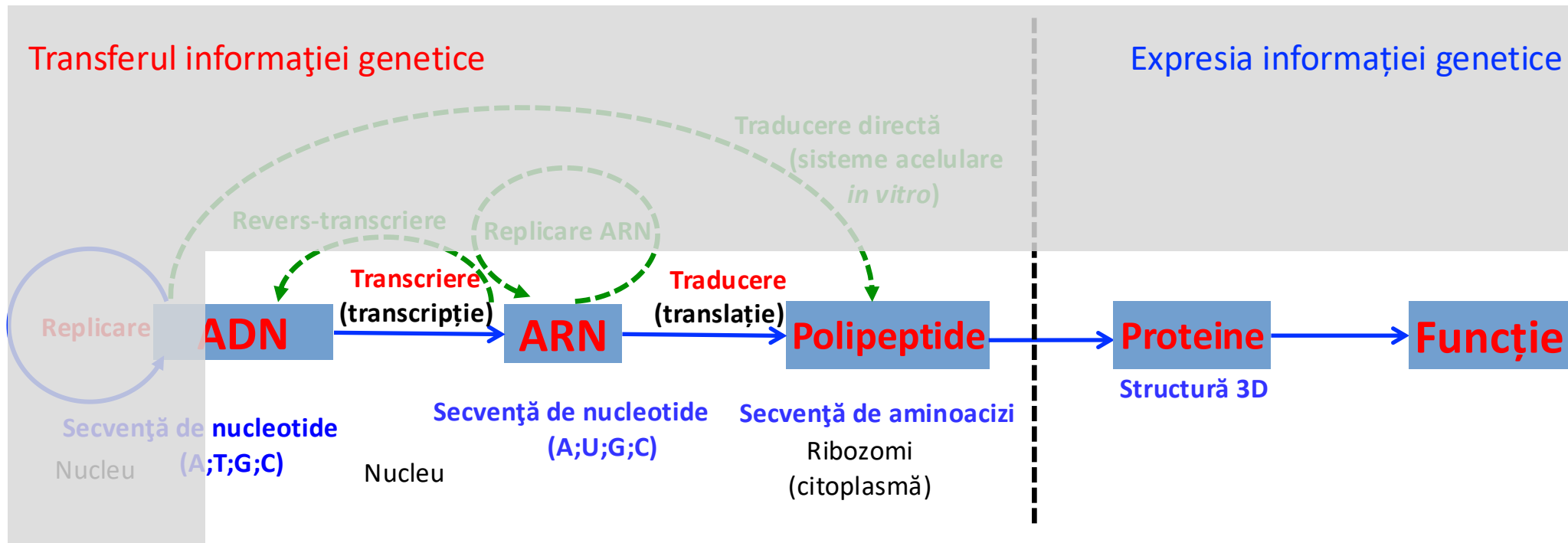
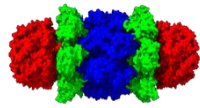
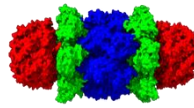


Capitolul IV.

Controlul expresiei genice la procariote si eucariote



Ce este și cum este organizată informația genetică?



Toată informația genetică necesară funcționării unei celule sau unui organism este deci stocată în moleculele de ADN sub forma unei secvențe de nucleotide. Informația propriu-zisă constă, de cele mai multe ori, dintr-o secvență de aminoacizi ce se va plia pentru a forma structura 3D nativă a proteine. În molecula de ADN, informația genetică este organizată sub formă de gene.

Genă - este o secvență de nucleotide (ADN sau ARN) ce codifică sinteza unui produs sub forma unei molecule de ARN sau a unei proteine.

Structura a unei gene:

A. O regiune codificatoare (coding sequence, CDS) – **porțiunea din genă ce codifică secvența unei proteine.** Secvența de nucleotide dintre codonul **START** (cel mai frecvent **ATG**) și codonul **STOP** poartă numele de **cadru deschis de lectură** (*ORF*,

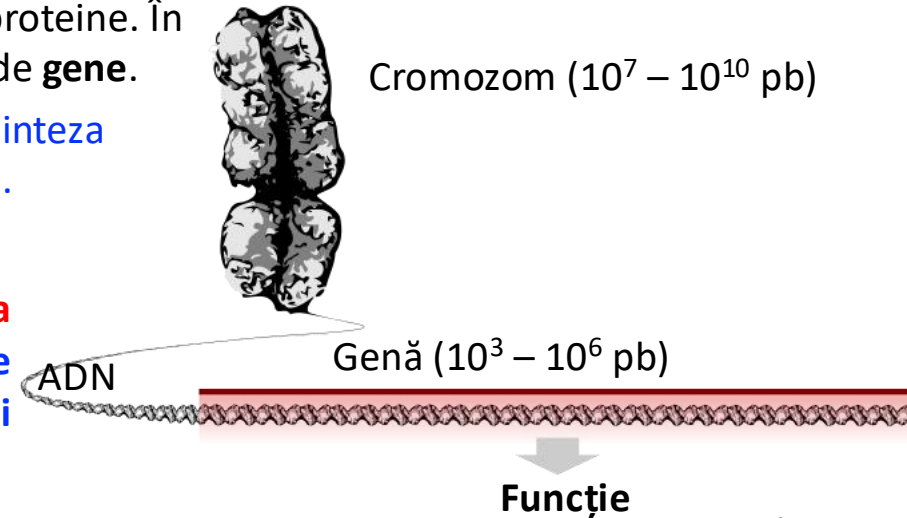
open reading frame). În cazul procariotelor (PK), regiunea codificatoare este alcătuită din mai multe ORF-uri. În cazul eucariotelor (EK) o genă conține un singur ORF, dar acesta este alcătuit din zone codificatoare (exoni) și zone necodificatoare (introni).

B. Secvențe reglatoare - amplasate de o parte și de alta a regiunii codificatoare. Aceste secvențe reglatoare sunt reprezentate din:

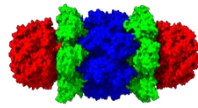
B.1 – secvență promotor – recunoscută de factorii de transcriere, care se leagă la acest nivel și recrutează ARN – polimeraza pentru a iniția transcrierea. Parte a secvenței promotor este reprezentată de o secvență consens cu o amplasare foarte precisă față de situsul de inițiere a transcrierii: **TATA-box** de la EK la -25 nucleotide și **Pribnow box de la** PK la -10 și -35 de nucleotide.

B.2 – regiuni enhancer/silencer – zone reglatoare amplasate la distanță mare de regiunea codificatoare;

B.3. – zone 5'UTR și 3'UTR (untranslated regions) – de o parte și de alta regiunii codificatoare ce conțin un situs de legare a ribozomului (RBS), zone terminatoare ale traducerii precum și codonii START și STOP;

