

Academie toegepaste biowetenschappen en chemie

Life science



3. Regulatie van genexpressie

Agenda

Hoofdstuk	Onderwerp	Planning
21	Viruses	Week 1
15	From Gene to Protein	Week 2
16	Regulation of Gene Expression	Week 3
18	How evolution works	Week 4
19	Microevolution	Week 5
18	Species and speciation	Week 6
	Uitloop	Week 7

16.1 Regulation of Gene Expression

16.2 Prokaryotic Gene Regulation

16.3 Eukaryotic Epigenetic Gene Regulation

16.4 Eukaryotic Transcription Gene Regulation

16.5 Eukaryotic Post-transcriptional Gene Regulation

16.6 Eukaryotic Translational and Post-translational Gene Regulation

16.7 Cancer and Gene Regulation

Vandaag

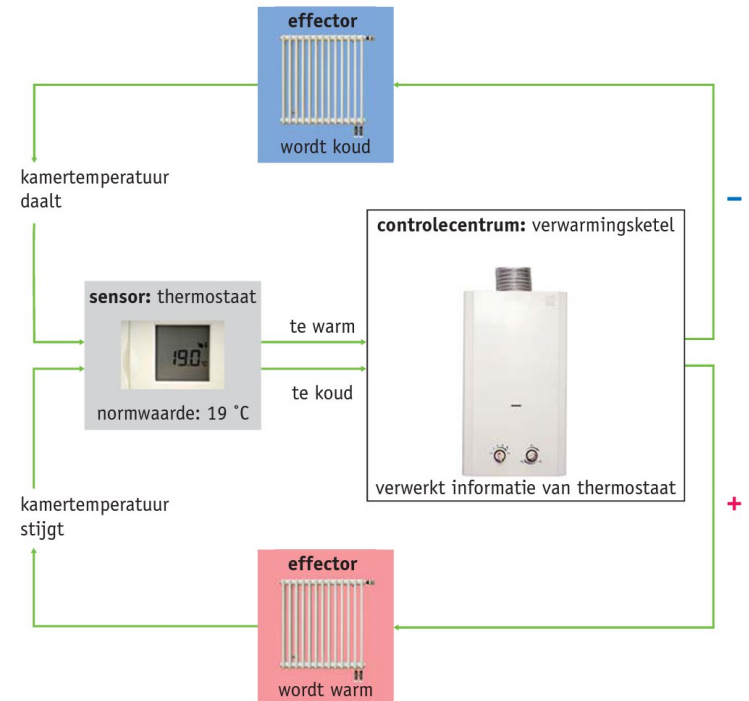
- Hoe reguleren prokaryoten hun genexpressie?
 - Operon model
 - Trp operon
 - Lac operon
- Hoe reguleren eukaryoten hun genexpressie?

Bacteriën veranderen hun genexpressie bij een veranderende omgeving.

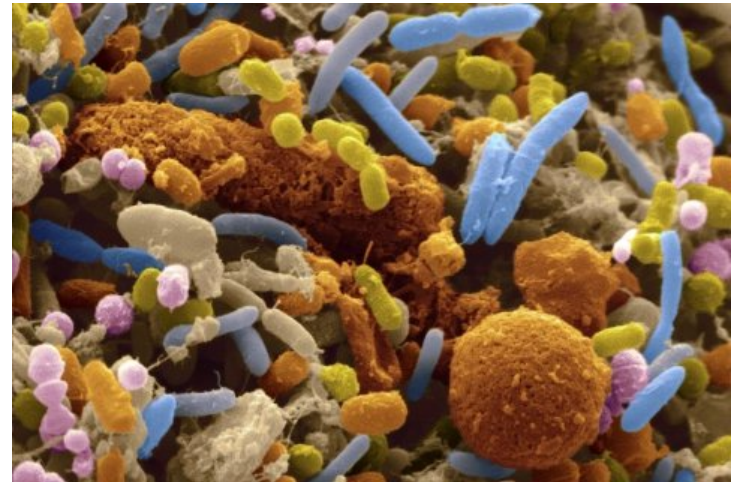
Bacteriën produceren alleen de eiwitten die nuttig zijn op dat moment.

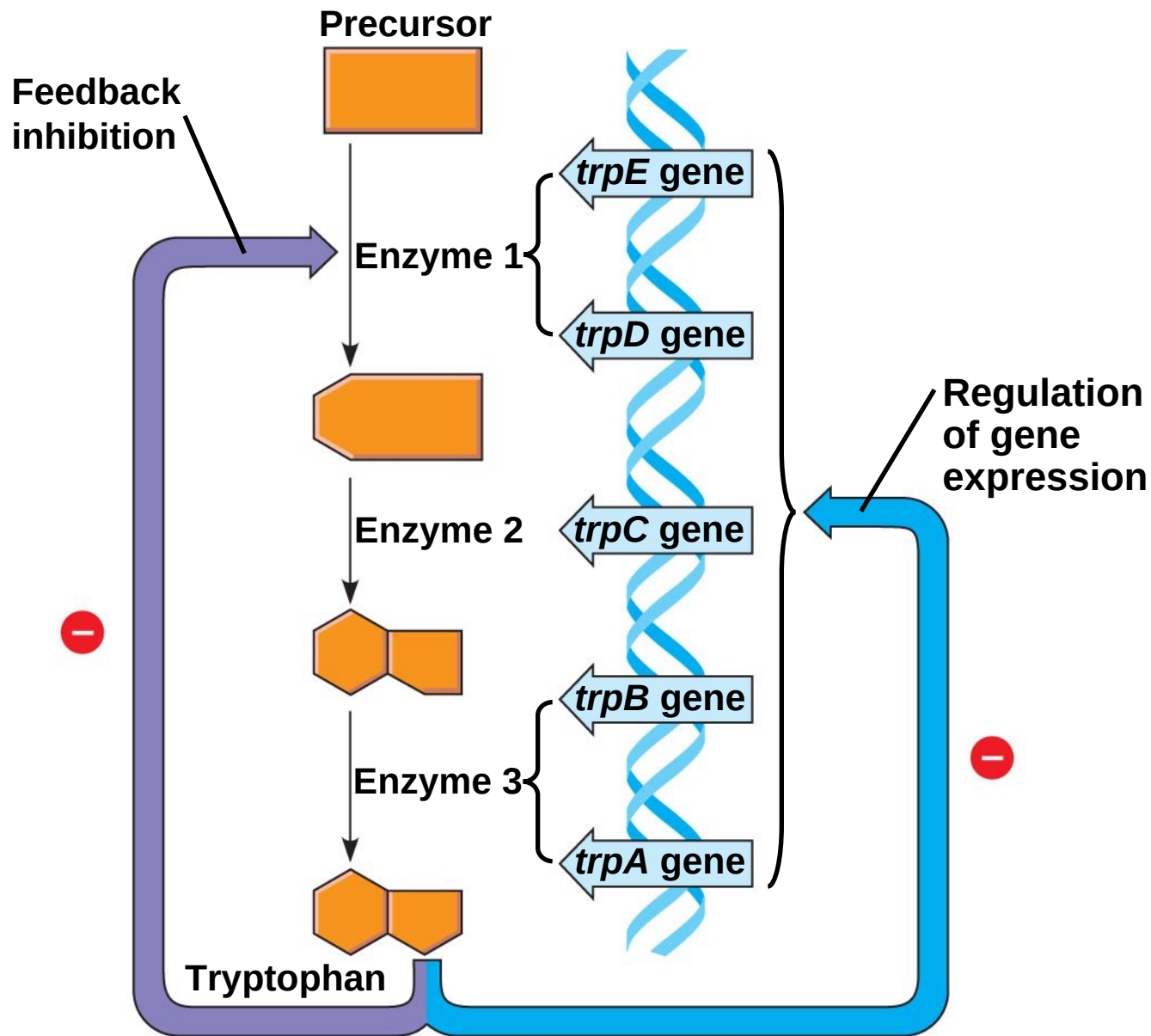
Via **feedback inhibition** (negatieve terugkoppeling)

Via het **Operon model**



Een voorbeeld





(a) Regulation of enzyme activity

(b) Regulation of enzyme production

Operons: Het basale concept

Een cluster van aan elkaar gerelateerde genen kunnen aan of uit gezet worden door een enkele “switch”

Deze “switch” is vaak een sequentie in de DNA gelegen in de promotor, genaamd de **operator**

Een **operon** is het hele stuk DNA, met daarin de operator, de promotor en de genen.



trp Operon

1. Tryptofaan is een

- A. Aminozuur
- B. Eiwit
- C. Suiker
- D. Nucleïnezuur

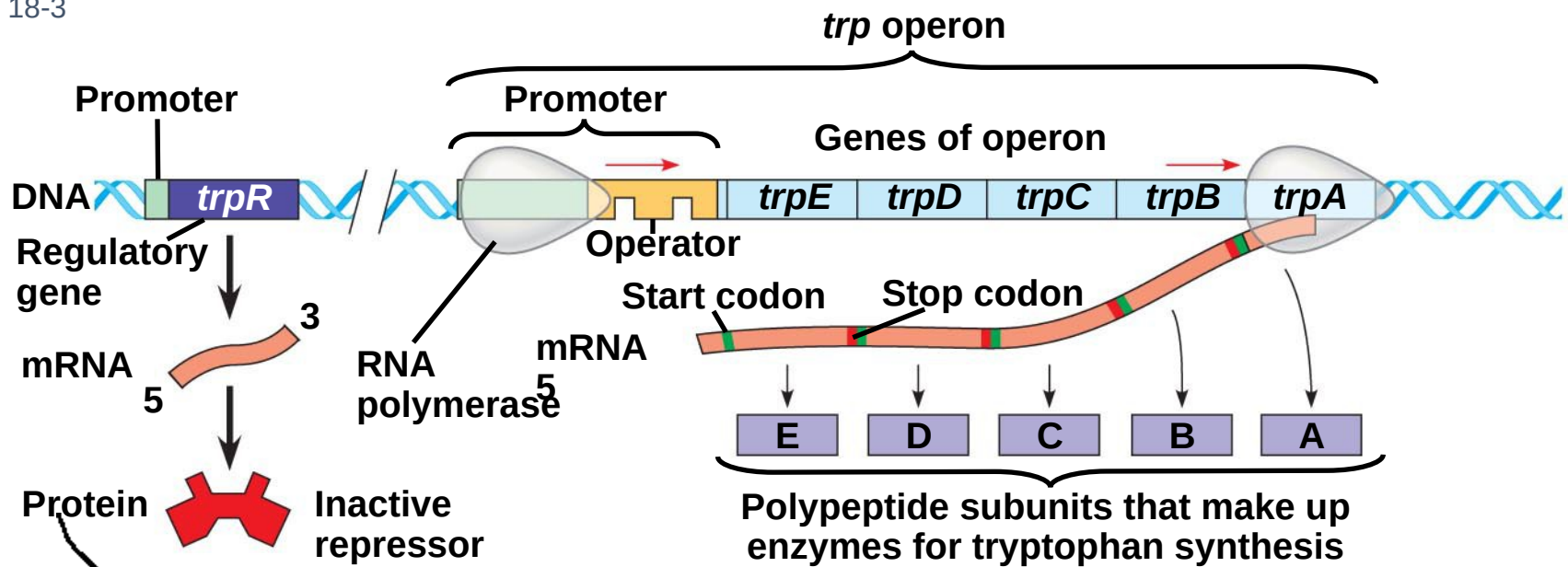
2. Als er tryptofaan in de omgeving van een prokaryoot aanwezig is dan is de repressor voor het *trp* operon....

