



به نام خدا

بیولوژی سلولی و مولکولی

تنظیم بیان ژن

دکتر محمد درویش خادم

D.V.M., Ph.D. of Biochemistry

دانشکده دامپزشکی دانشگاه سمنان



تنظیم بیان ژن

بیان ژن یکی از بنیادی‌ترین فرآیندهای زیستی است که تعیین می‌کند کدام ژن‌ها در چه زمانی و با چه شدتی در یک سلول فعال شوند. ژن بخشی از DNA است که اطلاعات آن می‌تواند رونوشت‌برداری شده و منجر به ساخت RNA یا پروتئین گردد.

از میان هزاران ژن موجود در ژنوم، تنها بخشی در یک زمان خاص فعال می‌شوند. غلظت سلولی پروتئین‌ها توسط تعادل ظریفی بین فرآیندهای متعدد تنظیم می‌گردد.

فرآیندهای کلیدی تنظیم بیان ژن

۱

سنتز رونوشت اولیه RNA

رونویسی اطلاعات ژنتیکی از DNA به RNA

۲

تغییرات پس از رونویسی

پیرایش و ویرایش mRNA که بر نوع و

میزان پروتئین تأثیر می‌گذارد

۳

سنتز پروتئین

ترجمه اطلاعات mRNA به زنجیره پروتئینی

۴

تغییرات پس از ترجمه

اصلاح، هدفمند شدن و تخریب نهایی پروتئین‌ها

بیشترین کنترل معمولاً در سطح شروع رونویسی صورت می‌گیرد - همان جایی که تصمیم گرفته می‌شود آیا ژن باید خوانده شود یا خیر.

تنظیم بیان ژن در پروکاریوت‌ها

ژن‌های تنظیم‌شده

بیان آن‌ها در پاسخ به پیام‌های مولکولی تغییر می‌کند.

ژن‌های خانه‌دار

محصولاتشان همواره مورد نیاز هستند و به مقادیر کم و بیش ثابتی بیان می‌گردند.

القاء

افزایش بیان ژن در حضور مولکول خاص

سرکوب

کاهش بیان ژن در پاسخ به پیام مولکولی

بسیاری از ژن‌های باکتریایی در واحدهایی به نام **اپرون** سازماندهی می‌شوند که شامل **ژن‌های ساختاری** با عملکرد مرتبط، **پروموتور مشترک** و **توالی‌های تنظیمی** است.

کنترل رونویسی در پروکاریوت‌ها

کنترل ساختاری

مربوط به ویژگی‌های ذاتی پروموتور است.
هرچه توالی پروموتور به توالی‌های جایگاه‌های -10 و -35 شباهت بیشتری داشته باشد، پروموتور قوی‌تر و سطح پایه رونویسی بالاتر خواهد بود.

- استفاده از فاکتورهای سیگمای متفاوت

- سیگما 70 برای ژن‌های خانه‌دار
- سیگما 32 برای شوک حرارتی
- سیگما 54 برای کمبود نیتروژن