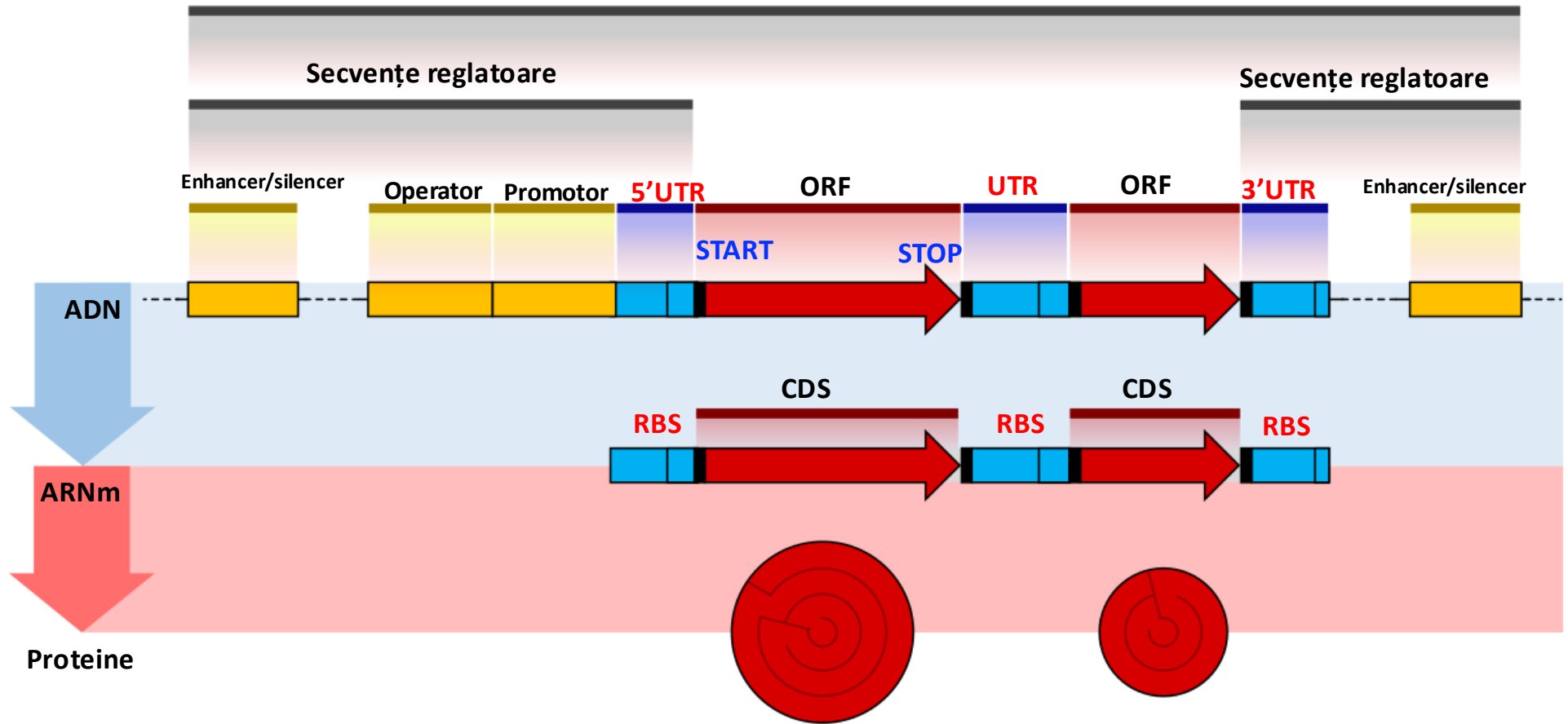


Ce este si cum este organizată informația genetică?



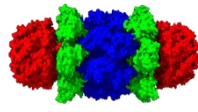
Gena la PK

Operon policistronic

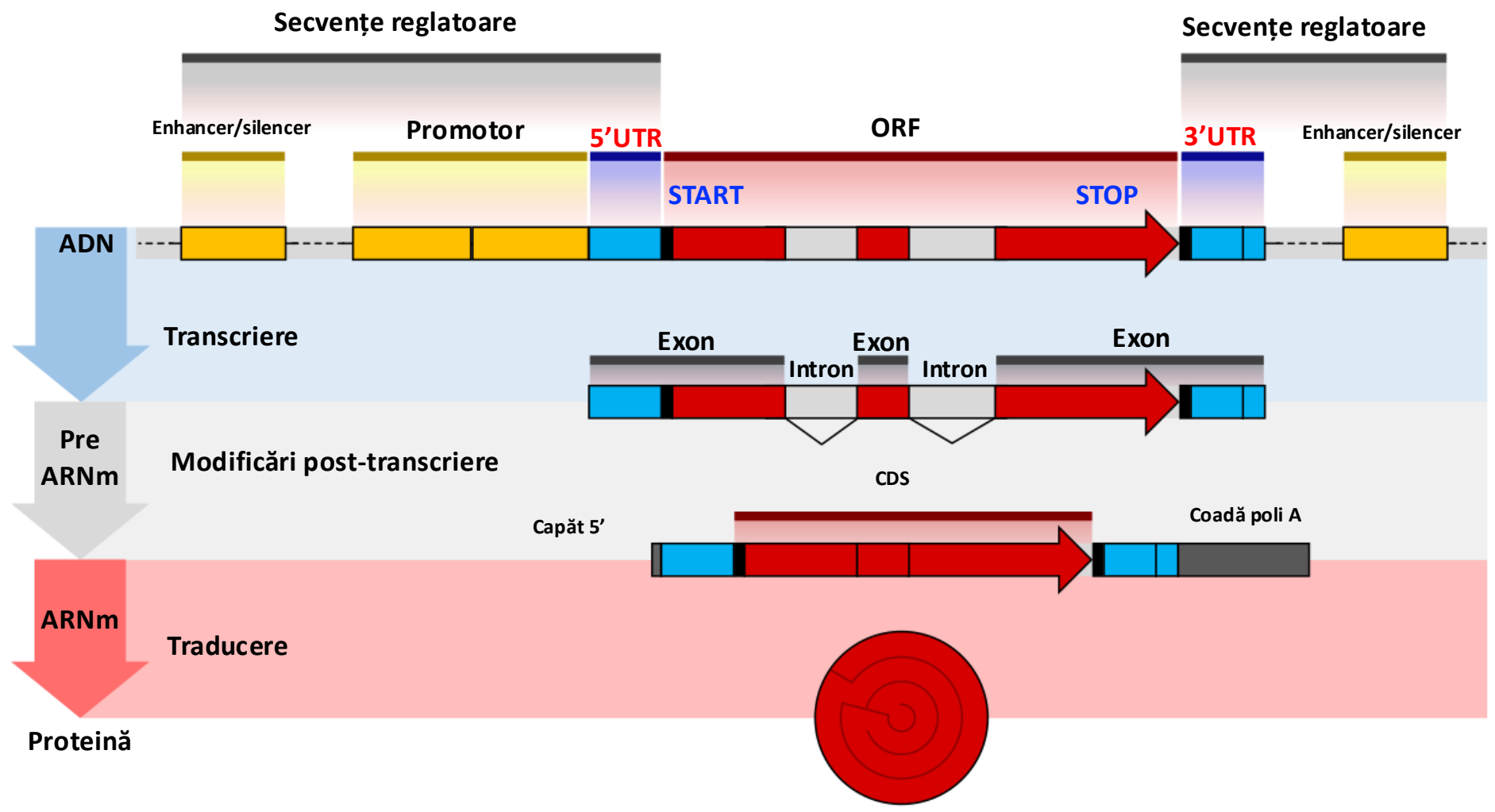


RBS – ribosome binding site sau secvența Shine-Delgarno

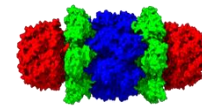
Ce este si cum este organizată informația genetică?



Gena la EK



Convenții în notarea/denumirea genelor



În prezent, în afară de faptul că denumirile genelor se scriu cu italic, nu există o altă convenție de denumire și notare a genelor cu caracter universal. Există însă convenții specifice, ce se aplică la nivel de specie precum:

- Pentru genele **umane**, denumirea se notează cu **majuscule, italic pentru genă, fără italic pentru proteina codificată**;
- Pentru genele din **pestele-zebra**, denumirea se notează cu **litere mici, italic pentru genă, fără italic pentru proteina codificată**;
- Pentru genele din șoarece, în majoritatea cazurilor, denumirea se notează cu **litere mici, dar prima literă este cu majusculă, italic pentru genă, fără italic pentru proteina codificată**;
- Pentru genele din *Drosophila* există **diverse combinații de litere mici și majuscule; italic pentru genă, fără italic pentru proteina codificată**;
- Pentru genele bacteriene, denumirea se notează cu **litere mici, dar ultima literă este cu majusculă, italic pentru genă, prima și ultima literă cu majuscule și fără italic pentru proteine**;