- A. Actief
- B. Inactief

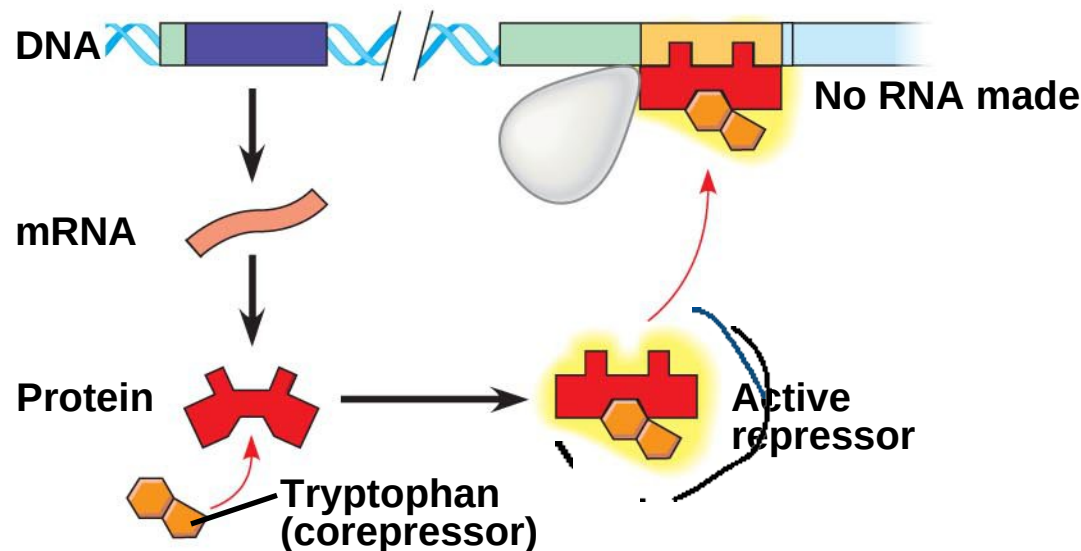
3. Als tryptofaan in de omgeving van een prokaryoot aanwezig is, dan is het *trp* operon....

- A. Actief
- B. Inactief

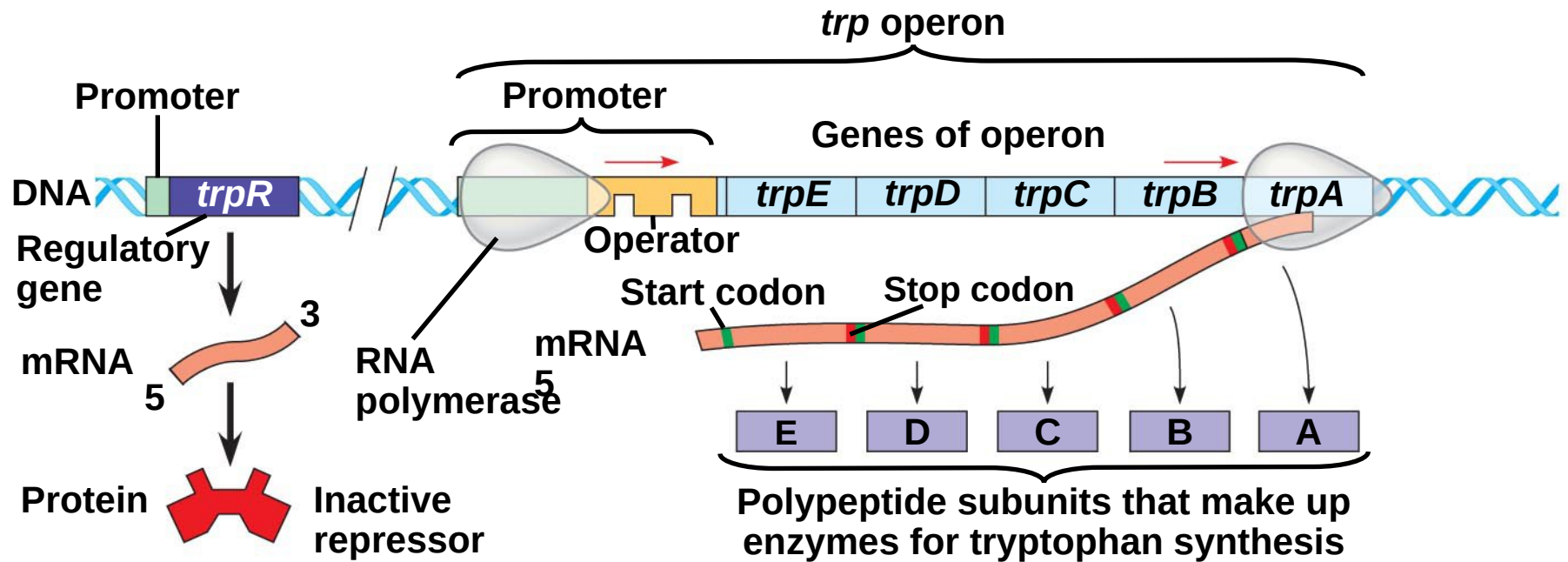
Fig. 18-3



(a) Tryptophan absent, repressor inactive, operon on

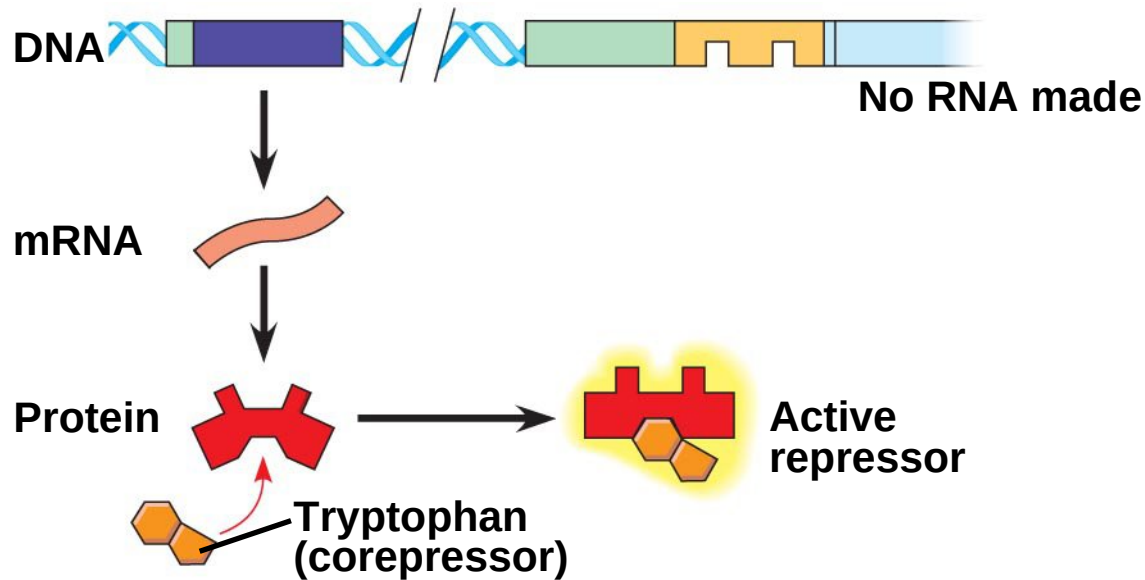


(b) Tryptophan present, repressor active, operon off



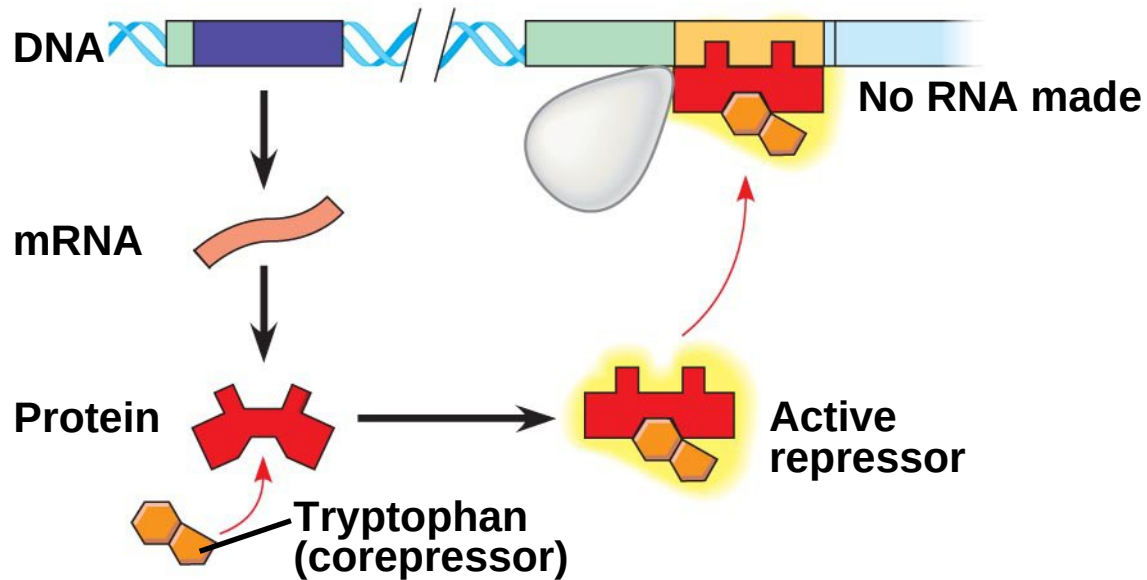
(a) Tryptophan absent, repressor inactive, operon on

Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.



(b) Tryptophan present, repressor active, operon off

Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.



(b) Tryptophan present, repressor active, operon off

Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

Het operon kan uit/aan gezet worden met een **repressor** (remmend eiwit)

Blokeert RNA polymerase

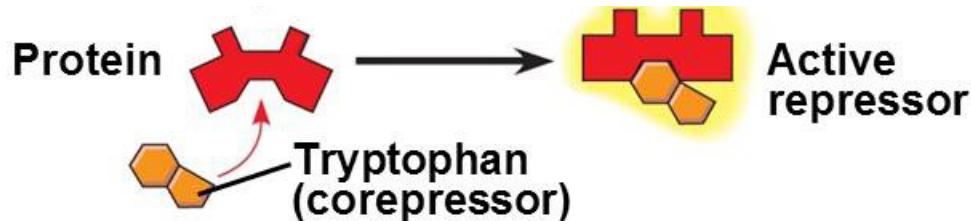
Repressor wordt door een ander gen geproduceerd.

De repressor kan geactiveerd worden door een **corepressor**.

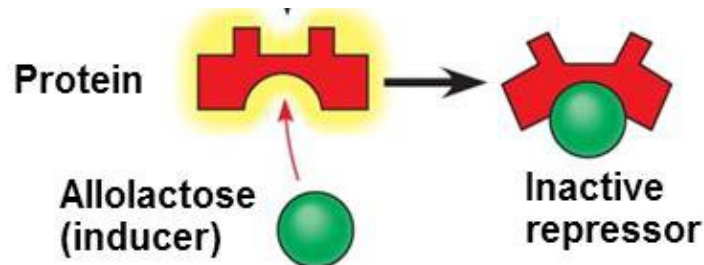
Repressible and Inducible Operons: Two Types of Negative Gene Regulation

Twee soorten van negatieve genregulatie

Een onderdrukbaar (repressible) operon staat meestal aan tot binding met een repressor.



Een induceerbaar operon (inducible) operon staat meestal uit. Binding van een inductor zet het operon aan.



Het lac operon is een voorbeeld van een induceerbaar operon.

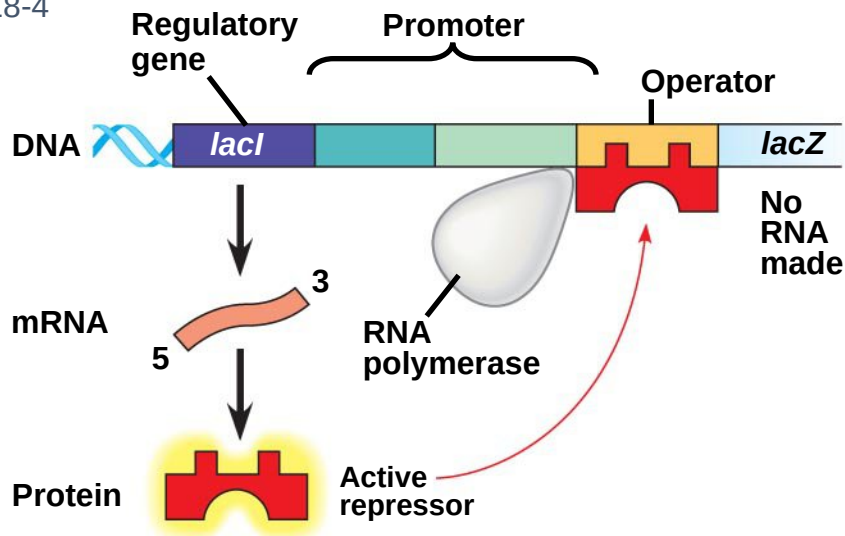
Is betrokken bij het metabolisme van lactose.