کنترل تنظیمی

برهم‌کنش پروتئین‌های تنظیمی (فعال‌کننده‌ها و سرکوبگرها)
با DNA و RNA پلیمراز

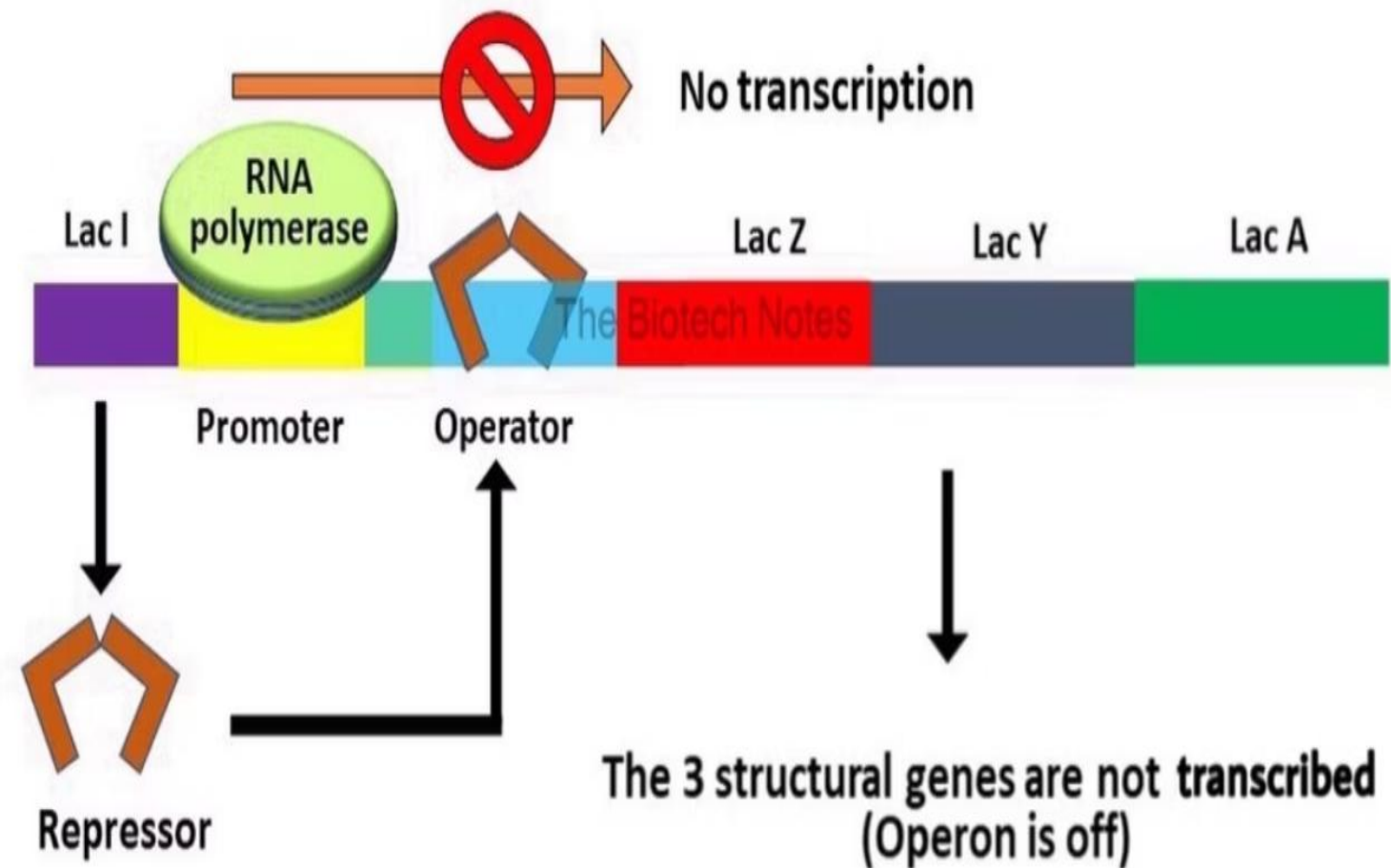
- سرکوبگرها: تنظیم منفی با اتصال به اپراتور (جایگاه‌های اختصاصی روی DNA)

- فعال‌کننده‌ها: تنظیم مثبت با تسريع فعاليت RNA پلیمراز

- تنظیم توسط مولکول‌های پیام (الفاکننده یا افکتور)