Organism	Species-Specific Convention		Unified Convention Used in This Book	
	Gene	Protein	Gene	Protein
Mouse	<i>Hoxa4</i>	Hoxa4	<i>HoxA4</i>	HoxA4
	<i>Bmp4</i>	BMP4	<i>Bmp4</i>	BMP4
	<i>integrin α-1, Itga1</i>	integrin α1	<i>Integrin α1, Itga1</i>	integrin α1
Human	<i>HOXA4</i>	HOXA4	<i>HoxA4</i>	HoxA4
Zebrafish	<i>cyclops, cyc</i>	Cyclops, Cyc	<i>Cyclops, Cyc</i>	Cyclops, Cyc
<i>Caenorhabditis</i>	<i>unc-6</i>	UNC-6	<i>Unc6</i>	Unc6
<i>Drosophila</i>	<i>sevenless, sev</i> (named after recessive phenotype)	Sevenless, SEV	<i>Sevenless, Sev</i>	Sevenless, Sev
	<i>Deformed, Dfd</i> (named after dominant mutant phenotype)	Deformed, DFD	<i>Deformed, Dfd</i>	Deformed, Dfd
Yeast				
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (budding yeast)	<i>CDC28</i>	Cdc28, Cdc28p	<i>Cdc28</i>	Cdc28
<i>Schizosaccharomyces pombe</i> (fission yeast)	<i>Cdc2</i>	Cdc2, Cdc2p	<i>Cdc2</i>	Cdc2
<i>Arabidopsis</i>	<i>GAI</i>	GAI	<i>Gai</i>	GAI
<i>E. coli</i>	<i>uvrA</i>	UvrA	<i>UvrA</i>	UvrA

Alberts Molecular Biology of the Cell propune un sistem uniform de notare a denumirii genelor: prima literă cu majuscule, restul cu litere mici și totul cu italic (Exemple: *Apc*, *Bazooka*, *Cdc2*, *Dishevelled*, *Egl1*). Proteinele codificate, dacă sunt denumite ca și genele, se notează fără italic (Exemple: *Apc*, *Bazooka*, *Cdc2*, *Dishevelled*, *Egl1*). În cazul genelor înrudite din punct de vedere funcțional sau evolutiv, la denumirea genei se adaugă la final o literă suplimentară scrisă cu majuscule (Exemple: *LacZ*, *RecA*, *HoxA4*). În cazul proteinelor, denumirile uzuale (catalază, peroxidază, hemoglobină) se scriu normal, dar dacă denumirea lor este un acronim, atunci se scrie cu majuscule (Exemplu: GFP pentru Green Fluorescent Protein; BMP4 pentru Bone Morphogenetic Protein #4).

Alberts Molecular Biology of the Cell, pg. X

Principii generale privind controlul expresiei genice

Din cele aproximativ 4,000 gene dintr-un genom bacterian sau cele 29 000 gene din genomul unui om, doar o fracțiune sunt exprimate la un moment dat într-o celulă. Produsul unei gene poate fi foarte abundent în celulă (de exemplu factorii de elongare necesari sintezei proteinelor sunt unele dintre cele mai abundente proteine în bacterii, iar 1,5-bisfosfat carboxilaza (RUBISCO) este una dintre cele mai abundente enzime din biosferă) sau poate fi într-o concentrație foarte mică (de exemplu celulele conțin câteva molecule ale enzimelor ce degradează substrat rare). De asemenea, necesarul unei celule se schimbă de-a lungul timpului – enzimele din calea metabolice de degradare a lactozei de exemplu nu mai sunt necesare pe măsură ce acest compus este consumat de o celulă bacteriană. Într-un organism multicelular, specializarea unei celule afectează în mod dramatic abundența unor produși ai genelor – de exemplu, în hematii, concentrația de hemoglobină este extrem de mare ca urmare a specializării acestor celule. Ținând cont de costul extrem de mare al sintezei proteinelor, reglarea expresiei genelor este esențială pentru utilizarea eficientă a resurselor energetice disponibile celulei.

Concentrația celulară a proteinelor este determinată de cel puțin 7 procese distincte, toate putând fi supuse unor mecanisme reglatorii:

1. Sinteza moleculei de ARNm primar (transcrierea);
2. Modificările post-sinteză ale ARNm;
3. Procesele de degradare ale ARNm;
4. Sinteza proteinelor (traducerea);
5. Modificarea post-sinteză a proteinelor;
6. Transportul proteinelor și distribuirea lor țintită către zone celulare precise;
7. Degradarea proteinelor.

Unii produși ale genelor, precum de exemplu enzimele din căile centrale ale metabolismului celular, sunt necesare în permanență. Expresia genelor care le codifică este deci **aproximativ constantă în aproape toate celulele unui organism**. Despre aceste gene spunem că **au expresie constitutivă** și se numesc **gene de menaj** (housekeeping genes).

În cazul altor gene, abundența produsilor lor variază în limite largi funcție de necesitățile celulei. Despre aceste gene spunem că au o **expresia controlată**. Dacă concentrația produsului unei gene **crește** în anumite condiții sub influența unui semnal molecular, spunem despre genă că are expresia **indusă**, iar despre produsul genei că este **inductibil**. Corespunzător, dacă concentrația produsului unei gene **scade** în anumite condiții sub influența unui semnal molecular, spunem despre genă că are **reprimată**, iar despre produsul genei că este **reprimat**.

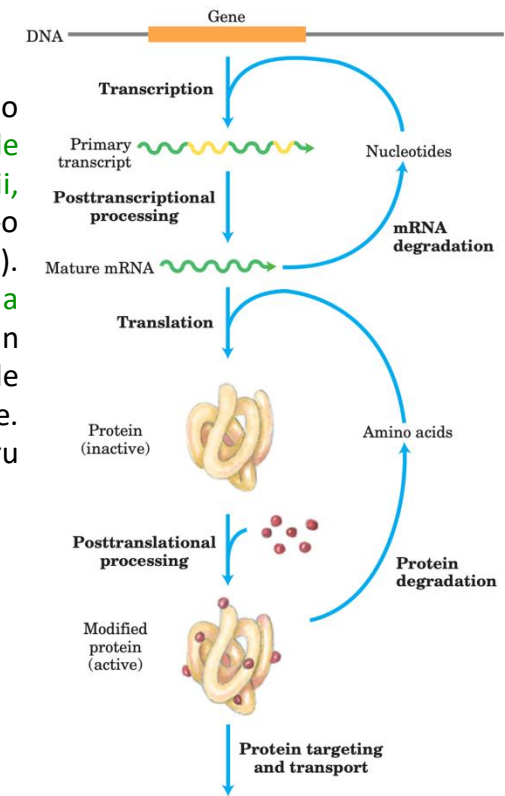
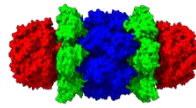


FIGURE 28-1 Seven processes that affect the steady-state concentration of a protein. Each process has several potential points of regulation.



Sinteza moleculei de ARNm primar (transcrierea) reprezintă primul nivel de control al expresiei genelor. Propriuzis, **inițierea expresiei unei gene este dependentă de legarea ARN-polimerazei de molecula de ADN în zona promotor a genei.** Secvența de nucleotide a zonei promotor dictează afinitatea ARN-polimerazei față de ADN și frecvența cu care se va iniția transcrierea. În *E.coli* de exemplu, cu cât promotorii au o secvență mai apropiată de secvența consens al așa-numitului Pribnow box, cu atât afinitatea ARN-polimerazei va fi mai mare și transcrierea mai eficientă. Cu cât un promotor este mai diferit de secvența consens, cu atât afinitatea va fi mai mică și transcrierea mai puțin eficientă. Aceleași principii se aplică și la EK, Pribnow box fiind înlocuit de TATA box.