Normaal is de repressor actief en staat het lac operon standaard uit.

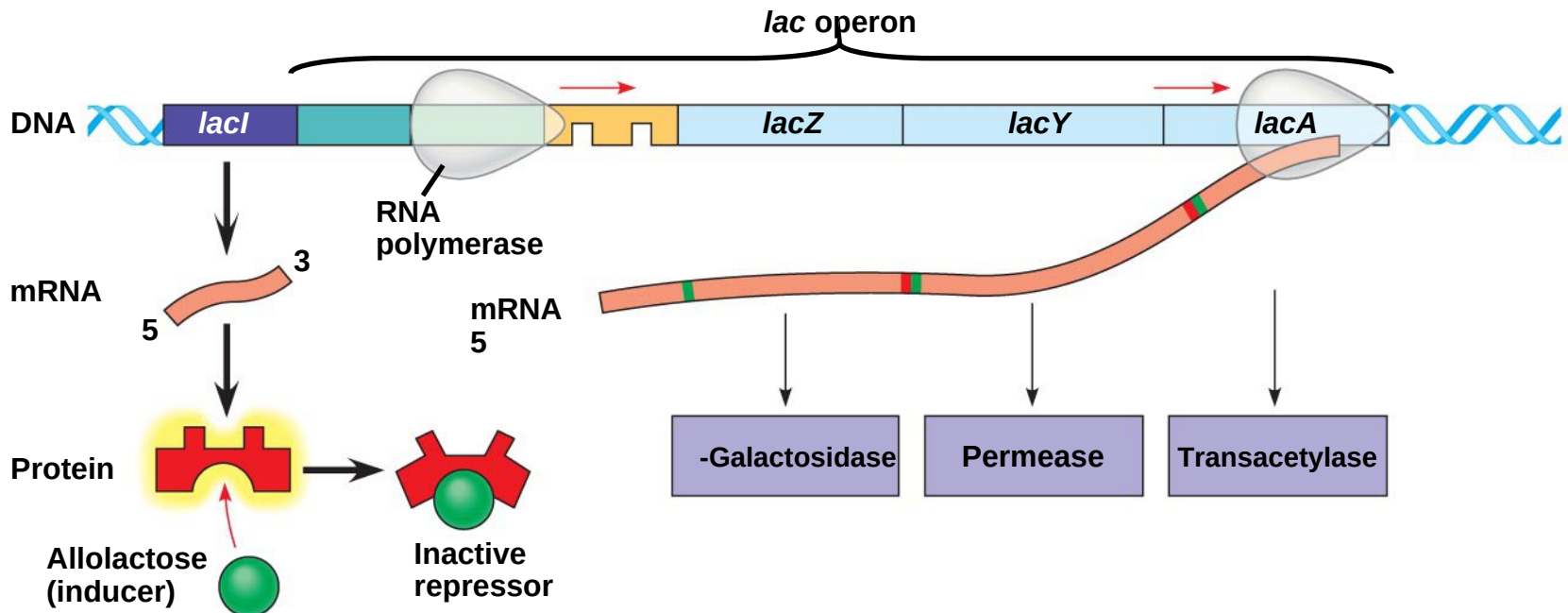
Een inductor inactieveert de repressor en activeert daardoor het lac operon.



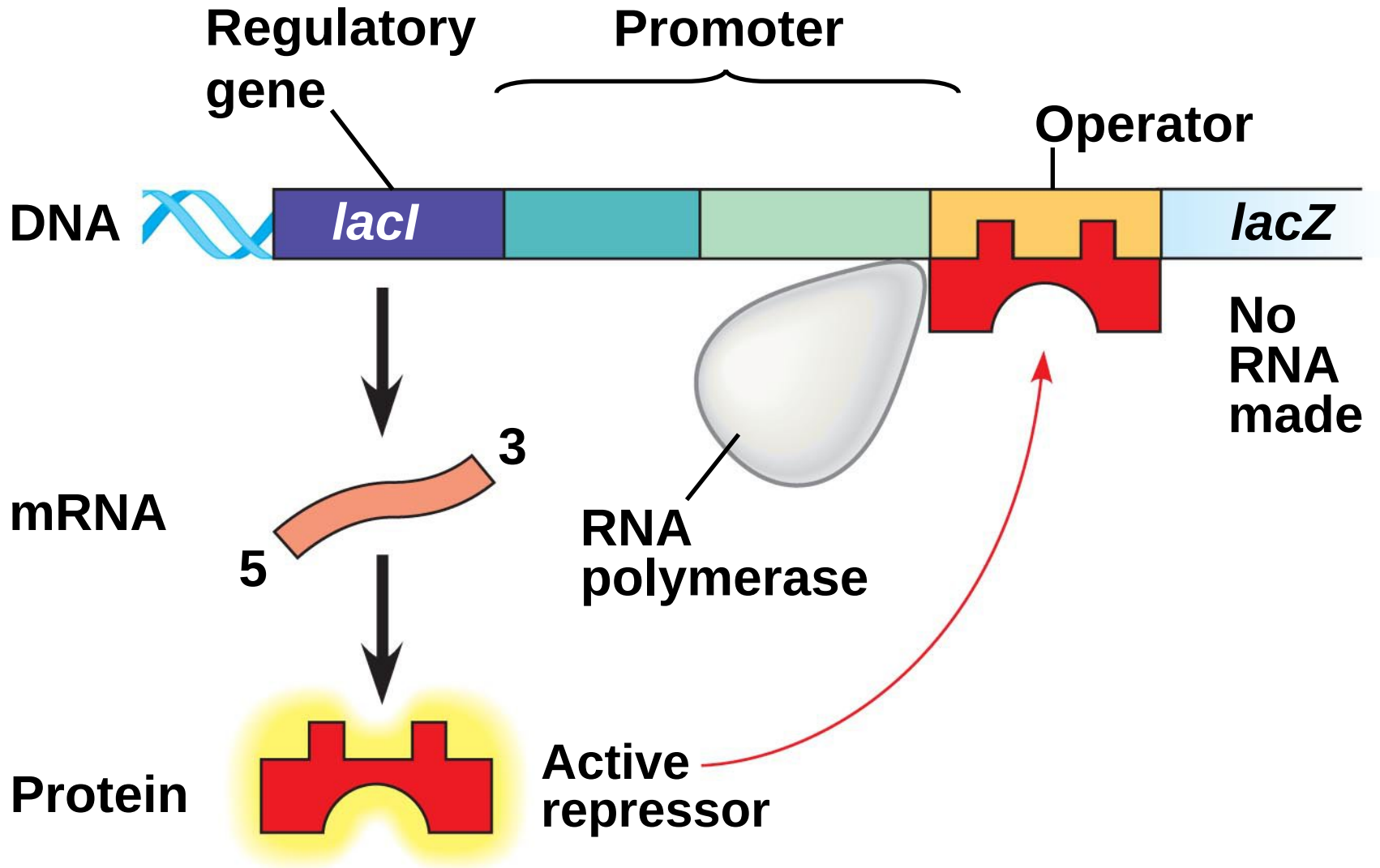
Fig. 18-4



(a) Lactose absent, repressor active, operon off

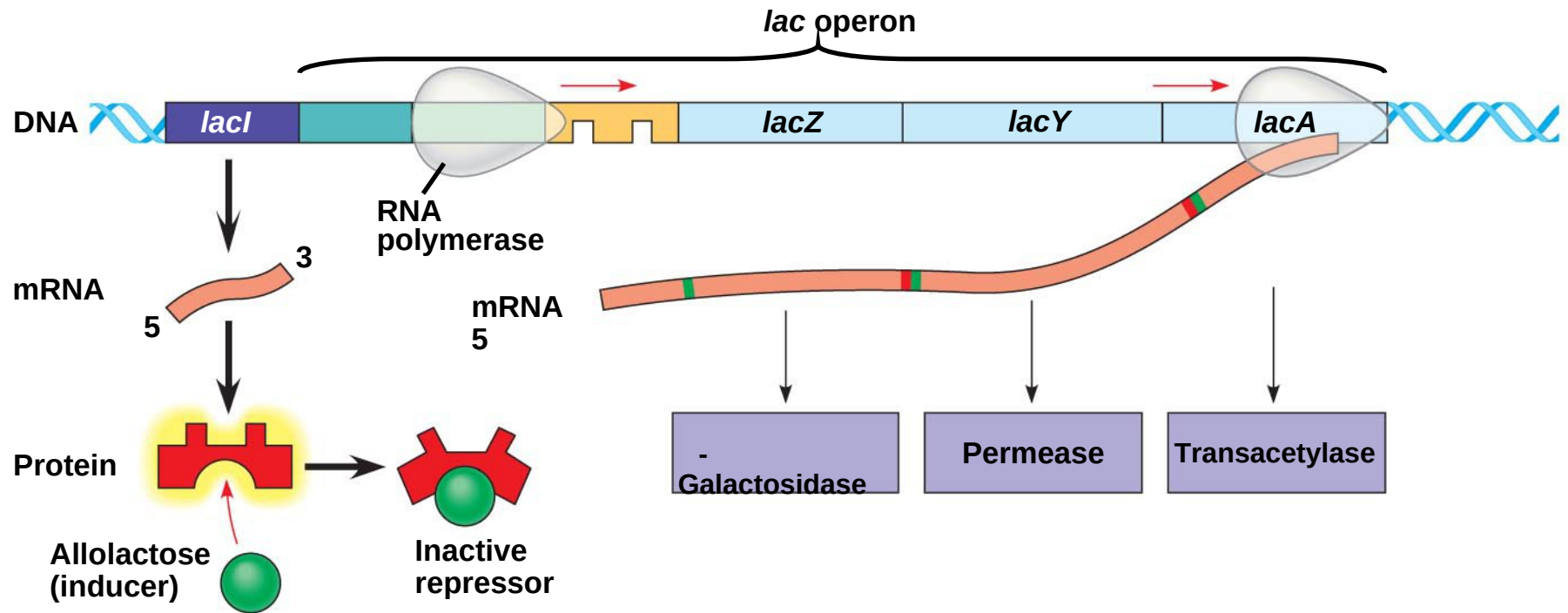


(b) Lactose present, repressor inactive, operon on



(a) Lactose absent, repressor active, operon off

Fig. 18-4b



(b) Lactose present, repressor inactive, operon on

Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

De regulatie van het trp en het lac operon zijn twee verschillende voorbeelden van negatieve controle van genen.