Lac operon

I. When the lactose is absent:



اپرون لاکتوز: نمونه‌ای از تنظیم القایی

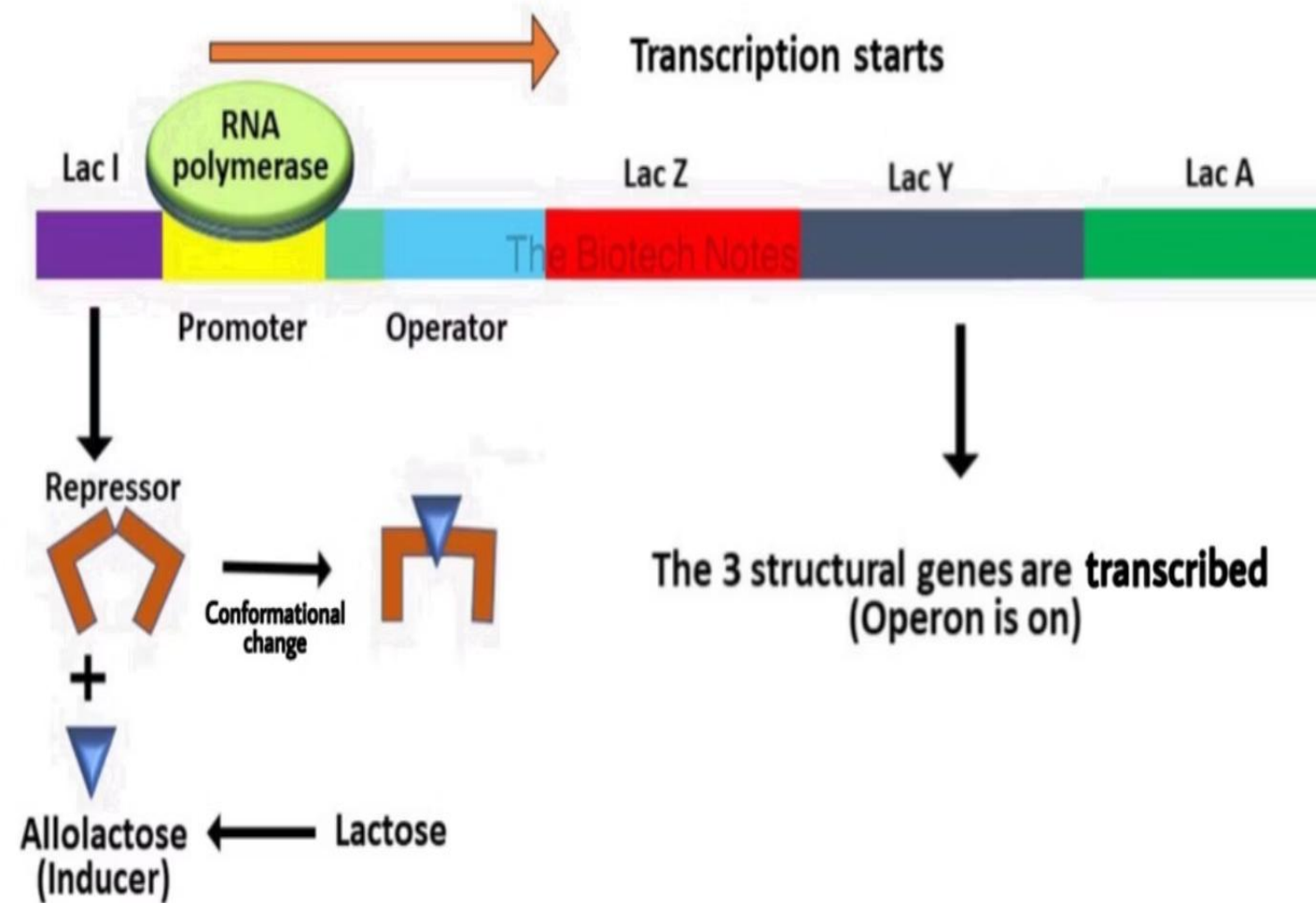
ژن‌های ساختاری

- بتا-گالاکتوزیداز ($lacZ$)
- پرمئاز ($lacY$)
- ترانس‌استیلاز ($lacA$)

غیاب لاکتوز

سرکوبگر Lac به اپراتور متصل شده و
از رونویسی جلوگیری می‌کند.

