

Regulace genové exprese u prokaryot

Expresí genu je u prokaryotních buněk regulována:

1. **regulací transkripce;**
2. **stabilitou mRNA;**
3. **regulací translace;**
4. **posttranslační modifikací polypeptidů.**

Regulace transkripce

Transkripce je u prokaryot regulována zásadně odlišně oproti eukaryotické regulaci. Základní rozdíl je v tom, že u prokaryot **může být jedna regulační oblast společná pro více genů**, jejichž transkripce je poté ovlivňována společně. U eukaryot připadá vždy jedna promotorová oblast na jeden gen a naopak. Takto svázané geny označujeme jako **operon**. Místo, kam nasedá RNA-polymeráza označujeme standardně **promotor**, místo, kam nasedají regulační proteiny, označujeme jako **operátor**.

Celý operon je následně **exprimován jako jedna molekula mRNA**.

Operony rozlišujeme dvojího druhu: **katabolický** a **anabolický**. Příkladem katabolického operonu je *Lac operon* – v přítomnosti laktózy, která má na transkripci indukční efekt, se transkribuje najednou více genů zodpovědných za katabolismus laktózy. Oproti tomu typickým anabolickým operonem je *Trp operon* – v přítomnosti tryptofanu se inhibuje transkripce genů, které jsou zodpovědné za anabolismus této aminokyseliny.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Operonový model.*

Transkripční faktory

Regulaci obecně dělíme na **pozitivní** a **negativní**. Na regulaci se podílí řada bílkovinných transkripčních faktorů, které musí rozeznat určitý úsek na molekule DNA – a to v místech hlubokého žlábků DNA. Jejich **DNA vázající domény** obsahují různé konzervované motivy (evolučně málo proměnné sekvence proteinů, které jsou schopné se vázat na DNA), přičemž transkripční faktory pro operonový systém většinou obsahují **β -hřebeny** (β -sheet).

Ostatní konzervované motivy jsou tyto:

- I. **HTH** (helix – turn – helix) a **HLH** (helix – loop – helix) = 2 α -helixy spojené krátkým řetězcem AMK \rightarrow vytvářejí „otáčku“;
- II. **Homeodomény** HTH – uplatňující se v ontogenezi;
- III. **Steroidní receptory**;
- IV. **Zinc – fingers** (zinkové prsty) = 1 α -helix a 1 β -hřeben – drženy v konstantní poloze atomem Zn;
- V. **Leucinové zipy** = spojují 2 α -helixy vazbami mezi molekulami leucinu;
- VI. **β -hřebeny** (β -sheet) – operonový systém.

 *Podrobnější informace naleznete na stránce Transkripční faktory.*

Translace

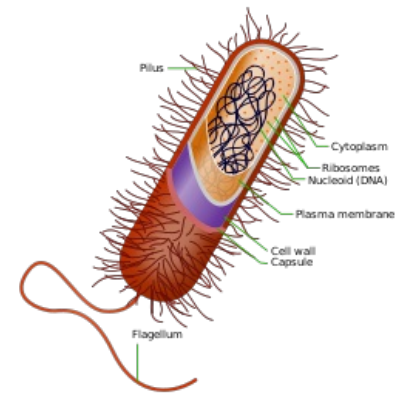
Pro popis regulace translace je třeba si uvědomit zásadní rozdíly v transkripci a translaci u prokaryot oproti eukaryím. Prokaryotické geny mohou být exprimovány společně v jednom operonu jako jedna molekula mRNA, zároveň však **není oddělena transkripce od translace** z důvodu nepřítomnosti jaderné membrány. Ribosomální podjednotky mohou tedy nasedat přímo na tvořící se mRNA, která tedy **nepodléhá posttranskripčním úpravám**.

Posttranslační úpravy

= odstranění prvního methioninu z N-konce polypeptidu, odstranění signálního peptidu z N-konce

Kaskádová regulace

- geny exprimovány v určitém pořadí
- nejprve geny časně transkripce



Prokaryotní buňka)

- později geny pozdní transkripce
- geneticky naprogramovaná kaskáda
- promotory genů časně transkripce mají signální sekvence na které se váže sigma-faktor RNA-polymerasy hostitelské buňky
- iniciuje jejich transkripci

Další regulace

1. Mezi geny časně transkripce je gen pro virovou RNA-polymerázu, která se specificky váže na promotory virových genů pozdní transkripce
2. Mezi geny časně transkripce je gen pro protein, který nahradí hostitelské RNA-polymeráze σ -faktor a zajistí specifitu vazby bakterie na promotory genů pozdní transkripce

Pozitivní a negativní kontrola genové exprese

Regulace genové exprese využívá pozitivní i negativní mechanismy regulace. Oba mechanismy pracují s regulačními geny, jejichž produkty regulují expresi dalších genů. V případě pozitivního mechanismu indukuje produkt regulačního genu expresi strukturních genů, v případě negativního mechanismu regulační gen expresi dalších genů zastavuje. Oba mechanismy se uplatní v induktivním a represivním systému regulace.