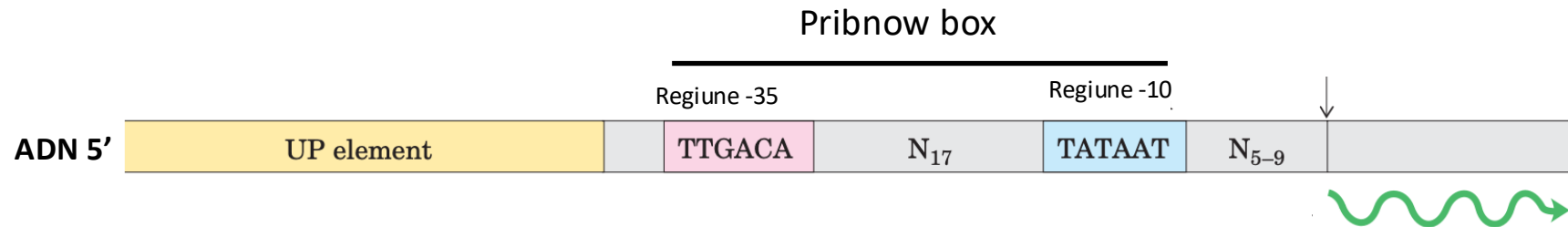
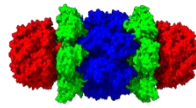


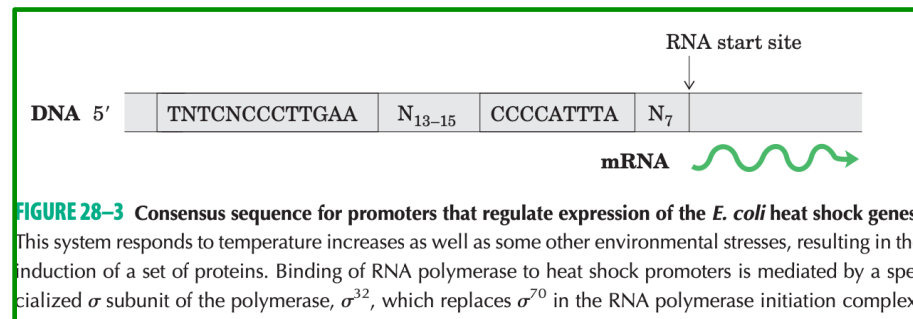
FIGURE 28–2 Consensus sequence for many *E. coli* promoters. Most base substitutions in the –10 and –35 regions have a negative effect on promoter function. Some promoters also include the UP (upstream promoter) element (see Fig. 26–5). By convention, DNA sequences are shown as they exist in the nontemplate strand, with the 5' terminus on the left. Nucleotides are numbered from the transcription start site, with positive numbers to the right (in the direction of transcription) and negative numbers to the left. N indicates any nucleotide.

În cazul genelor exprimate constitutiv, chiar dacă expresia unei gene menajere este constantă, între 2 gene menajere diferite pot exista diferențe majore de expresie. Acest lucru se explică prin faptul că cele 2 gene au secvențe promotor diferite ce au corespunzător afinitate diferită față de ARN-polimeraza și duc la rate diferite de inițiere a transcrierii.



În cazul genelor a căror expresie este reglată, acestea au un **nivel bazal de transcriere care este de asemenea dependent de secvența de nucleotide a zonei promotor**. **Expresia** acestor gene **este însă reglată suplimentar de proteine reglatoare ce pot fi clasificate în 3 tipuri**:

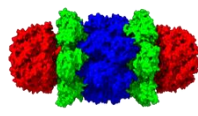
1. Factori de specificitate – sunt proteine ce au capacitatea de a modifica afinitatea (specificitatea) ARN-polimerazei față de un anumit promotor sau grup de promotori. **Un exemplu de factor de specificitate este subunitatea σ a ARN polimerazei**. Majoritatea promotorilor în *E. coli* sunt recunoscuți de o subunitate σ de 70 kDa (σ^{70}). În condiții de stress termic, subunitatea σ^{70} este înlocuită de o subunitate mai mică, σ^{32} cea ce direcționează ARN-polimeraza către un set de gene de răspuns la șocul termic ce au o secvență promotor diferită.



- 2. Represori** – sunt proteine care se leagă de molecula de ADN și împiedică accesul ARN-polimerazei la promotor;
- 3. Activatori** – sunt proteine care se leagă de molecula de ADN și facilitează accesul ARN-polimerazei la promotor;

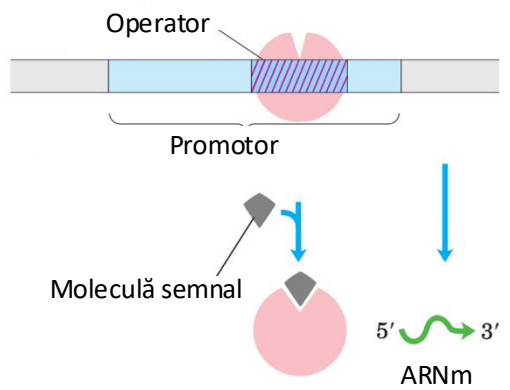
În bacterii, atât proteinele represor cât și cele activator au afinitate față de secvențe specifice de nucleotide. **Situsul de recunoaștere și legare al unui represor se numește secvență operator și este amplasat în aval sau în interiorul unui promotor**. Secvența de nucleotide recunoscută de activatori se numește **situs de activare** și este în general amplasat **adiacent unui promotor cu afinitate redusă față de ARN-polimerază**. Aceleași principii se aplică și în cazul EK, situsurile de recunoaștere al activatorilor și represorilor sunt amplasate la distanță mare față de promotori (se numesc **enhancer** sau **silencer**).

Principii generale privind controlul expresiei genice



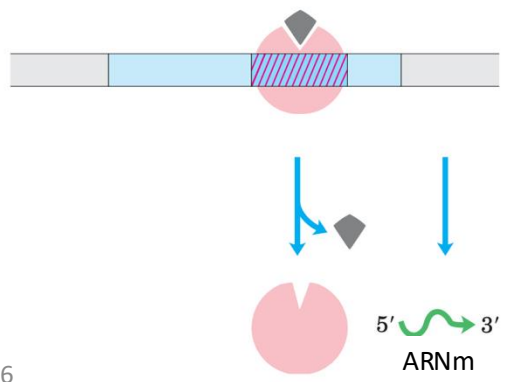
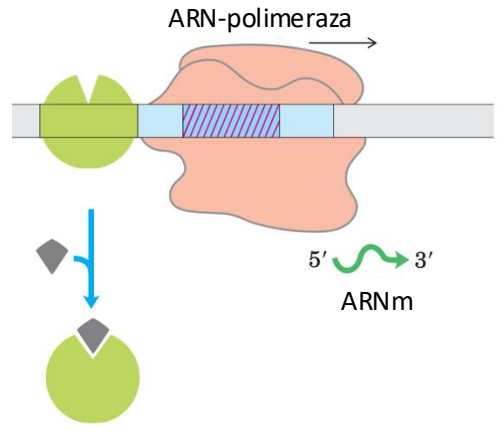
Legarea represorilor și a activatorilor de molecula de ADN la secvențele specifice este dependentă de o serie de semnale moleculare specifice (sau (molecule) **efectori**) ce sunt cel mai frecvent proteine sau molecule de dimensiuni mici. Legarea unui efector la un represor/activator induce modificări conformaționale la nivelul represorului/ activatorului ce au ca rezultat modificarea afinității acestuia față de ADN și corespunzător atașarea sau detașarea acestuia de operator/situs de activare.

Cum funcționează represorii? sau **controlul negativ**

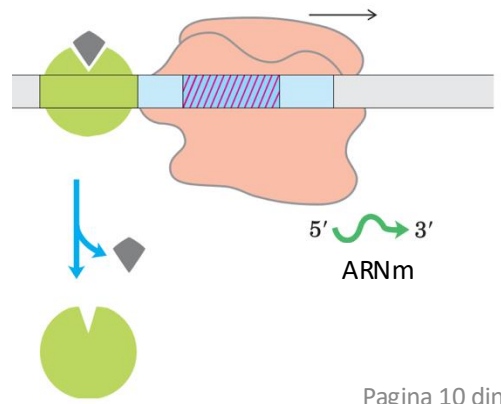


Legarea moleculei semnal duce la **scăderea** afinității față de ADN și **proteina reglatoare disociază**. În cazul represorului – lipsa acestuia de pe operator permite se inițierea transcrierii, în cazul activatorului, lipsa acestuia de oprește transcrierea.

Cum funcționează activatorii? sau **controlul pozitiv**



Legarea moleculei semnal duce la **creșterea** afinității față de ADN și **proteina reglatoare se asociază cu acesta**. În cazul represorului – prezența acestuia pe operator împiedică transcrierea, în cazul activatorului prezența acestuia inițiază transcrierea.