II. When the lactose is present: (In absence of glucose)



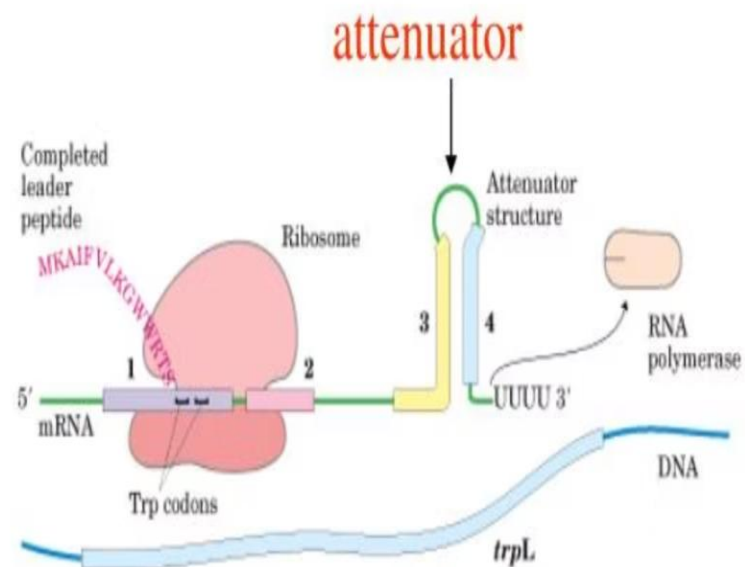
اپرون لاکتوز: نمونه‌ای از تنظیم القایی

حضور لاکتوز

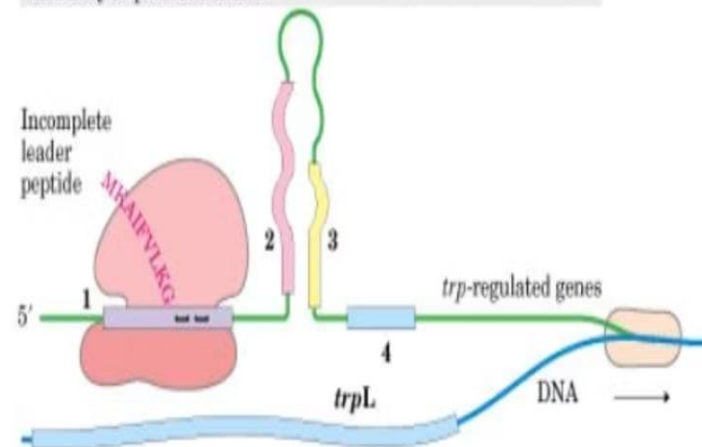
آلولاکتوز به سرکوبگر متصل شده، ساختار آن را تغییر داده و رونویسی آغاز می‌شود.

سرکوب کاتابولیتی: حضور گلوکز حتی در کنار لاکتوز، بیان ژن‌های اپرون لاکتوز را به شدت کاهش می‌دهد زیرا گلوکز منبع انرژی ترجیحی است.

Transcription attenuation in the *trp* operon

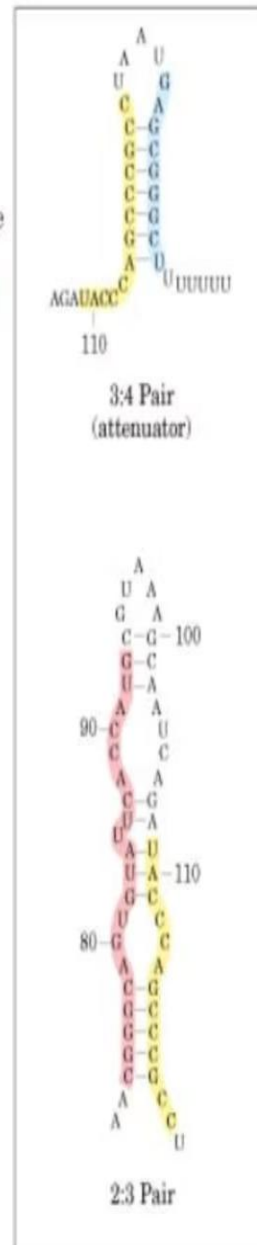


When tryptophan levels are high, the ribosome quickly translates sequence 1 (open reading frame encoding leader peptide) and blocks sequence 2 before sequence 3 is transcribed. Continued transcription leads to attenuation at the terminator-like attenuator structure formed by sequences 3 and 4.



When tryptophan levels are low, the ribosome pauses at the Trp codons in sequence 1. Formation of the paired structure between sequences 2 and 3 prevents attenuation, because sequence 3 is no longer available to form the attenuator structure with sequence 4. The 2:3 structure, unlike the 3:4 attenuator, does not prevent transcription.

