin ifadesini etkinleştirir. Igf2de babadan gelen kromozomda bulunan yalıtkan bir öğenin metillenmesi bu öğenin kendi işlevini engeller ve uzaktaki bir yükselticinin Igf2 geninin yazılımını etkinleştirmesini sağlar. Anneden gelende bu yalıtkan metillendiği için yazılmaz. Döllenme sonrası kromozom üzerindeki metillenme damgaları zigot tarafından kalıtılır ve idame metiltransferaz aracılığı ile sonraki nesillere aktarılır

## **CG'den zengin adacıklar memelilerde pek çok gen ile ilişkilidir:**

CG adacıkları 1000-2000 nt uzunlukta, belirli bölgelerde normalden 10-20 kat daha fazla bulunur. Bazı önemli istisnalar hariç metillenmemişlerdir. Çoğunlukla zorunlu yaşam genlerinin promotorlarında ve bazı hücre tiplerinde gerekli olan proteinleri kodlayan genler de CG adacıkları ile ilişkilidir. Memli genomunda tahminen 20000 CG adacığı vardır, genlerin 5'ucunu işaretlerler.

### **Dört farklı mekanizma ile epigenetik kalıtım düzenlenir:**

- 1) Pozitif feedack**
- 2) Histon modifikasyonu**
- 3) DNA metilasyonu**
- 4) Protein agregat statüsü**

## **Rasgele ve çevresel faktörlerden etkilenen epigenetik değişimler tek yumurta ikizlerini kıyaslayarak anlaşılabilir:**

Genomları aynıdır ancak histon modifikasyonları ve DNA metilasyon örüntülerinin farklı olduğu gözlemlenmiştir.

## **Kromatin yapısındaki geniş kromozom değişiklikleri kalıtlanabilir:**

X inaktivasyonu sonucu iki X kromozomundan birisi heterokromatin yapısına geçer. Barr cisimciği olarak da bilinir, nükleer membran yakınında yer alır.

## **Kromatin yapısındaki geniş kromozom değişiklikleri kalıtlanabilir:**

Memelilerde dozaj telafisi X inaktivasyonu olarak bilinen somatik dişi hücrelerinde iki X kromozomundan birinin etkisizleştirilmesidir.

Memelilerde X inaktivasyonu X inaktivasyon merkezi tarafından XIST RNA sentezi ile başlar. Hem XIST RNA'nın X kromozomuna bağlanması hem de kromozomu merkezden uçlara doğru yoğunlaşmasının detayları bilinmemektedir. Birtakım histon modifikasyonları da mevcuttur. Birkaç gen X inaktivasyonundan kaçır.

Drosophila da dosaj telafisi diğer erkek hücrelerde bulunan tek X kromozomu üzerindeki genlerin iki kat hızlı yazılması ile gerçekleşir. Bağlanan bir RNA yazılımının hızlanmasını sağlar.

C.elegans'ta üçüncü bir yol gerçekleşir: Hermafroditlerin X kromozomlarında ikisinde de yazılım iki kat yavaşlar, kondensin benzeri proteinlerin buraya bağlandığı gösterilmiştir.

**Yazılım sonrası denetimler** yazılım denetimine kıyasla daha az görülmekle birlikte bir çok gen fonksiyonu için hayati önem teşkil eder

**Riboanahtarlar** (Riboswitches) bakteride metabolitlerin gen ifadesinin kontrolünde rol oynarlar. Her riboanahtar mRNAların 5'ucunda yer alır, küçük metabolit bağlandığında konformasyonu değişerek gen ifadesini kontrol eder.



## **Alternatif RNA kırılması ile aynı genden bir proteinin farklı tipleri üretilebilir:**

Drosophila DSCAM geni sinir sistemi gelişimi sırasında akson yol gösterici reseptörleri kodlar. Oluşan her mRNA 24 eksonludur, A,B,C,D grubu eksonlardaki alternatiflerden birer tanesini içerir

**Alternatif RNA kırılması eksi ve artı yönde denetlenebilir**  
(Farklı dokularda kırılma düzeneğinin çalışması baskılanır veya aktive edilir)

**Drosophila'da cinsiyetin belirlenmesi bir seri düzenlenmiş kırılma olayına bağlıdır:**

X kromozom/otozom oranına göre sinek cinsiyetinin belirlenmesinde gen ürünlerinin ardışık şelale şeklinde etki ettiği gösterilmiştir.