- Met behulp van een repressor

1. Tryptofaan is een..

- A. Aminozuur
- B. Eiwit
- C. Suiker
- D. Nucleotide

2. Als Tryptofaan aanwezig is in de omgeving van een prokaryoot, is het *trp* Operon...

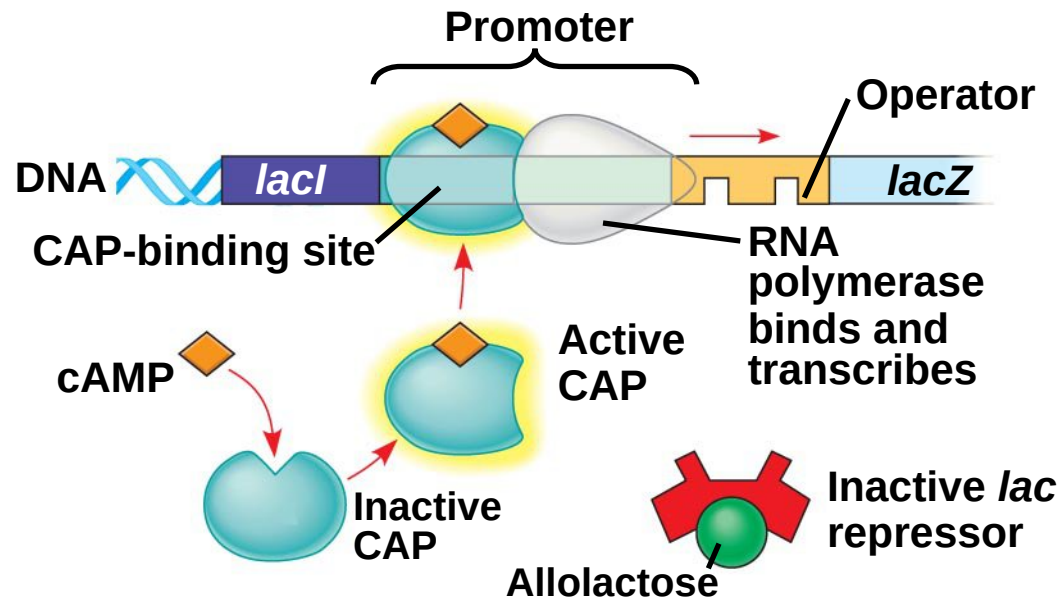
- A. Actief
- B. Inactief

3. Lactose is een...

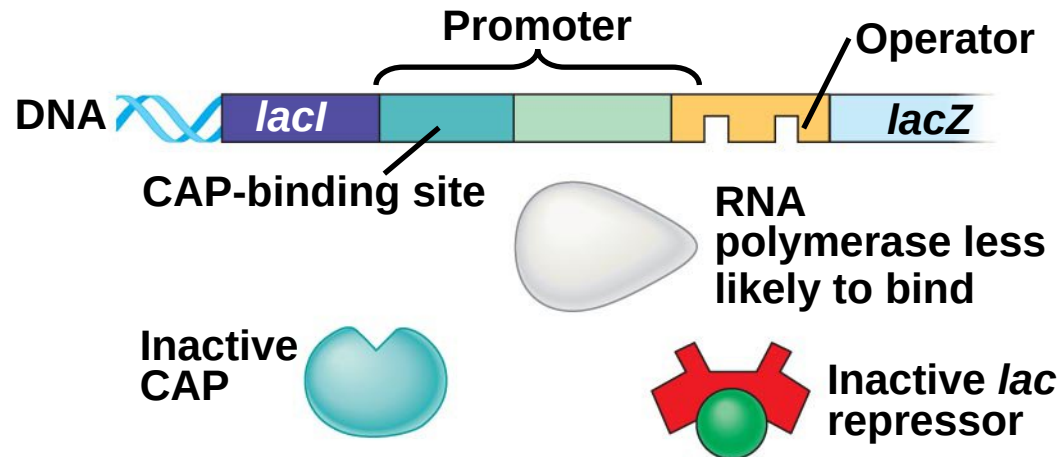
- A. Aminozuur
- B. Eiwit
- C. Suiker
- D. Nucleotide

4. Als lactose aanwezig is in de omgeving van een prokaryoot, is het *lac* operon...

- A. Actief
- B. Inactief

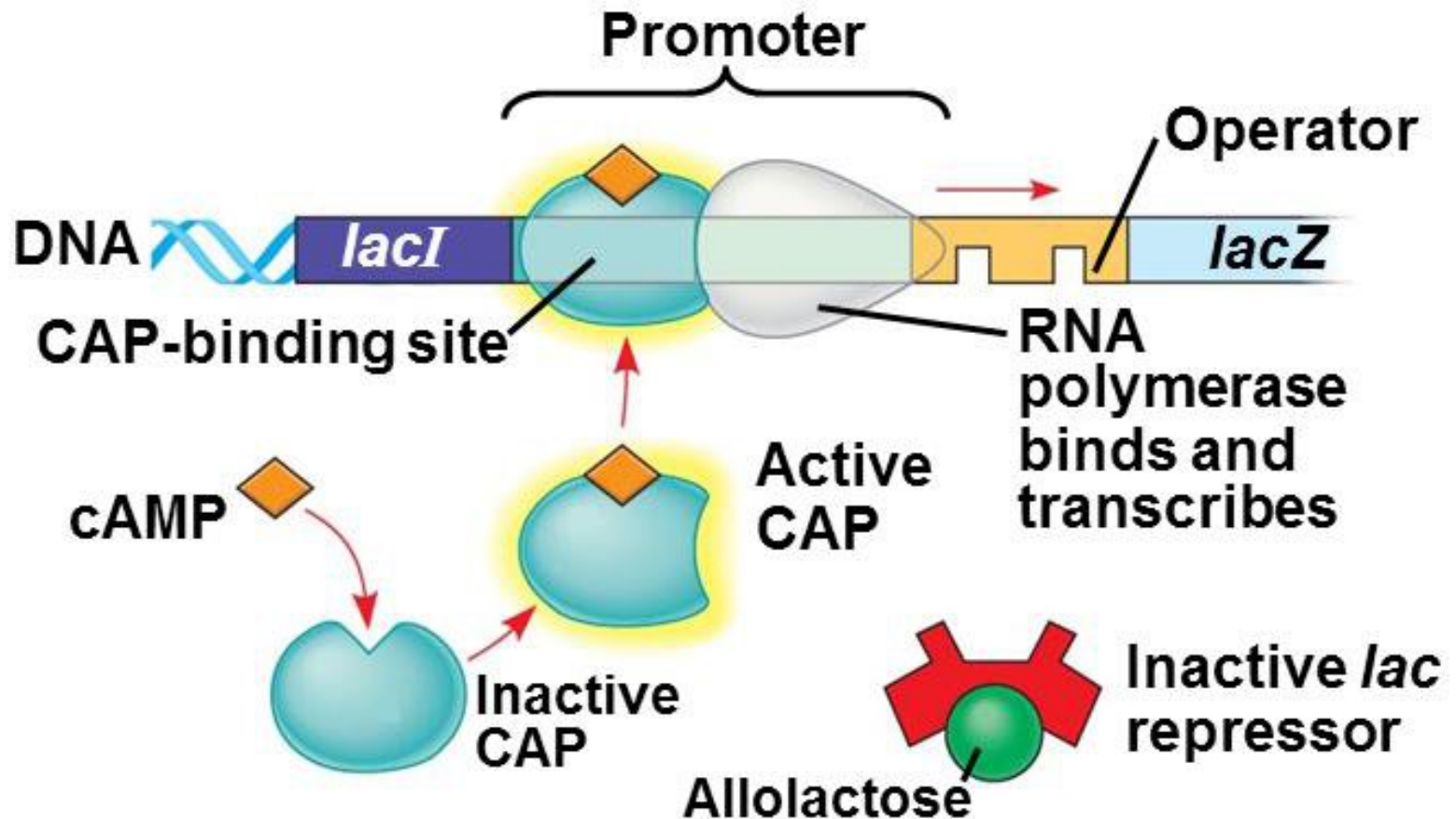


(a) Lactose present, glucose scarce (cAMP level high): abundant *lac* mRNA synthesized



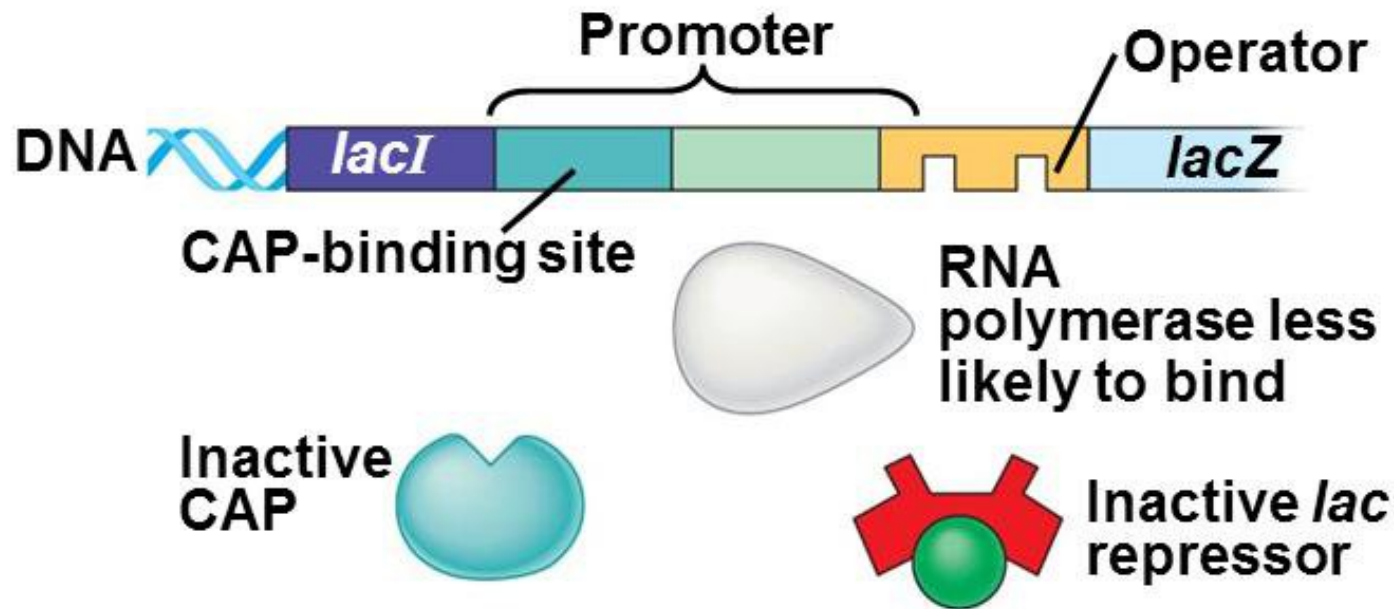
(b) Lactose present, glucose present (cAMP level low): little *lac* mRNA synthesized

Positieve genregulatie



(a) Lactose present, glucose scarce (cAMP level high): abundant *lac* mRNA synthesized

Positieve genregulatie



(b) Lactose present, glucose present (cAMP level low): little *lac* mRNA synthesized

Negatieve controle bij lac operon:



Positieve controle bij lac operon:



Positive Gene Regulation

Sommige operons staan onder controle van een activerend eiwit, een **activator**, bijvoorbeeld **catabolite activator protein** (CAP), (positieve controle van gen expressie)

Wanneer er weinig glucose is in de omgeving van een prokaryoot (favoriete voedsel), wordt CAP geactiveerd door binding met **cyclic AMP**

Geactiveerde CAP bind aan de promotor van het lac operon en verhoogt de affiniteit voor RNA polymerase.

Wanneer de concentratie glucose omhoog gaat,
verdwijnt cAMP en dus ook de activerende werking van
CAP

Activiteit van het lac operon gaat weer naar beneden.

Eukaryotische genexpressie kan op veel punten worden gereguleerd

Alle organismen moeten aan regulatie van genexpressie doen.

Multicellulaire organismen hebben het vooral nodig voor de specialisatie van cellen.

Differential Gene Expression

Bijna alle cellen in een organisme hebben hetzelfde genoom.

Verschillen tussen cellen komen voort uit verschillende genexpressies (**differential gene expression**)

Welke manieren van differentiële genexpressie ken je al?