(b)



(c)

At high trp

At low trp

اپرون تریپتوفان: تنظیم دوگانه

مهار توسط محصول نهایی

در حضور تریپتوفان، این اسید آمینه به سرکوبگر Trp متصل شده و آن را فعال می‌کند تا با اتصال به اپراتور، رونویسی را سرکوب کند.

تضعیف (Attenuation)

در غلظت بالای تریپتوفان، ساختار ساقه حلقه خاتمه‌دهنده تشکیل می‌شود.

در غلظت پایین، ساختار ضدخاتمه‌دهنده به RNA پلیمراز اجازه ادامه رونویسی می‌دهد.

پاسخ SOS

در هنگام آسیب گسترده DNA، سرکوبگر LexA در حالت عادی ژن‌ها را خاموش نگه می‌دارد.

اما پروتئین RecA فعال شده با تسهیل تجزیه LexA، زمینه بیان ژن‌های ترمیمی را فراهم می‌کند.

تنظیم بیان ژن در یوکاریوت‌ها

در موجودات پرسلولی، سلول‌ها علی‌رغم داشتن ژنوم یکسان، بیان ژنی متفاوتی دارند که منجر به تمایز سلولی می‌شود. تنظیم در یوکاریوت‌ها به دلیل ساختار پیچیده کروماتین، وجود هسته و پردازش‌های گسترده RNA، بسیار پیچیده‌تر است.