Controlul expresiei genice la bacterii

Bacteriile folosesc un mecanism simplu pentru a coordona expresia genelor ce codifică produși implicați în procese metabolice înrudite – gruparea acestor gene înrudite funcțional pe cromozom și transcrierea lor simultană. Cele mai multe molecule de ARNm de la bacterii sunt **policistronice** - conțin mai multe secvențe codificatoare în aceeași moleculă. Corespunzător, va exista un singur promotor de la care se va iniția transcrierea grupului de gene înrudit și producerea molecule de ARNm policistronic. **Grupul de gene înrudite funcțional și a căror expresie este cuplată, împreună cu secvența promotor și eventual secvențe reglatoare poartă numele de operon.** Un operon bacterian conține în general 2-6 secvențe codificatoare, dar numărul lor poate ajunge până la 20. Unul dintre cei mai studiați operon este cel ce controlează metabolism lactozei la bacteria *Escherichia coli* – **operonul lac.**

Structura operonului lac

Operonul *lac* conține un număr de 3 gene implicate în metabolizarea lactozei:

- **LacZ** – codifică o β-galactozidază, enzima ce catalizează prima reacție din calea de degradare a lactozei;
- **LacY** – codifică o galactozid-permează, proteină implicată în transportul transmembrantar al lactozei;
- **LacA** – codifică a tiogalactozil-transacetilază al cărui rol în degradarea lactozei este necunoscut.

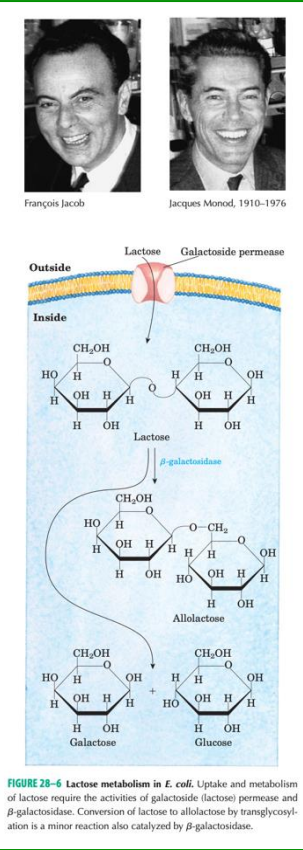
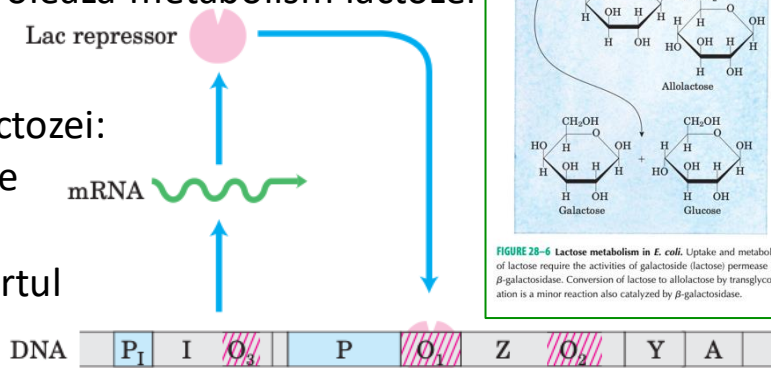
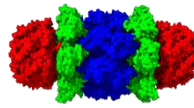


FIGURE 28-6 Lactose metabolism in *E. coli*. Uptake and metabolism of lactose require the activities of galactoside (lactose) permease and β-galactosidase. Conversion of lactose to allolactose by transglycosylation is a minor reaction also catalyzed by β-galactosidase.

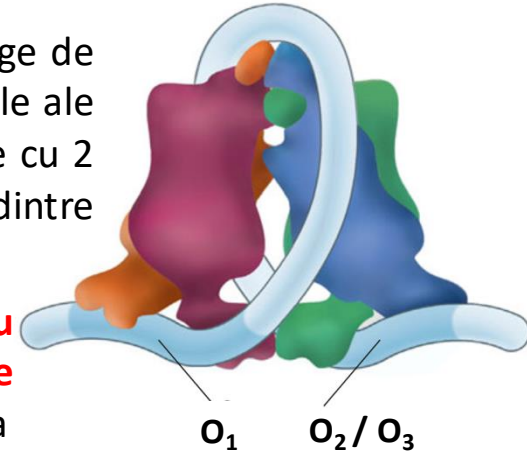
În cadrul operonului a fost descrisă și o secvență **promotor P** (notată frecvent **P_{lac}**) precum și **3 secvențe operatoare notate O₁, O₂, O₃**. Secvențele O₁, O₂, O₃ sunt recunoscute de o **proteină represor (represorul lac)** codificată de gena **LacI** amplasată în aval de P_{lac}. Gena **LacI** are propriul său promotor notat P_i. Principala secvență operatoare a operonului *lac* este O₁ ce se suprapune cu situsul de start al transcrierii. Secvența operatoare O₂ este amplasată la +410 nucleotide de situsul de start al transcrierii, suprapunându-se cu gena **LacZ**, iar O₃ este amplasată la -90 nucleotide, suprapunându-se cu gena **LacI**. **Efactorul represorului lac** este allo-lactoza care modulează afinitatea acestuia față de operatori: în absența efectorului, represorul are afinitate față de secvențele operator, în prezența efectorului afinitatea scade și represorul disociază de secvențele operatoare.



Controlul operonului *lac*

A. Controlul negativ al operonului *lac*

Pentru a reduce transcrierea operonului *lac*, este necesar ca represorul *lac* să se lege de O_1 și de una dintre cele două secvențe operatorie accesorii. Pentru aceasta, 4 molecule ale represorului *lac* se asociază pentru a forma un homotetramer capabil să interacționeze cu 2 secvențe operatorie simultan. Se presupune că de asemenea, interacțiunea dintre homotetramerul represorului *lac* și ADN forțează molecula de ADN să formeze o buclă.



Legarea represorului *lac* homotetrameric de oricare dintre combinațiile O_1/O_2 sau O_1/O_3 duce la oprirea transcrierii operonului *lac* - spunem despre operonul *lac* că este în stare reprimată/represată. Chiar și când operonul *lac* represat, în celulă există câteva

molecule de galactozil-permează și β -galactozidază ce este sintetizată atunci represorul *lac* disociază tranzitoriu de operatori. Acest nivel bazal de expresie este esențial în reglarea funcționării operonului *lac* și inducerea expresiei genelor. Atunci când în mediul de creștere al bacteriei este prezentă lactoza, aceasta poate străbate membrana celulară prin intermediul permeazei exprimate bazal și este convertită în allo-lactoza de către β -galactozidază. Allo-lactoza formată interacționează cu represorul *lac* și diminuează afinitatea acestuia față de operatori. **Represorul *lac* disociază de operatori, transcrierea poate avea loc, ARNm produs este tradus și are loc o creștere de 1000 ori a concentrației de β -galactozidază celulară. Spunem despre operonul *lac* că este indus.**

B. Controlul pozitiv

În cazul operonului *lac* funcționează și un al doilea sistem de control al expresiei care este receptiv la semnale moleculare legate de metabolismul celular. Glucoza este sursa de energie preferată de celulele de *E. coli*. Această bacterie poate utiliza și alte glucide, precum lactoza, însă aceasta necesită etape metabolice suplimentare. În prezența glucozei ar fi deci ineficient ca celula bacteriană să producă enzime pentru catabolizarea lactozei. Atunci când atât glucoza cât și lactoza sunt prezente intervine un mecanism de reglaj numit **reprimare catabolică**.

Controlul expresiei genice la bacterii

Molecula modulatoră în procesul de reprimare catabolică a operonului *lac* este **AMPc** (AMP ciclic). Concentrație celulară a acestuia este corelată cu starea energetică și concentrația celulară a glucozei: crește în absența glucozei și scade în prezența ei. AMPc interacționează cu un **activator** homodimeric numit **CRP** (cAMP receptor protein) sau uneori CAP (catabolite gene activator protein).