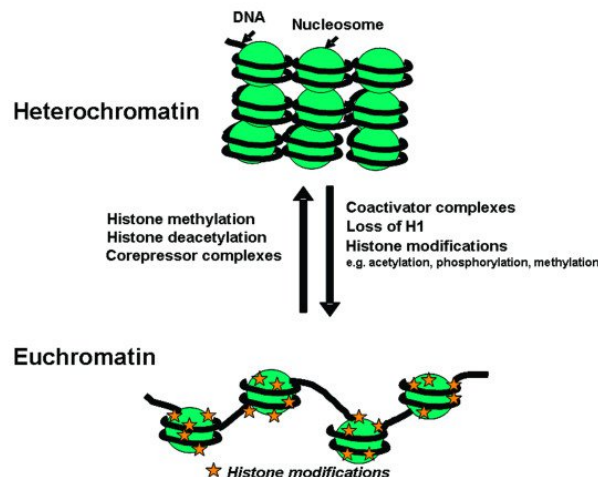
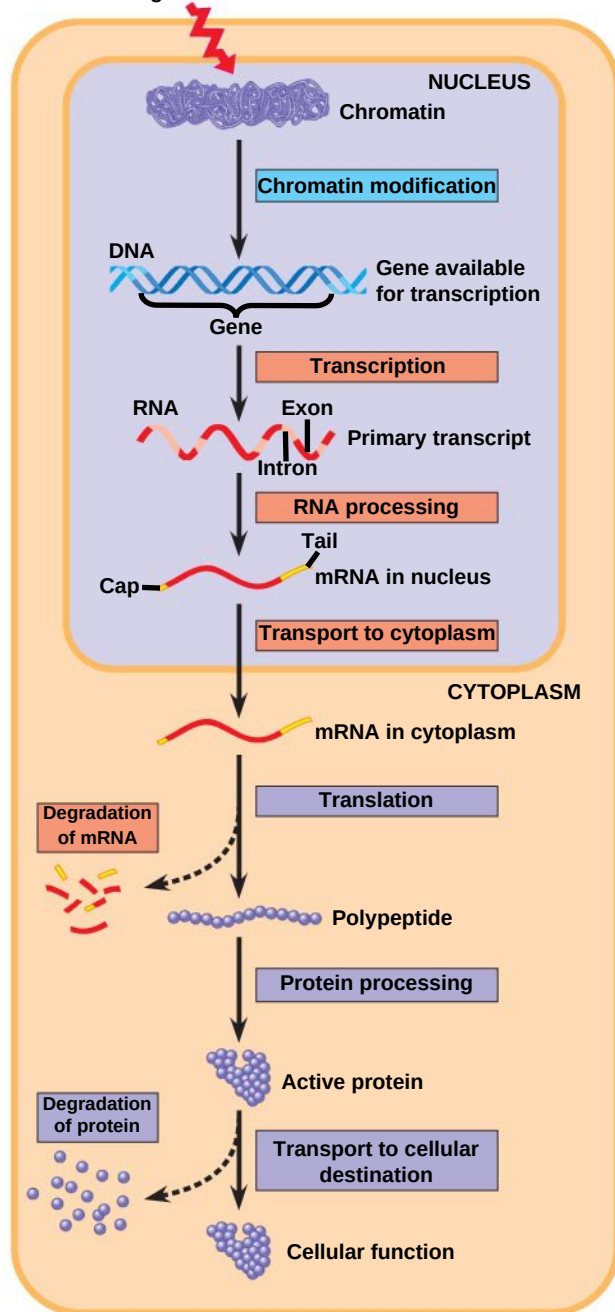


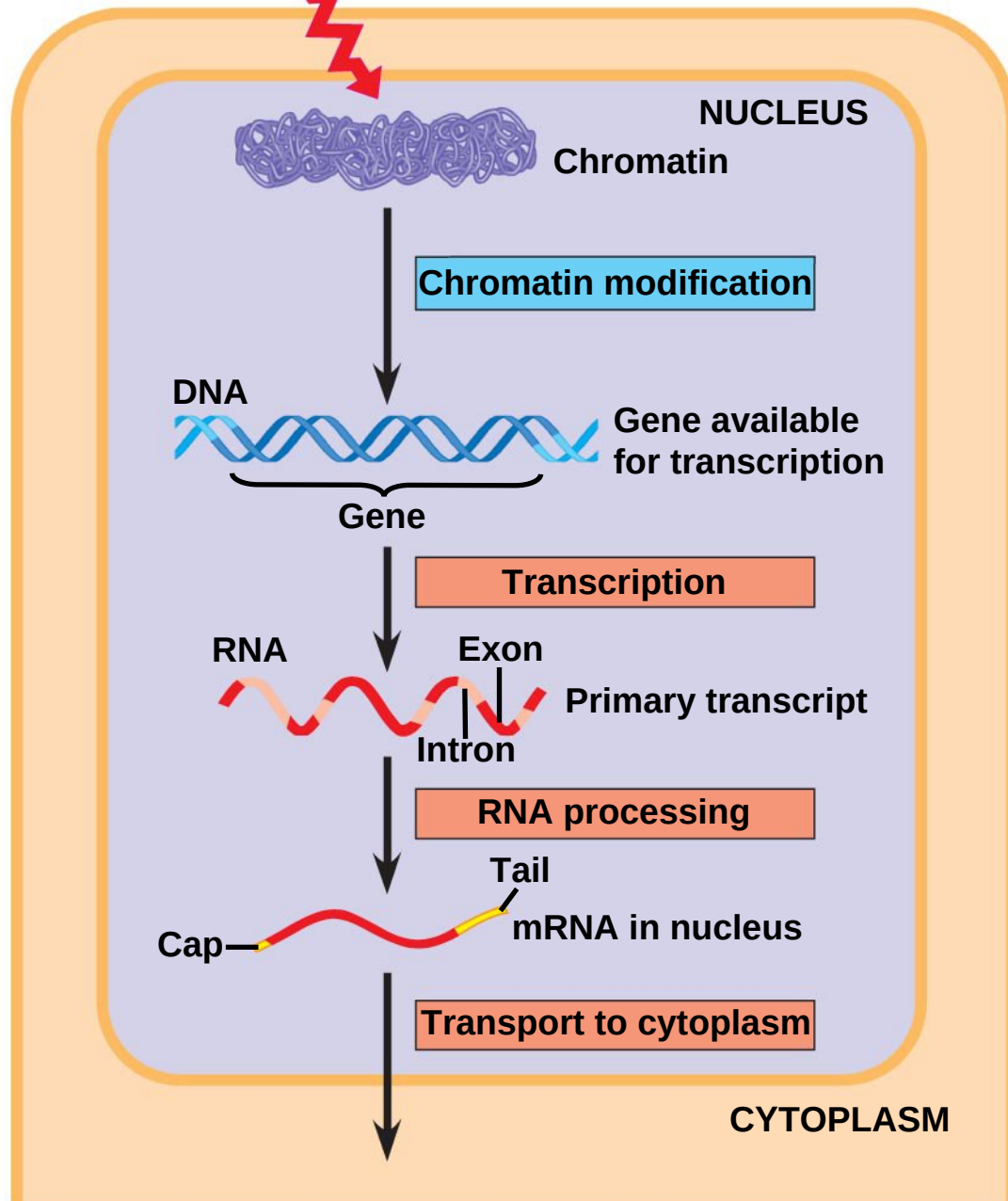
Fig. 18-6



- Chromatine structuur
- Transcriptie initiatie
- Post-transcriptionele regulatie

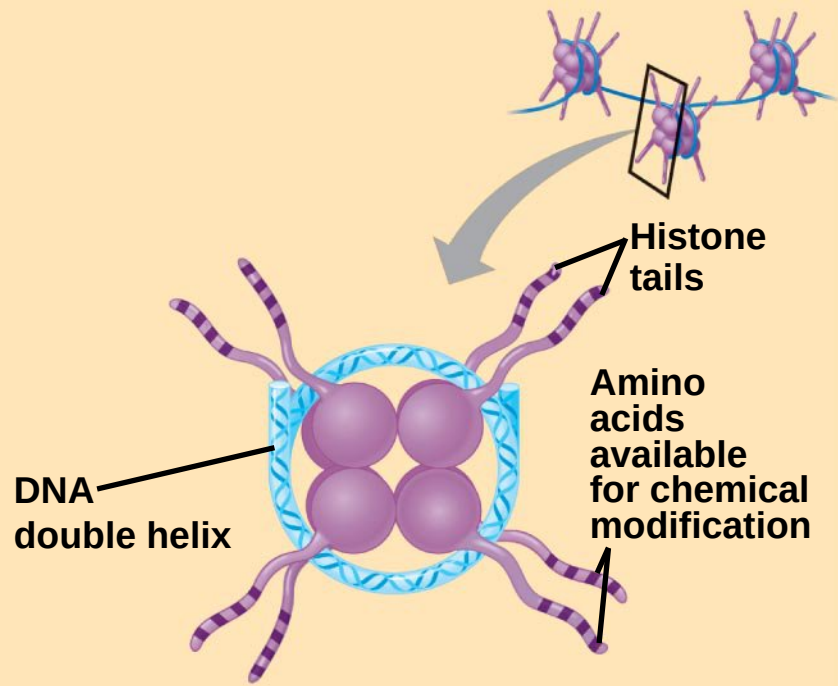
Fig. 18-6a

Signal

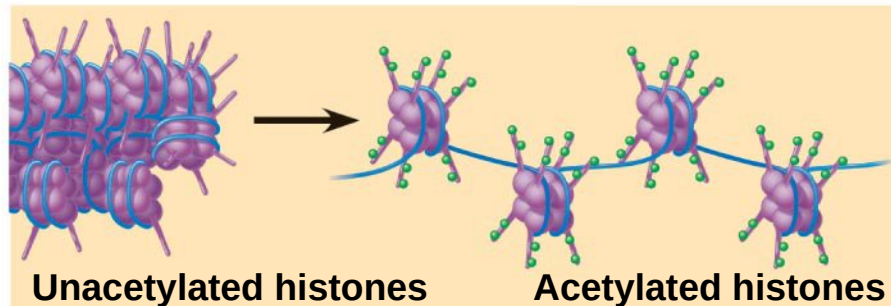


- Heterochromatine staat vaak voor een lage genexpressie
- Heterochromatine en euchromatine onder controle van histonmodificaties.

Fig. 18-7



(a) Histone tails protrude outward from a nucleosome

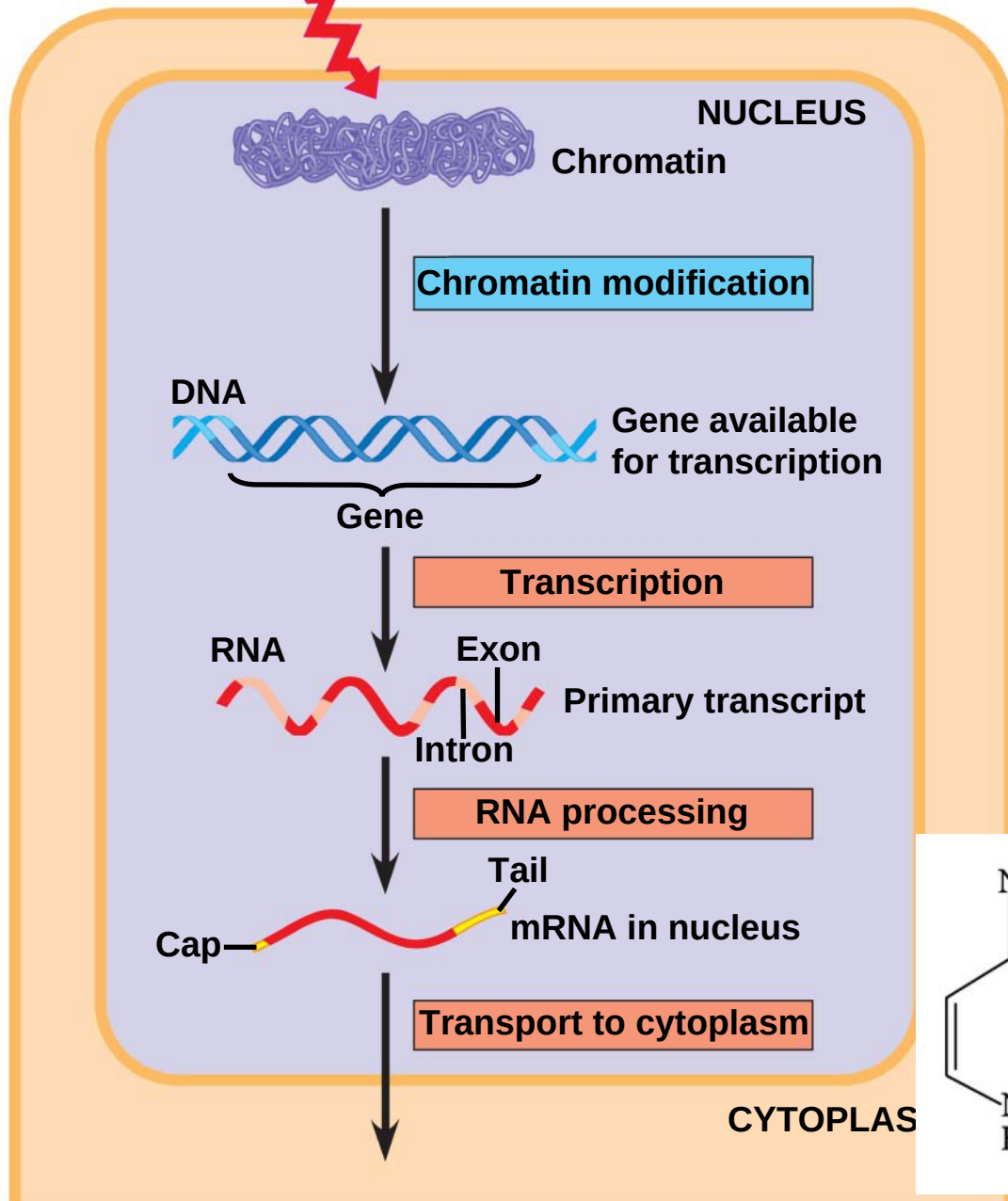


(b) Acetylation of histone tails promotes loose chromatin structure that permits transcription

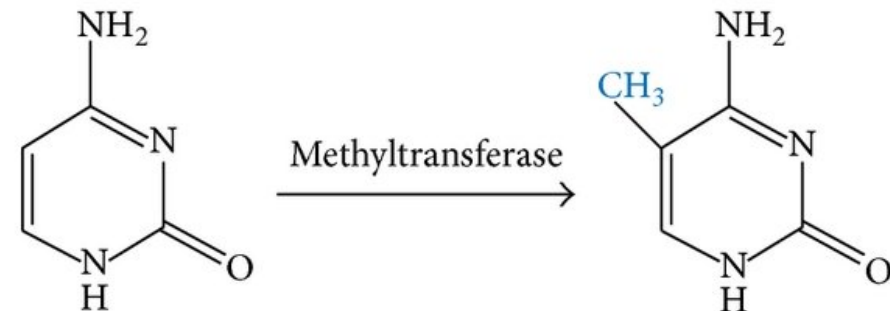
- **Acetylatie** van de histonstaarten is vaak verbonden aan euchromatine
 - Dus meer transcriptie en dus meer genexpressie.
- **Methylatie** is betrokken bij het krijgen van heterochromatine.
 - Dus minder transcriptie en dus minder genexpressie

Fig. 18-6a

Signal



- Cytosine methylation
- Verbinden van methylgroepen aan cytosines
- Lage genexpressie



OF APPLIED SCIENCES

Epigenetic Inheritance

Histonmodificaties en methylering van cytosines zijn niet terug te zien in de genetische code (ACTG)

Toch zijn ze in zekere zin over te erven.