پس از رونویسی
پیرایش متناوب RNA

رونویسی
مهم‌ترین نقطه کنترل

کروماتین
کنترل دسترسی به DNA

پس از ترجمه
فعال‌سازی و تخریب پروتئین

ترجمه
پایداری و کارایی mRNA

تنظیم در سطح کروماتین و رونویسی

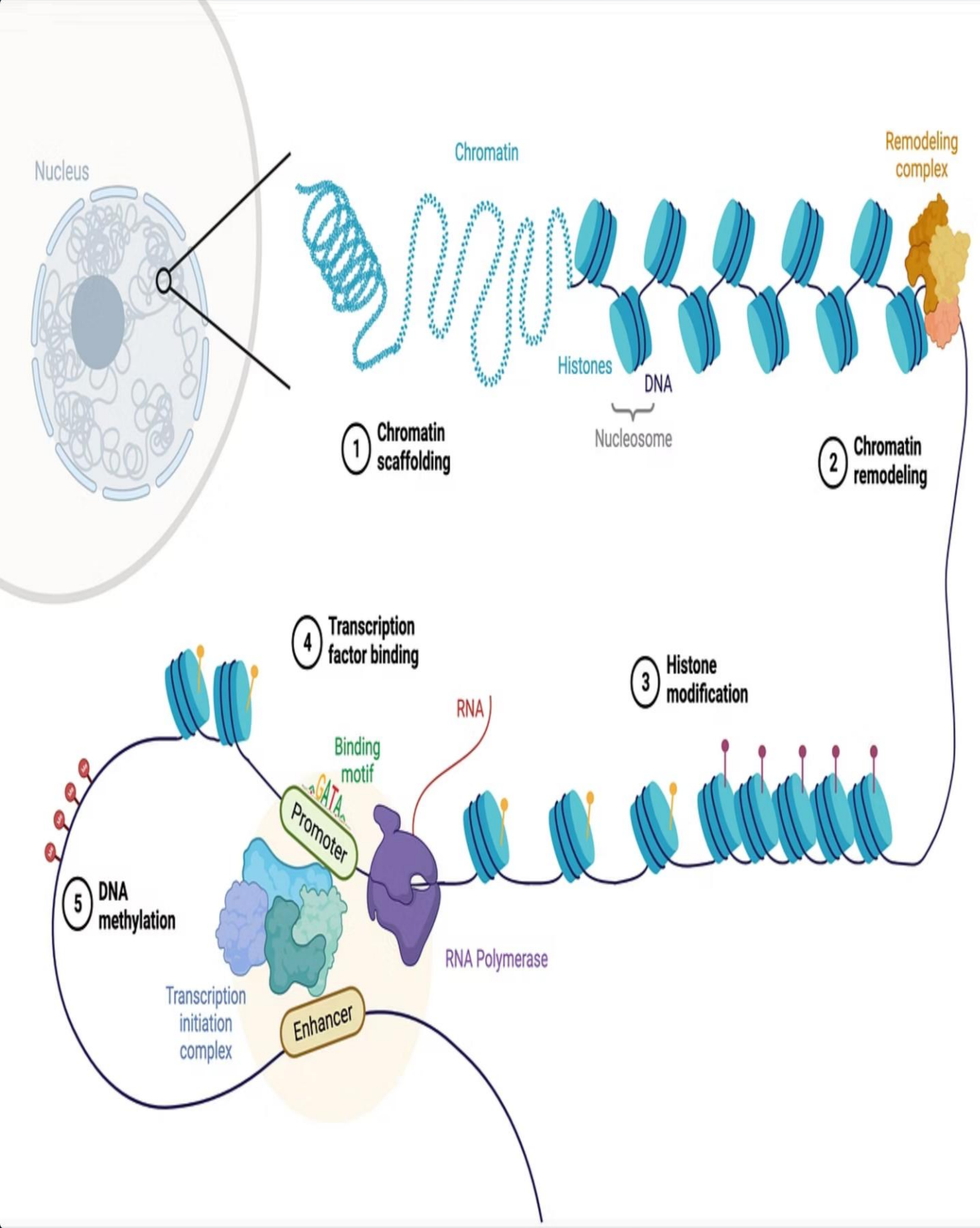
کنترل دسترسی به DNA

DNA به دور هیستون‌ها پیچیده و کروماتین را ایجاد می‌کند. ژن‌های موجود در هتروکروماتین غیرفعال (زیرا RNA پلیمراز به آنها دسترسی ندارد) و در یوکروماتین فعال هستند.

آنزیم‌های HAT (هیستون استیل ترانسفراز)، باعث باز شدن ساختار کروماتین و فعال شدن رونویسی

آنزیم‌های HDAC (هیستون داستیلاز)، منجر به فشردگی و خاموشی ژن

• بازآرایی کروماتین: جابجایی نوکلئوزوم‌ها (با مصرف انرژی ATP)



کنترل رونویسی در یوکاریوت‌ها

تنظیم مثبت غالب است زیرا کروماتین اکثر ژن‌ها را خاموش نگه می‌دارد.

فعال‌کننده‌ها: اتصال به توالی‌های فزاینده‌ها (Enhancer)

مهارکننده‌ها: اتصال به توالی خاموش‌کننده‌ها (Silencer)

کمپلکس میانجی: ارتباط با کمپلکس رونویسی

هورمون‌های استروئیدی با عبور از غشاء و اتصال به گیرنده‌های درون‌سلولی، مستقیماً به عنوان فاکتور رونویسی عمل می‌کنند.

تنظیم پس از رونویسی و ترجمه

پیرایش متناوب

سلول با انتخاب ترکیب‌های مختلف اگزونها، از یک ژن واحد چندین پروتئین متفاوت (ایزوفرم) تولید می‌کند و تنوع پروتئومی را افزایش می‌دهد.

پایداری mRNA

طول عمر mRNA توسط توالی‌های 3'-UTR و طول دم پلی‌آدنین تنظیم می‌شود.

microRNA با اتصال به mRNA هدف، ترجمه را مهار یا تخریب را تسریع

تغییرات پس از ترجمه

فسفریلاسیون، گلیکوزیلاسیون یا برش پروتئولیتیکی برای فعال‌سازی پروتئین‌ها
مسیر یوبیکوئیتین-پروتئازوم برای تخریب پروتئین‌های غیرضروری.

در سلول‌های خاصی مانند رتیکولوسیت‌ها که فاقد هسته هستند، تنظیم بیان ژن عمدتاً در سطح ترجمه mRNA‌های از پیش ساخته‌شده صورت می‌گیرد.

شاد و پیروز باشید...