În lipsa glucozei, complexul AMPc-CRP are afinitate față de o secvență amplasată în amonte de P_{lac} și **activează atașarea ARN-polimerazei și inițierea transcrierii**. În **lipsa lactozei**, represorul *lac* este atașat de zonele operatorie, ARN-polimeraza nu va putea înainta și operonul *lac* rămâne reprimat, celula neavând motive să producă enzimele necesare degradării lactozei. În prezența lactozei, represorul *lac* este disociat de zonele operatorie, ARN-polimeraza va putea înainta și operonul *lac* este indus – celula produce enzimele necesare degradării lactozei în absența glucozei.

În prezența glucozei, complexul AMPc-CRP nu se formează și **CRP disociază de ADN**. Deoarece P_{lac} este un promotor cu afinitate mică pentru ARN-polimerază, aceasta nu poate iniția transcrierea. Indiferent de prezența sau absența lactozei și de legarea represorului *lac* de secvențele operatorie, operonul *lac* nu se va exprima – celula nu are nevoie să metabolizeze lactoza deoarece există suficientă glucoză.

CRP și AMPc sunt implicați în controlul coordonat al expresiei a numeroși operoni, în special a celor ce codifică enzime din metabolismul glucidelor. O rețea de operoni ce împart aceeași proteină reglatoare poartă numele de **regulon**.

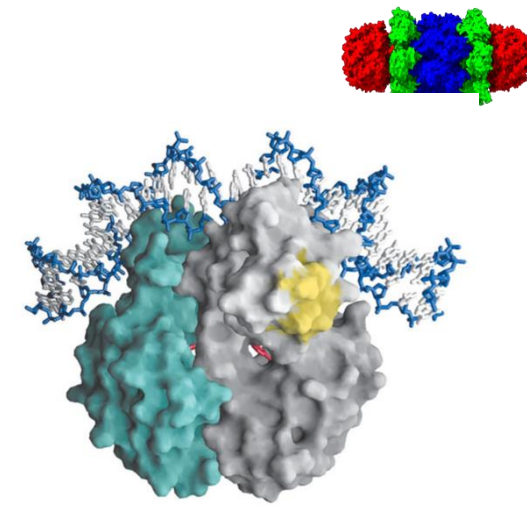
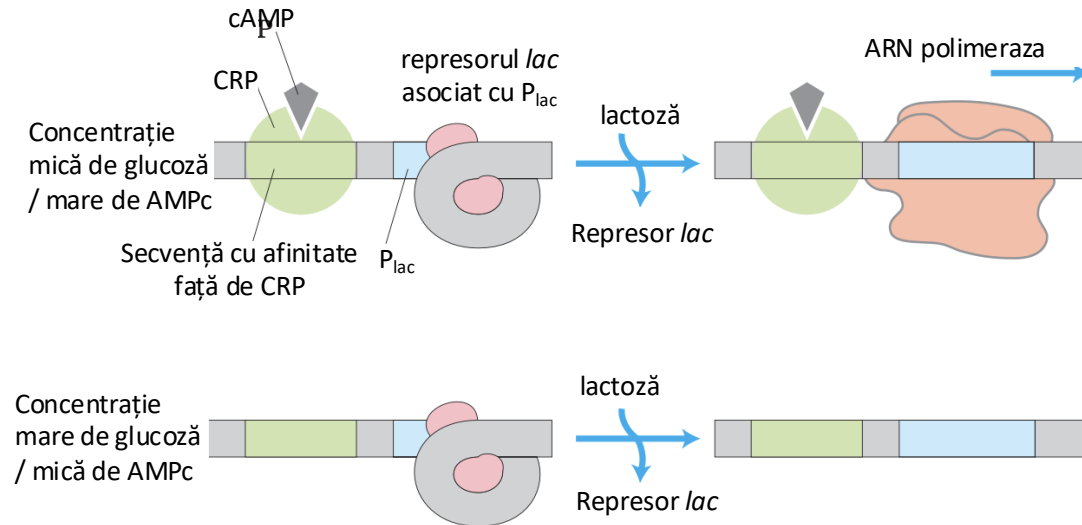
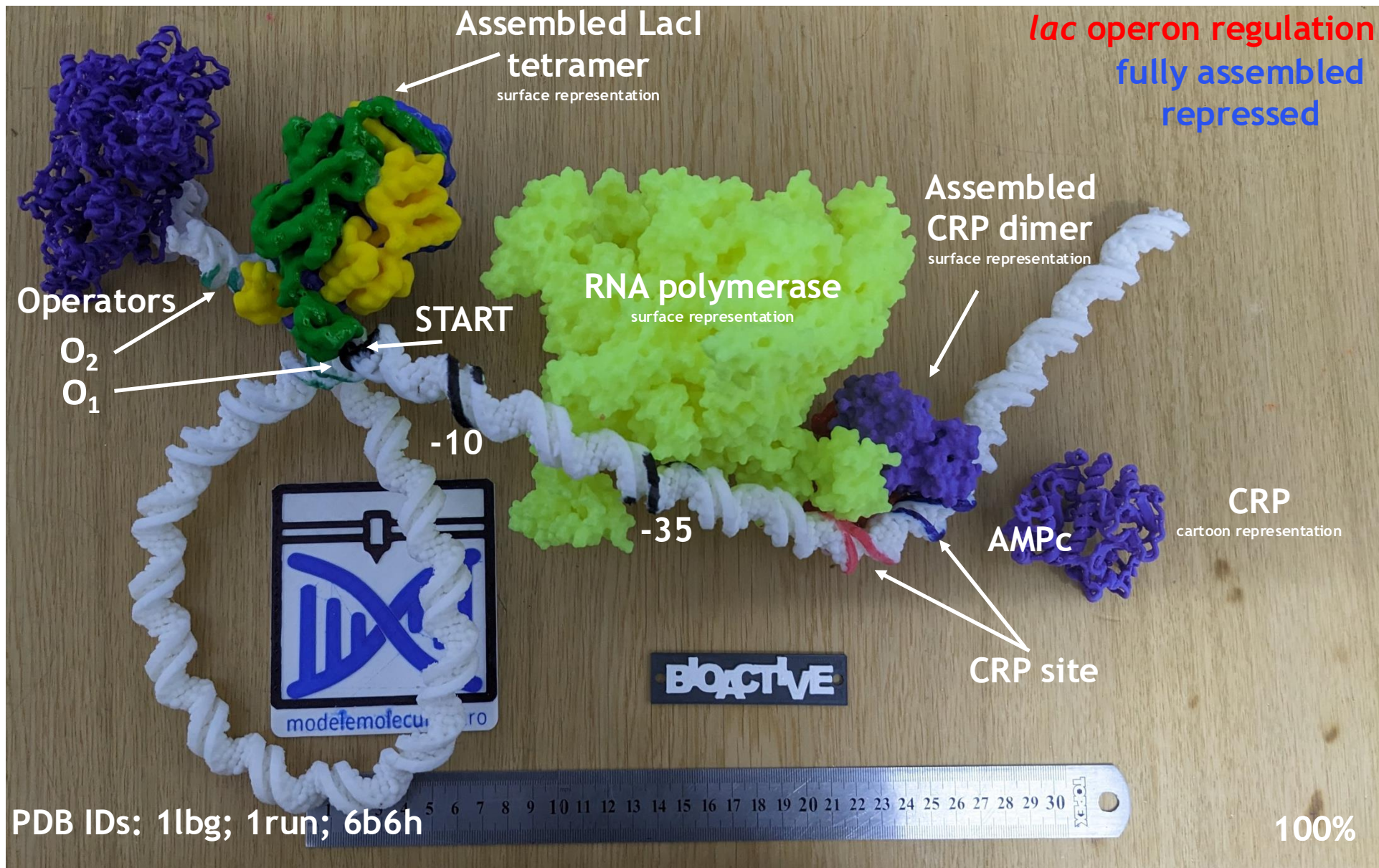
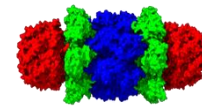
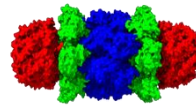


FIGURE 28-16 CRP homodimer. (PDB ID 1RUN) Bound molecules of cAMP are shown in red. Note the bending of the DNA around the protein. The region that interacts with RNA polymerase is shaded yellow.