**RNA molekülünün yarıma ve PoliA eklenme yerindeki değişiklik proteinin C ucunu etkileyebilir**

**RNA düzeltme işlemi RNA mesajının anlamını değiştirebilir:**

Tripanazom mitokondrisinde RNA düzeltme kılavuz RNAlar tarafından düzeltilir, bu mekanizma bitkilerde de yaygındır. Kılavuz RNAnın 5'ucu düzeltilecek moleküle tamamlayıcıdır, 3'uundaki U ntlarını mRNAya aktarır

## **RNA düzeltme işlemi RNA mesajının anlamını değiştirebilir:**

Memelilerde RNA düzeltmesi çok sınırlı durumlarda görülür. Bazı öncül mRNAların belirli noktalarında adeninin enzimatik olarak aminsizleşmesi sonucu inozin oluşmaktadır. A-I düzeltmesi proteinde aa değişikliğine yol açar. I-C ile eşleşir. Düzeltme ADAR (RNA'ya etki eden adenozin deaminaz) protein enzimler tarafından düzeltilir.

## **Çekirdekten RNA taşınması düzenlenebilir:**

Memelilerde sentezlenen RNA'nın ancak yirmide birinin çekirdeği terk ettiği tahmin edilmektedir. Düzenlenmiş çekirdeksel taşınımın en iyi örneklerinden biri HIV virüsüdür, konak genoma yerleşen RNA farklı kırpılmalarla 30dan fazla mRNA oluşturur, bunlar farklı proteinler oluşturur.

## **Çekirdekten RNA taşınması düzenlenebilir:**

Öte yandan kopyalanan viral genomun sitozole geçip paketlenmesi için kırpılmamış RNA rev proteini vasıtası ile exportin 1 alması ile etkileşir.

## **Bazı mRNA'lar sitoplazmada belirli bölgelerde bulunur:**

Öngörülen farklı 3 mekanizmanın her biri, 3'UTR bölgesinde bulunan özel sinyallere gereksinim duyar

## **Bazı mRNA lar sitoplazmada belirli bölgelerde bulunur:**

Drosophila hairy mRNA'sının protein kodlama bölgesi (yeşil) sitoplazmada, Protein kodlama ve 3'UTR bölgesi (kırmızı) çekirdeğin üst tarafına konumlanır

## **5' ve 3' UTR bölgeleri RNA ların çevrimini düzenler:**

(A) Shine-Dalgarno dizisine erişim baskılanır. (B) İnsan patojenlerinden bazılarında 37C'de saç tokası yapısı açılır. (C) Riboanahtarlar ile düzenlenme (D) Antisense RNA ile düzenlenme

## **Başlatım etmeninin fosforillenmesi protein sentezini düzenler:**

eIF-2 fosforillenmesi eIF-2Byi bağlayarak protein sentez hızını denetler

## **İç ribozom giriş yerleri çevrimin denetimine fırsat verir:**

(A) Kepe bağımlı düzenek (%90) (B)IRES bağımlı düzenek

## **Gen ifadesi mRNA'nın kararlılığındaki değişimler ile denetlenebilir:**

- Ökaryotik mRNA yıkım mekanizmaları
- mRNA çevrimi ile mRNA yıkımı arasındaki yarışma mRNA'nın 5' ve 3' yapılarının hem çevrim hem yıkılda kullanılmasından kaynaklanır. Deadenilaz da 5'cap ile birleşir.
- Hücrelere demir eklenmesi, demir taşıyıcı protein olan transferrinin bağlandığı reseptörü kodlayan mRNA'nın kararlılığını azaltır, böylece daha az reseptör üretilir. Akonitaz demire duyarlı RNA bağlayan proteindir ve bu süreci düzenler

**mikroRNAlar pek çok bitki ve hayvan mRNA'sının ifadesini düzenler**

**mRNA depolanması ve yıkılması işlem cisimciklerinde (Processing bodies, P-bodies) gerçekleşir.**

**RNAi heterokromatin oluşumunu yönetebilir**