Epigenetica (bovenop het genoom)

Organization of a Typical Eukaryotic Gene

Op het eukaryotische genoom liggen veel **controle elementen**, segmenten van niet-coderende DNA waaraan eiwitten kunnen binden.

Zijn belangrijk voor de genexpressie.

Fig. 18-8-1

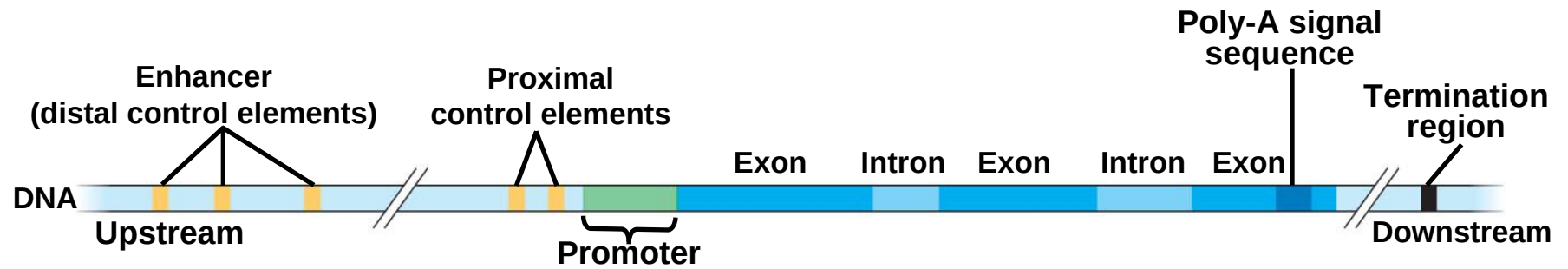


Fig. 18-8-2

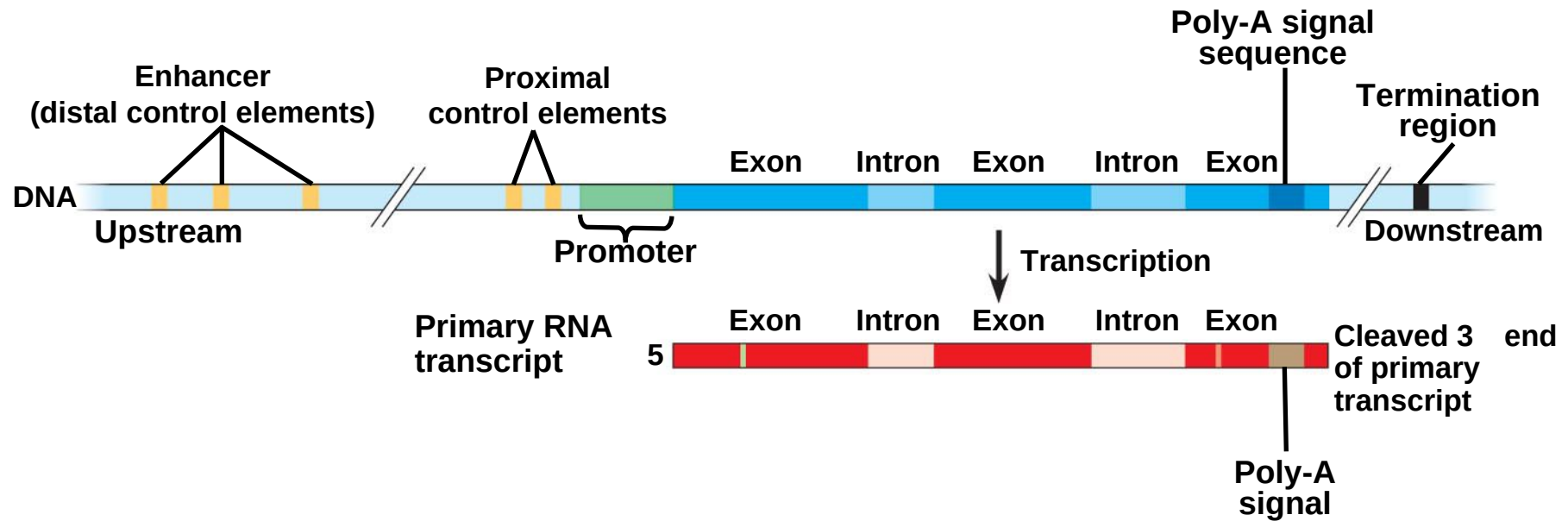
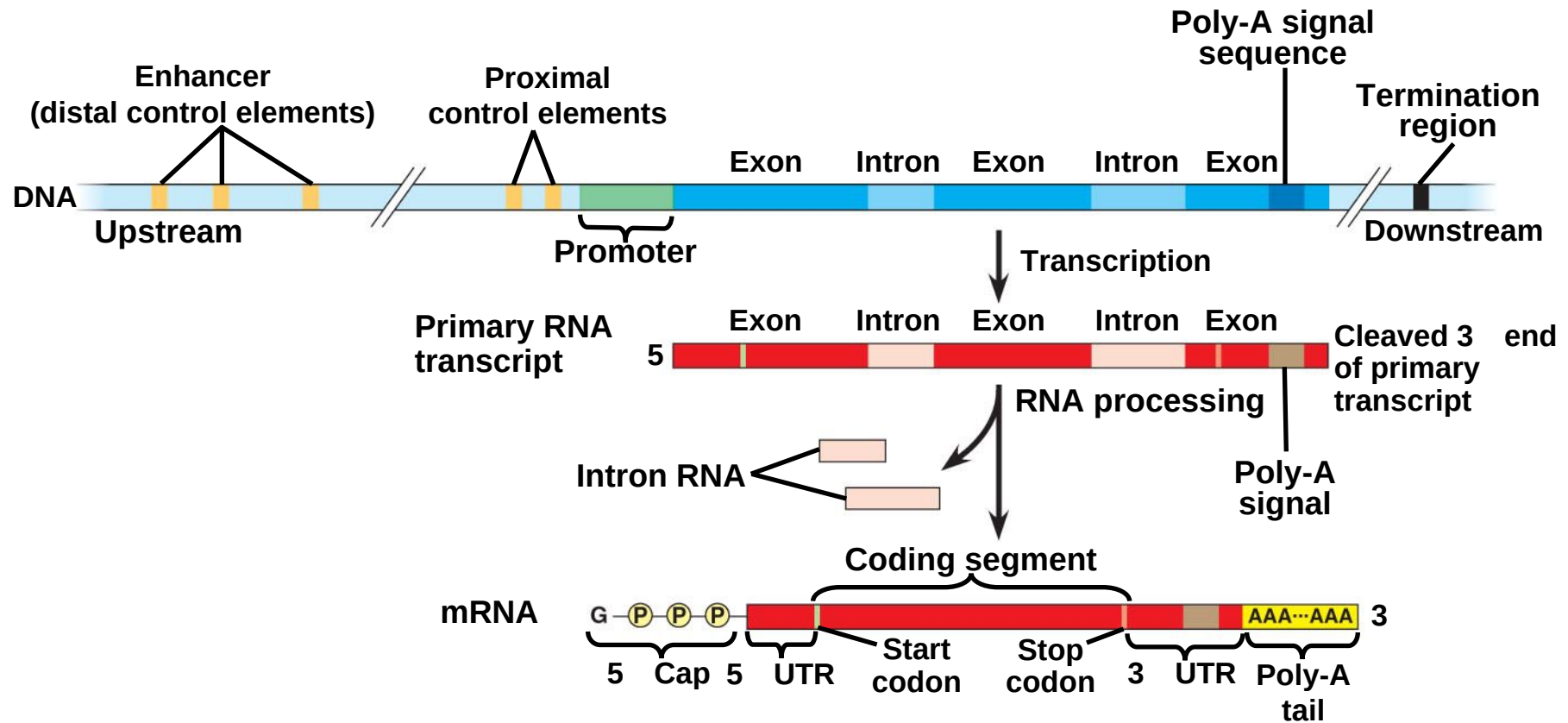
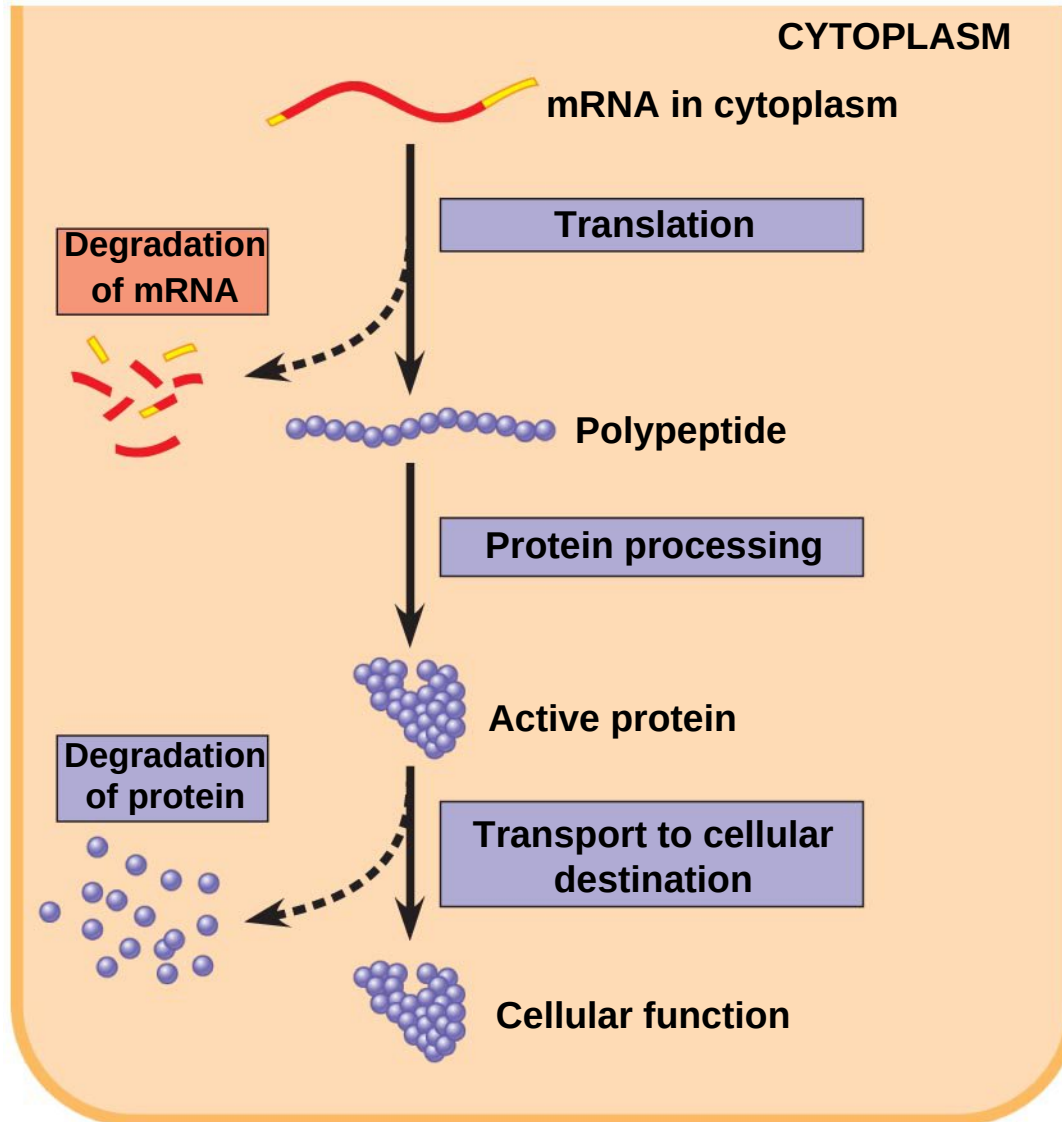