Controlul expresiei genice la bacterii

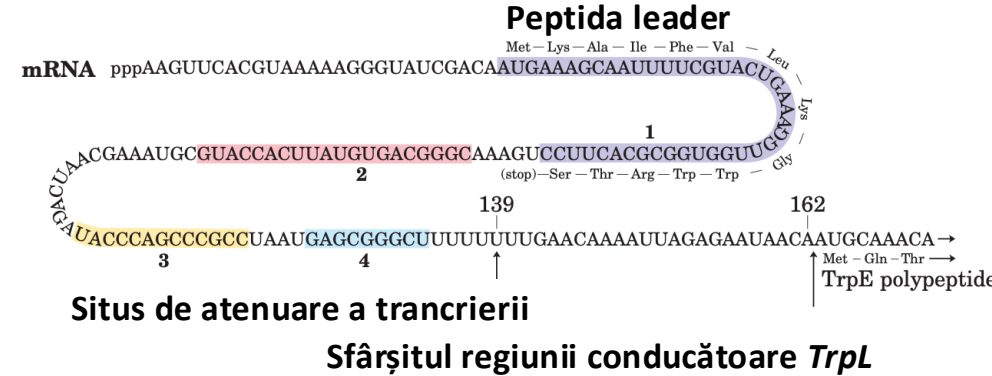


Reglajul genic prin atenuarea transcrierii

Controlul expresiei genice prin intermediul represorilor/activatorilor este un **mecanism de tipul pornit/oprit** (pornit - transcrierea are loc și gena se exprimă, oprit – transcrierea nu are loc și gena nu se exprimă).

La bacterii, **reglarea vitezei cu care se transcrie o genă este realizată printr-un mecanism de atenuare a transcrierii.**

Mecanismul este specific bacteriilor deoarece se bazează pe **cuplarea transcrierii cu traducerea**. Acest sistem de control secundar a fost descris în detaliu pentru operonul responsabil de sinteza triptofanului - operonul *trp*.



Structura operonul *trp* din *E. coli*

Operonul *trp* conține 5 gene ce codifică enzimele necesare sintezei triptofanului: *TrpE*, *TrpD*, *TrpC*, *TrpB*, *TrpA*. Între codonul start al primei gene (*TrpE*) și promotorul operonului se află o secvență de 162 nucleotide numită **secvență conducătoare (leader)** și notată *TrpL*. În interiorul *TrpL* au fost descrise 4 regiuni distincte:

- Regiunea 1 – codifică o peptidă de 14 aminoacizi numită **peptidă conducătoare** și care conține 2 resturi de Trp;
- Regiunea 2 – o secvență de 20 de nucleotide parțial complementară cu Regiunea 3;
- Regiunea 3 – o secvență de 13 nucleotide bogată în GC ce formează un ac de păr cu Regiunea 4;
- Regiunea 4 – o secvență de 9 nucleotide. Acul de păr format prin asocierea pe bază de complementaritate a regiunii 3 cu 4 poartă numele de **atenuator** și joacă rol de **terminator al transcrierii**. Imediat după regiunea 4 urmează o serie de câteva U.

În amonte de *TrpL* se află promotorul și, parțial suprapus cu acesta, secvența operator. Controlul de tip pornit/deschis al operonului este realizat prin intermediul unei proteine represor dimere numite **TrpR**. În prezența triptofanului, TrpR se leagă de operator și împiedică legarea ARN-polimerazei de promotor. În absența efectorului, TrpR își pierde afinitatea față de operator, deblochează promotorul și transcrierea poate fi inițiată.

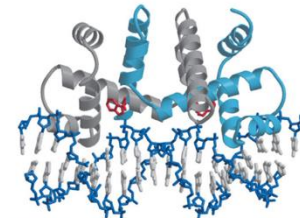
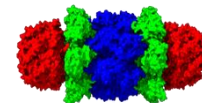


FIGURE 28-20 Trp repressor. The repressor is a dimer, with both subunits (gray and light blue) binding the DNA at helix-turn-helix motifs (PDB ID 1TRQ). Bound molecules of tryptophan are in red.



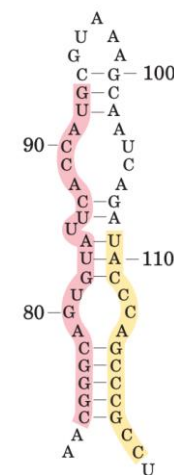
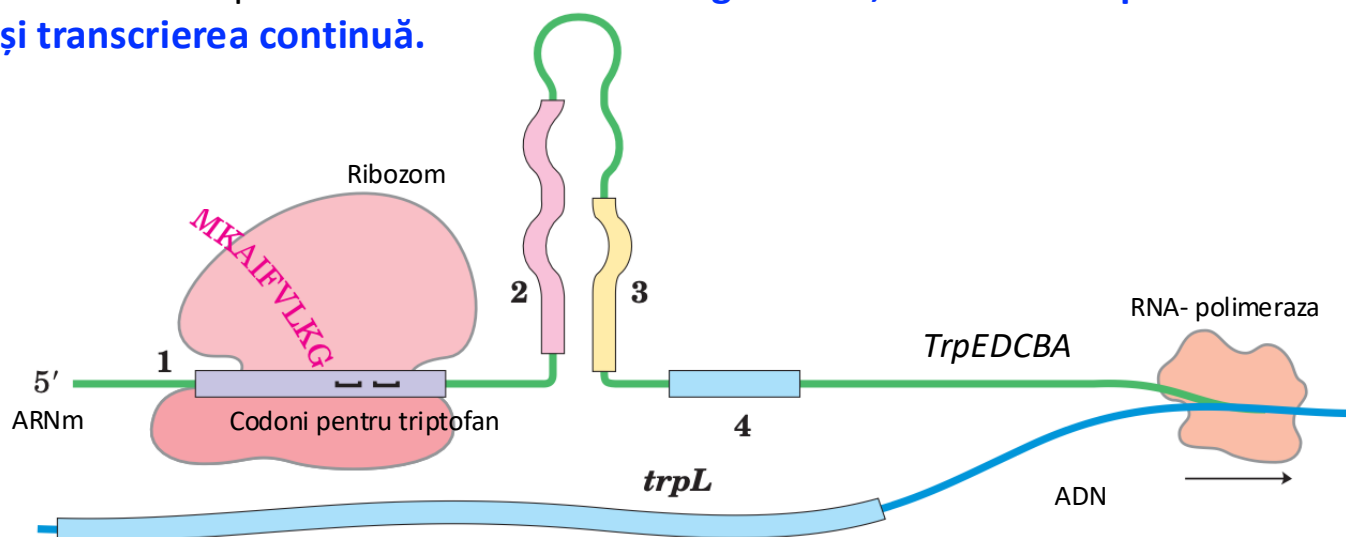
Controlul expresiei genice la bacterii

Controlul operonului *trp*

Controlul operonului *trp* este realizat prin două mecanisme distincte. Primul mecanism este cel pornit/oprit: La concentrații mari de triptofan, operonul *trp* este represat prin legarea TrpR de operator, iar în lipsa triptofanului TrpR disociază de operator și transcrierea are loc.

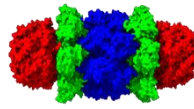
Pe măsură ce se inițiază transcrierea și ARNm policistronic *TrpLEDCBA* este tradus, se produc enzimele codificate iar triptofanul se acumulează în celulă, intervine cel de-al doilea mecanism de control – **atenuarea transcrierii**. Imediat ce începe sinteza unei molecule de ARNm, aceasta este tradusă la nivelul ribozomului. Locul de începere al traducerii este codonul start al *TrpL* și se sintetizează așadar peptida leader.