Operonový model regulace transkripce

Mechanismus regulace transkripce u prokaryot popsali F. Jacob a J. Monod v r. 1961. Zjistili, že exprese genu nebo skupiny na sebe navazujících strukturálních genů určité metabolické dráhy je kontrolována dvěma regulačními prvky transkripce: (i) gen regulátor, který kóduje protein zvaný represor, a (ii) operátor, na který se represor váže. Jednotku regulace funkce genů, tvořenou operátorem, promotorem a strukturními geny nazvali operon. Své objevy získali studiemi mutací lac operonu u *E. coli*. Tento operon zahrnuje kromě promotoru a operátoru tři strukturní geny, které umožňují bakterii metabolizovat laktosu: gen Z (kóduje beta-galaktosidasu), gen Y (kóduje beta-galaktosid permeasu) a gen A (kóduje beta-galaktosid transacetylasi).

a) Induktivní operonový systém

Induktivní operonový systém je typický pro regulaci transkripce genů kódujících enzymy katabolických reakcí.

Regulační gen je transkribován konstitučně (trvale). Jeho produkt, represor, se váže na operátor příslušného operonu. Operátor je úsek DNA, který je součástí promotoru strukturních genů. Navázání represoru na operátor brání navázání RNA-polymerasy na promotor a zahájení transkripce strukturních genů. Buňka za těchto podmínek produkuje jen asi 1 % maximálního možného množství proteinu (enzymu) kódovaného strukturními geny.

Pokud je v prostředí látka, kterou mohou tyto enzymy metabolizovat, účinkuje tato látka jako induktor. Induktory mění alosterickou konfiguraci represoru a tím znemožňují jeho navázání na operátor. RNA-polymerasa se může navázat na uvolněný promotor a zahájit transkripci strukturních genů. V případě lac operonu je induktorem laktosa. Pokud je laktosa přítomna, váže se na receptor lac operonu a bakterie vytváří enzymy, které umožňují využití laktosy jako zdroje energie. Po vyčerpání zdrojů laktosy se uvolní i laktosa z vazby na represor.

Volný (aktivní) represor se váže na operon a transkripce genů lac operonu je potlačena.

b) Represivní operonový systém

Represivní operonový systém je typický pro geny kódující enzymy anabolických reakcí. Regulační gen v tomto systému produkuje inaktivní represor, tzn. že represor nemá schopnost vazby na operátor. Represor je aktivován navázáním korepresoru. Korepresorem je zpravidla produkt metabolického řetězce, jehož syntézu katalyzují enzymy kódované geny operonu. Modelem represivního operonu je trp operon, kódující enzymy pro syntézu aminokyseliny tryptofanu.

Trp operon *E. coli* zahrnuje 6 strukturních genů (trpL, trpE, trpD, trpC, trpB, trpA), jejichž produkty katalyzují metabolické kroky od kyseliny chorismové po tryptofan. Má-li bakterie dostatek tryptofanu pro syntézu proteinů, je transkripce trp operonu blokována vazbou komplexu represor + represor (tryptofan) na operátor. Po vyčerpání zásob tryptofanu

v cytoplasmě je tryptofan navázaný na represor uvolněn. Tak je represor inaktivován, neváže se na operátor a RNA-polymerasa zahájí transkripci strukturních genů trp operonu.

Represe katabolity

Při studiu lac operonu Jacob a Monod zjistili, že laktosa neindukuje transkripci lac operonu v přítomnosti glukosy. Glukosa zabraňovala indukci produkce i dalších enzymů, podílejících se na metabolismu jiných cukrů. Tento fenomén je nazýván represe katabolity či efekt glukosy.

V případě trp operonu existuje druhá úroveň regulace syntézy enzymů, která je nezávislá na represii nebo derepresi operonu a která souvisí s přítomností nukleotidové sekvence v oblasti trpL (determinuje vedoucí sekvenci polypeptidu). Jev byl podrobně studován a vysvětlen jako atenuace (zeslabení) a úsek DNA v trpL, který kontroluje

tento jev, byl nazván atenuátor.

REGULACE TRANSLACE

U prokaryot se transkripcí vytváří multigenní mRNA, která kóduje více proteinů (enzymů) zpravidla jednoho metabolického řetězce. Podrobné studie prokázaly, že ačkoliv jsou tyto geny exprimovány současně, jako součást jednoho operonu, dochází v průběhu translace k vytvoření různého množství jednotlivých proteinů (enzymů).

To je umožněno následujícími mechanismy:

a) Nestejnosměrná účinnost iniciace translace různých genů operonu, různá rychlost pohybu ribosomů v mezigenových oblastech mRNA a vytváření vlásenek mRNA, které ovlivňují rychlost posunu ribosomů po mRNA a různá rychlost degradace mRNA.

b) Posttranslační regulační mechanismy

Kromě popsané regulace transkripce a translace jsou u prokaryot popsány regulace na úrovni aktivity enzymů. Dostatečné množství konečného produktu určité metabolické dráhy může inhibovat aktivitu prvního enzymu této dráhy. Tento mechanismus je nazýván zpětnovazebná inhibice nebo inhibice enzymů konečnými produkty. Enzymy schopné této reakce mají kromě vazebného místa pro substrát ještě vazebné místo (vazebná místa) pro konečný produkt metabolického řetězce.

Po navázání konečného produktu se změní alosterická konfigurace molekuly enzymu a tím redukuje jeho afinita k substrátu. Tyto proteiny nazýváme alosterické proteiny.

Odkazy

Související články

- Prokaryota
- Transkripce
- Transkripční faktory
- Translace

Zdroj

- ŠTEFÁNEK, Jiří. *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* [online]. [cit. 2009]. <<https://www.stefajir.cz/>>.