Fig. 18-8-3



Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

Fig. 18-6b



Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

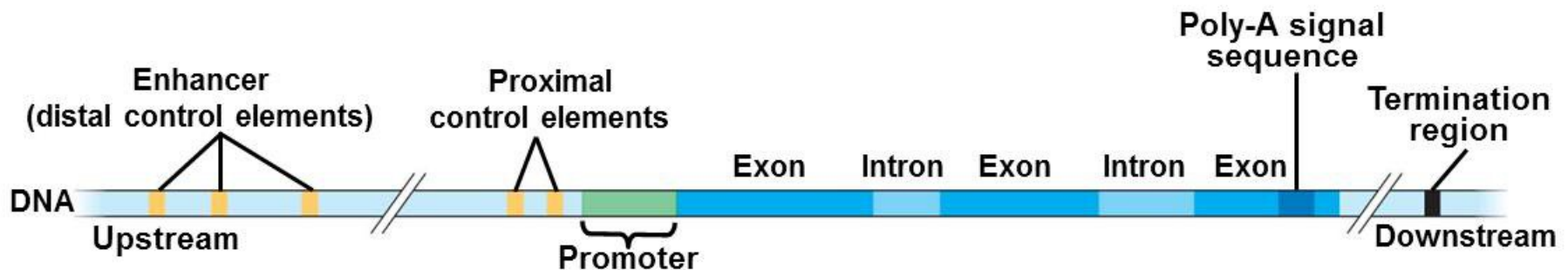
The Roles of Transcription Factors

Om de transcriptie te initiëren zijn **transcriptiefactoren** nodig.

[Transcriptiefactoren](#)

Proximale controle elementen en enhancers

Proximale control elements zitten dicht bij de promoter
Verweggelegen (distale) controle elementen, als groep genaamd **enhancers**, zijn verder weggelegen of zelf in een intron te vinden.



Een activator kan binden aan de enhancer (of proximale control element) en daarmee de transcriptie stimuleren.

Gebonden activators aan de enhancer zorgen er voor dat mediator eiwitten een interactie aangaan met de eiwitten op de promoter.

Fig. 18-9-1

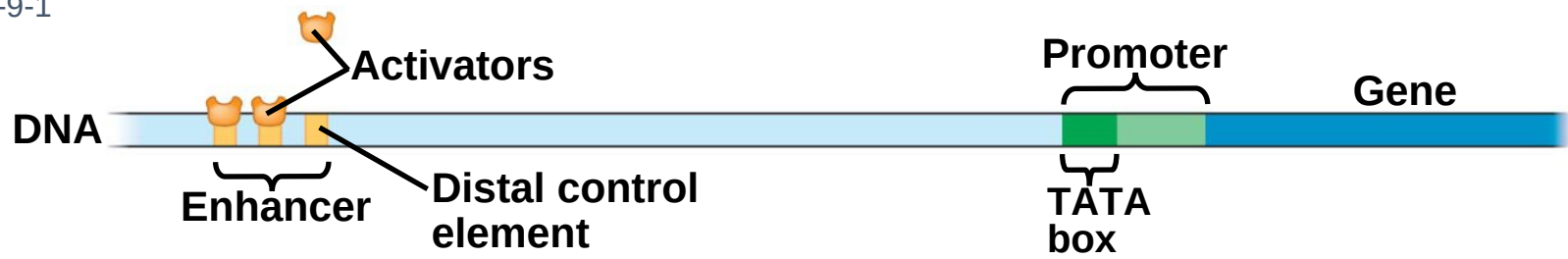


Fig. 18-9-2

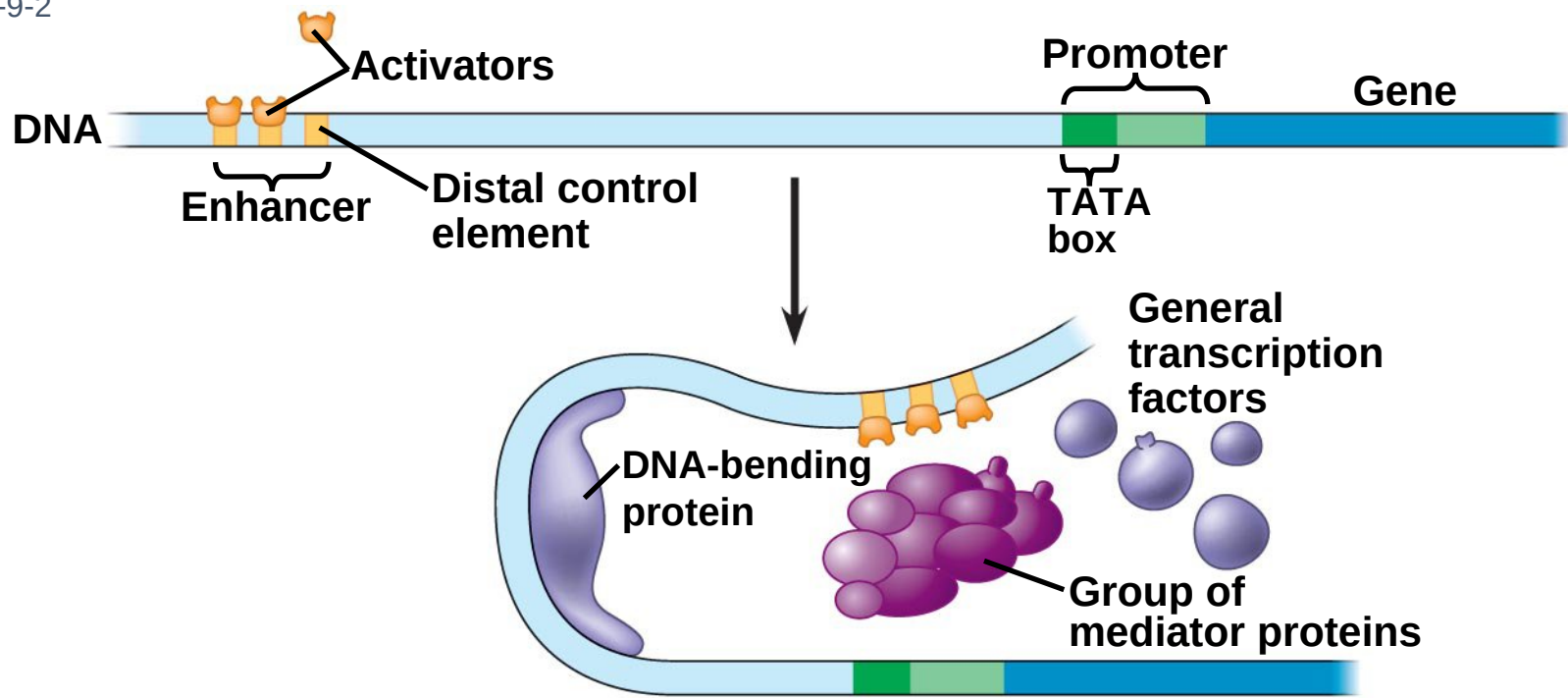
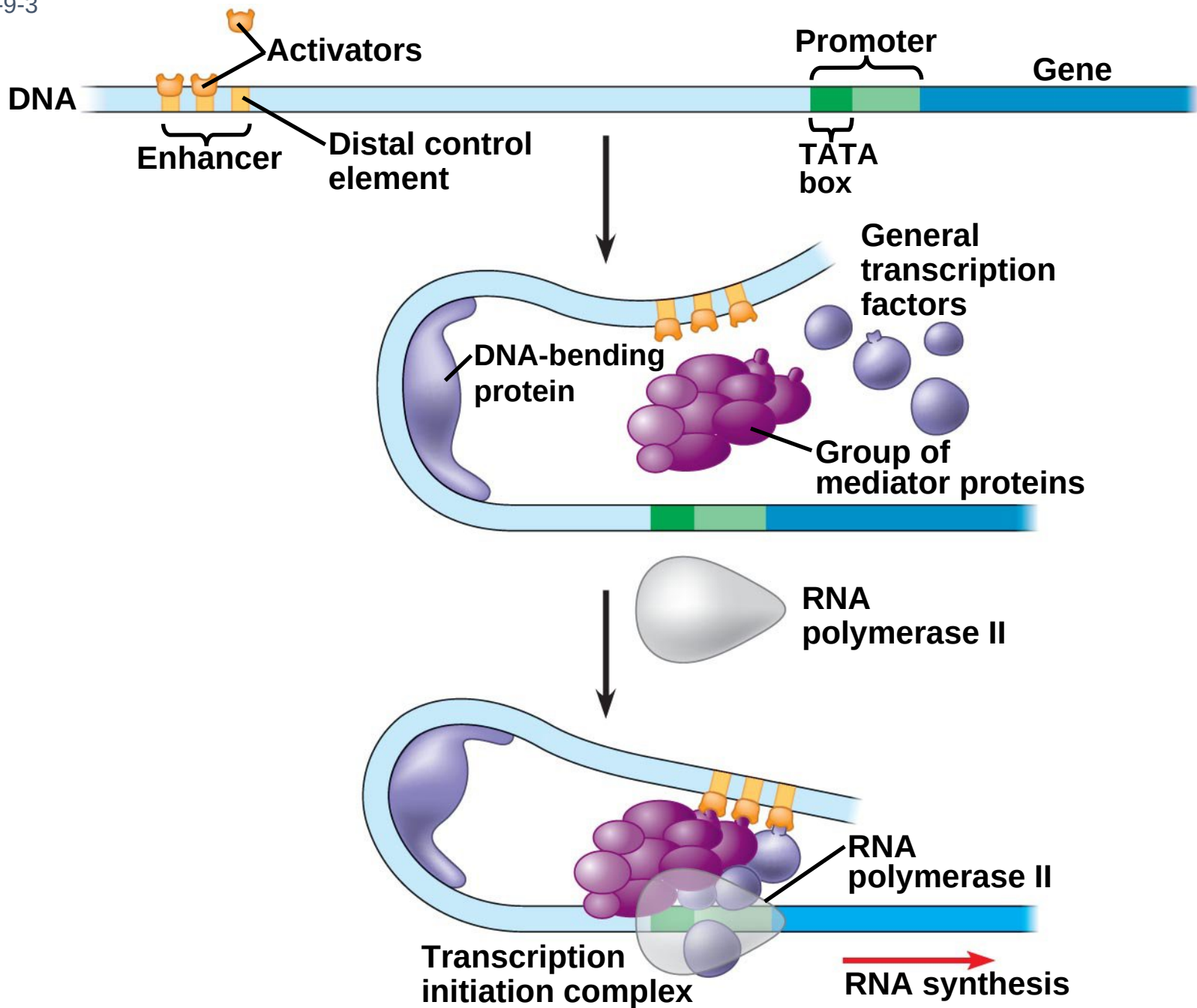