A. Dacă în celulă **nu există suficient de mult triptofan**, ribozomul ce traduce ARNm policistronic *TrpLEDCBA* va înainta de-a lungul *TrpL* **însă în regiunea 1 va încetini/opri în dreptul codonilor pentru triptofan** pentru că nu poate încorpora acest aminoacid. Datorită acestei încetiniri, ARN-polimeraza se va îndepărta de ribozom și va sintetiza regiunea 2 și apoi regiunea 3. Aceste 2 regiuni interacționează pe bază de complementaritate, astfel încât pe măsură ce prin înaintarea ARN-polimerazei sintetizează **regiunea 4, aceasta nu poate forma acul de păr atenuator cu regiunea 3 și transcrierea continuă.**

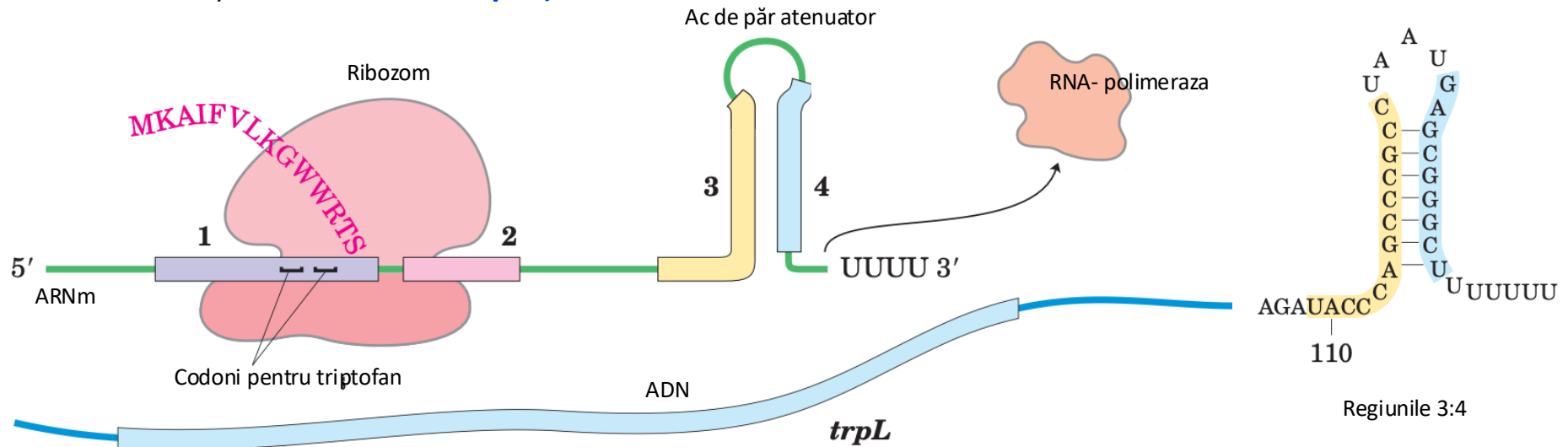


Regiunile 2:3

Controlul expresiei genice la bacterii

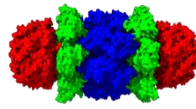


B. Dacă în celulă **există suficient de mult triptofan**, ribozomul ce traduce ARNm policistronic *TrpLEDCBA* va inainta rapid de-a lungul acestuia (nu va mai încetini în dreptul codonilor pentru triptofan pentru că poate încorpora acest aminoacid), imediat după regiunea 1 alunecând peste regiunea 2 pe care o va acoperi tranzitoriu. Acest lucru face ca **regiunea 2 să nu poată interacționa cu regiunea 3** atunci când este produsă de ARN-polimerază. Pe măsura ce ARN-polimeraza înaintează și produce **regiunea 4, aceasta formează acul de păr atenuator cu regiunea 3**, bula de transcriere disociază și **transcrierea se oprește**.



Operonii ce codifică căile de sinteză a numeroși alți aminoacizi utilizează același mecanism de reglaj. În cazul operonului *phe* de exemplu, peptida conducătoare conține 7 resturi de fenilalanină, la fel ca în cazul operonului *his*. În cazul acestuia din urmă, mecanismul de reglaj prin atenuarea transcrierii este suficient de sensibil și de precis încât reprezintă singurul mecanism de ce controlează a expresia acestui operon.

Controlul expresiei genice la EK

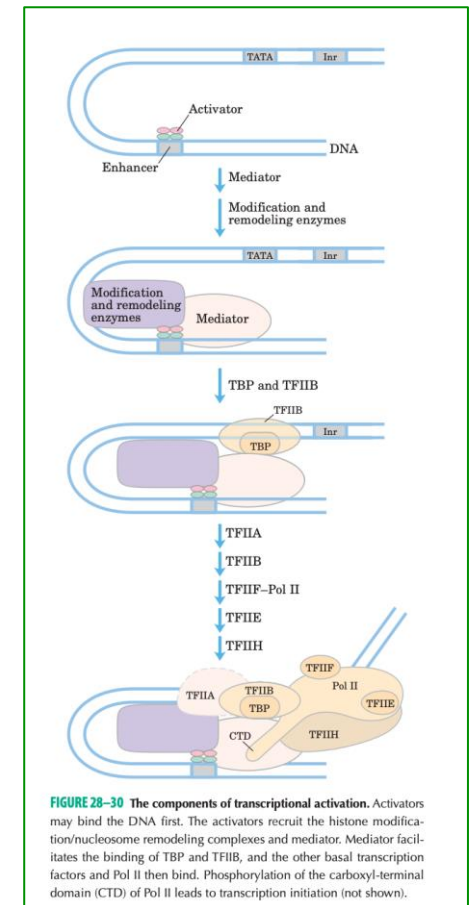


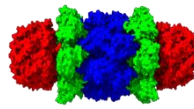
Inițierea transcrierii este punctul cheie la nivelul căruia are loc controlul expresiei genelor în toate organismele. Deși EK și PK au în comun unele mecanisme de control, modul în care funcționează controlul transcrierii în cele 2 tipuri de organisme diferă fundamental:

- În PK, **ARN-polimeraza are acces la promotori și se poate lega de aceștia și iniția transcrierea** la un nivel minimal în **absența** activatorilor sau represorilor. Spunem că transcrierea la PK este **non-restrictivă**;
- În EK, chiar și **cei mai puternici promotori sunt inactivi in vivo în absența proteinelor reglatoare**. Spunem despre transcriere că este **restrictivă**.

De la această diferență fundamentală pornesc 4 elemente esențiale ce diferențiază controlul expresiei genelor la EK de PK:

1. Accesul la promotori și gene – în EK, accesul la secvența de ADN este restricționat prin împachetarea sa strânsă pentru a forma cromatina. Activarea unei gene trebuie să fie deci asociată cu desfacerea cromatinei în zona vizată;
2. Deși există mecanisme de control pozitiv și control negativ și la EK, s-a demonstrat că mecanismele de control pozitiv sunt predominante. Deoarece transcrierea este restrictivă, în principiu toate genele la EK trebuie să fie activate;
3. Proteinele reglatoare de la EK sunt în general complexe multimerice, de dimensiuni mari;
4. La EK, transcriere și traducerea mesajului genetic sunt 2 procese separate în timp și spațiu. Transcrierea are loc în nucleu. După finalizarea transcrierii, molecula de ARNm este procesată și transportată prin porii nucleari către citoplasmă unde este inițiată traducerea.





detalii suplimentare ce pot fi adugate ulterior din lehniger, functie de cat vad ca dureaza cursul –

Tot la bacterii - Induction of the SOS Response Requires Destruction of Repressor Proteins pg 1130

Synthesis of Ribosomal Proteins Is Coordinated with rRNA Synthesis pg 1131

The Function of Some mRNAs Is Regulated by Small RNAs in Cis or in Trans – riboswitches pg 1132

EK pg 1136

Chromatin Is Remodeled by Acetylation and Nucleosomal Displacement/Repositioning

DNA-Binding Activators and Coactivators Facilitate Assembly of the General Transcription Factors

The Genes of Galactose Metabolism in Yeast Are Subject to Both Positive and Negative Regulation

Eukaryotic Gene Expression Can Be Regulated by Intercellular and Intracellular Signals

Regulation Can Result from Phosphorylation of Nuclear Transcription Factors

Posttranscriptional Gene Silencing Is Mediated by RNA Interference

Development Is Controlled by Cascades of Regulatory Protein