Fig. 18-9-3



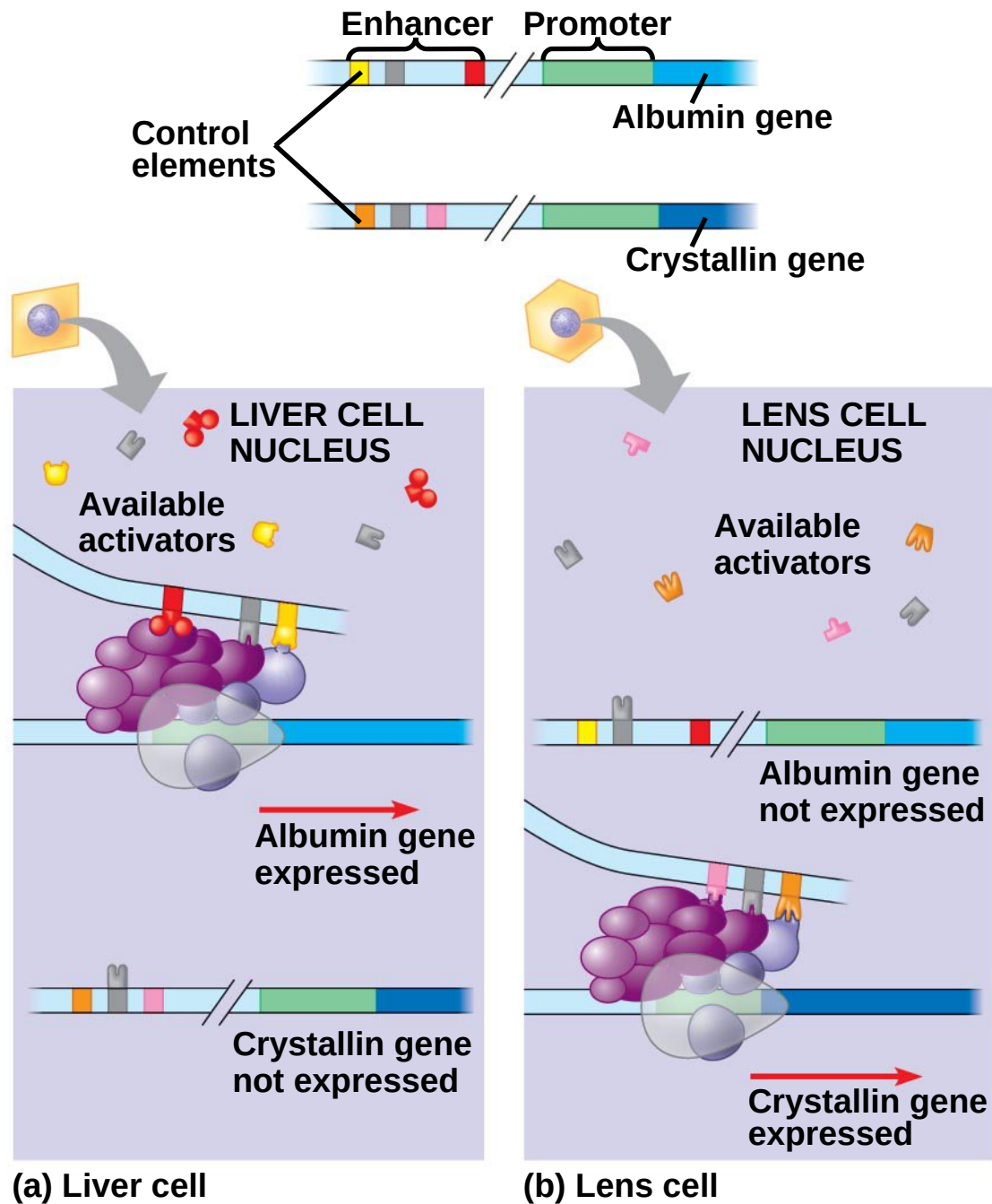
Sommige transcriptie factoren kunnen ook een inhiberende functie hebben.

Sommige activators/repressors hebben een indirecte invloed door de chromatine structuur te beïnvloeden.

Combinatorial Control of Gene Activation

- A particular combination of control elements can activate transcription only when the appropriate activator proteins are present

Fig. 18-10



(a) Liver cell

(b) Lens cell

Coordinately Controlled Genes in Eukaryotes

Bij eukaryoten kunnen groepen genen die samen geactiveerd worden op verschillende chromosomen liggen.

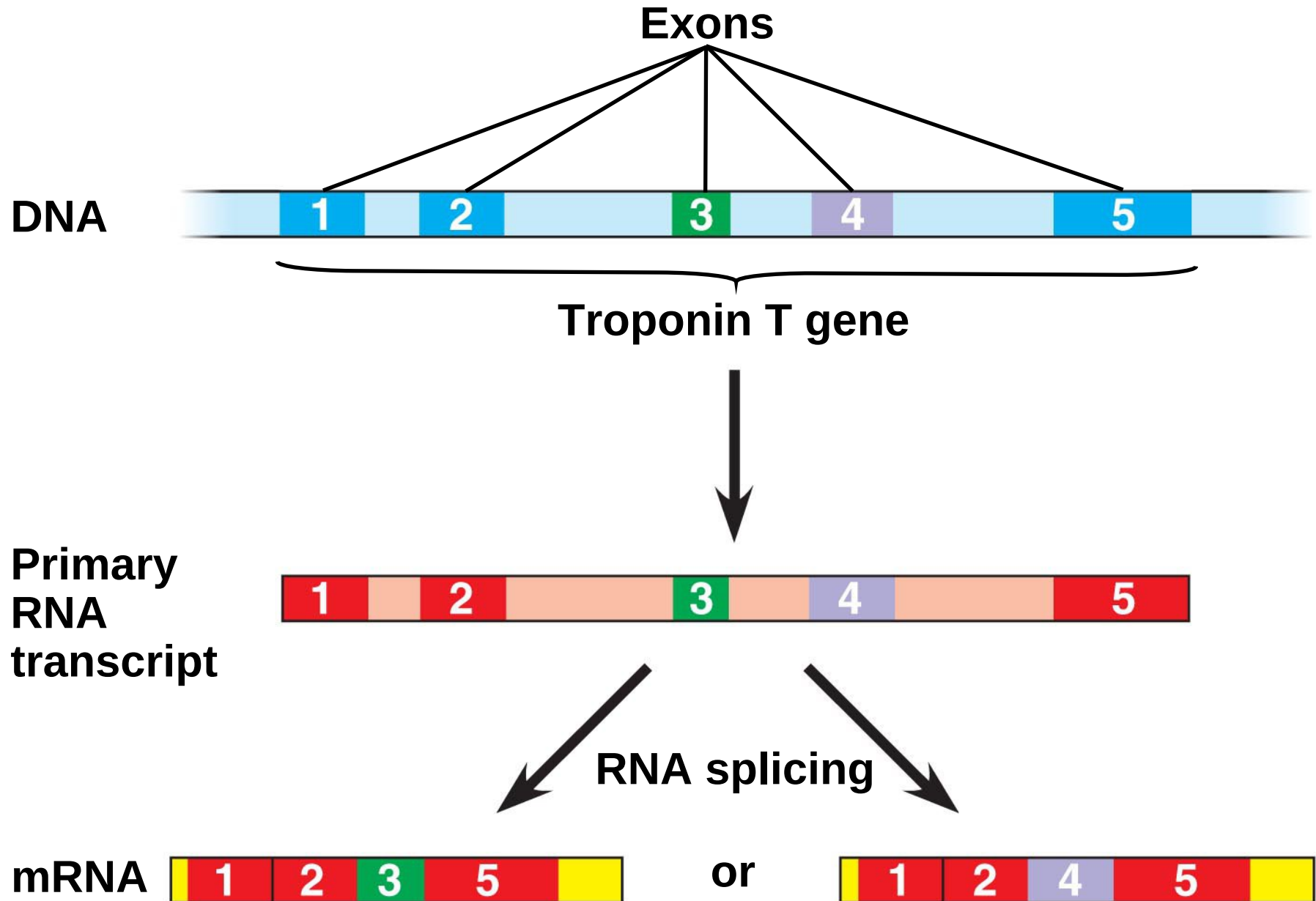
Zij zijn vaak vatbaar voor dezelfde transcriptiefactoren.

RNA Processing

Alternative RNA splicing heeft een rol in de genexpressie.

<https://www.youtube.com/watch?v=aVgwr0QpYNE>

Fig. 18-11



mRNA Degradation

De levensduur van het mRNA zegt wat over de eiwitproductie.

Eukaryotisch mRNA blijft langer intact dan prokaryotisch mRNA

De levensduur wordt gedeeltelijk bepaald door de sequentie in de 3'UTR

Initiation of Translation

Translatie kan worden tegengehouden.

mRNA's staan klaar om getransleerd te worden.

Bv. Bij onbevuchte eicellen.



Protein Processing and Degradation

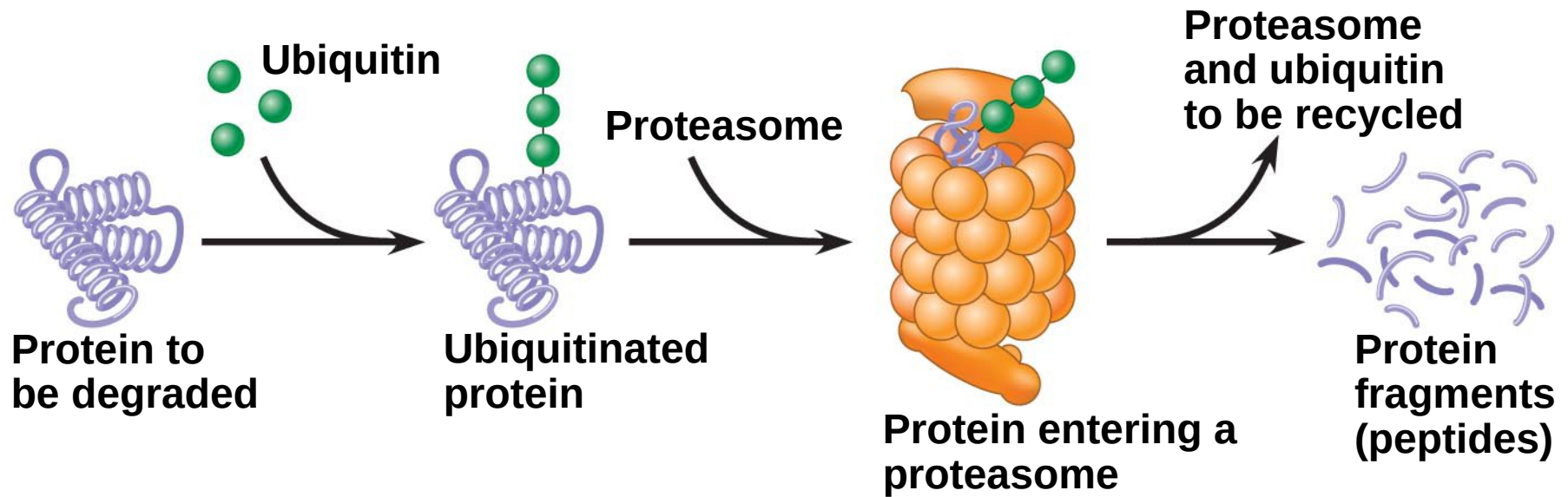
Na de translatie vinden er verschillende eiwitprocessings plaats.

Bv. Knippen van de polypeptide, toevoeging chemische groepen, vouwing, enz.

Ook in de afbraak van eiwitten zit een regulerende functie.

Proteasomes zijn grote eiwitcomplexen die eiwitten afbreken.

Fig. 18-12



Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

Samenvatting

Prokaryoten

- Operon
- Regulatie met name op DNA niveau

Eukaryoten

- Histonen
- Acetylering Histonen
- Methylering DNA
- Belangrijkste regulatie op DNA niveau maar regulatie ook op RNA en eiwit niveau

Bronnen

Afbeeldingen afkomstig van

Campbell – Biology A global Approach. 10/11th edition, Uitgever: Pearson

(Verplicht op de boekenlijst van de opleiding)

<https://www.theodysseyonline.com/americas-curious-cuisine-choices>

<https://timewellness.files.wordpress.com/2013/11/128625142.jpg?w=720&h=480&crop=1>

<https://previews.123rf.com/images/neyro2008/neyro20081212/neyro2008121200025/17092601-stoplicht-op-wit-wordt-ge%C3%AFsoleerd.jpg>