

**BIOLOGI
MOLEKULER**

**STIKES NOTOKUSUMO
YOGYAKARTA**



**SINYAL EKSPRESI GENETIK
DAN MEKANISME
PENGENDALIAN EKSPRESI
GENETIK**

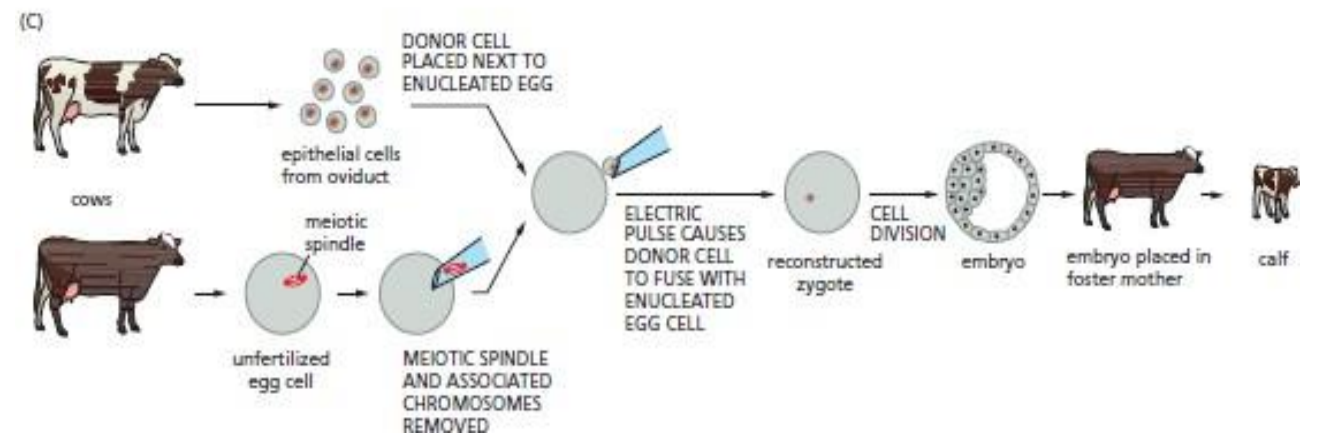
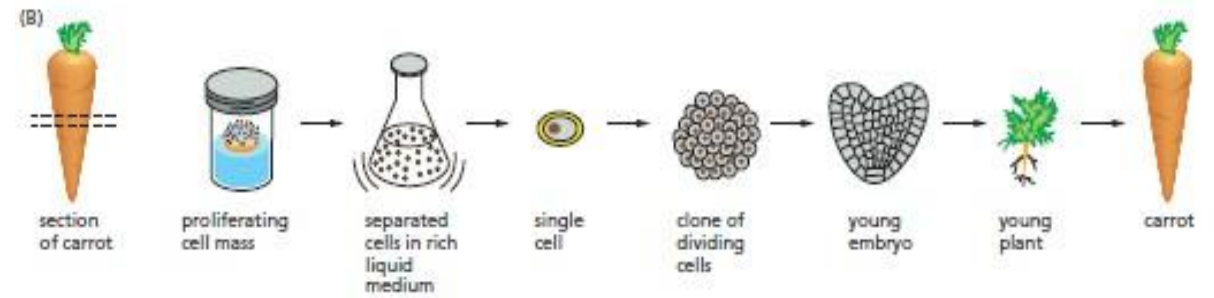
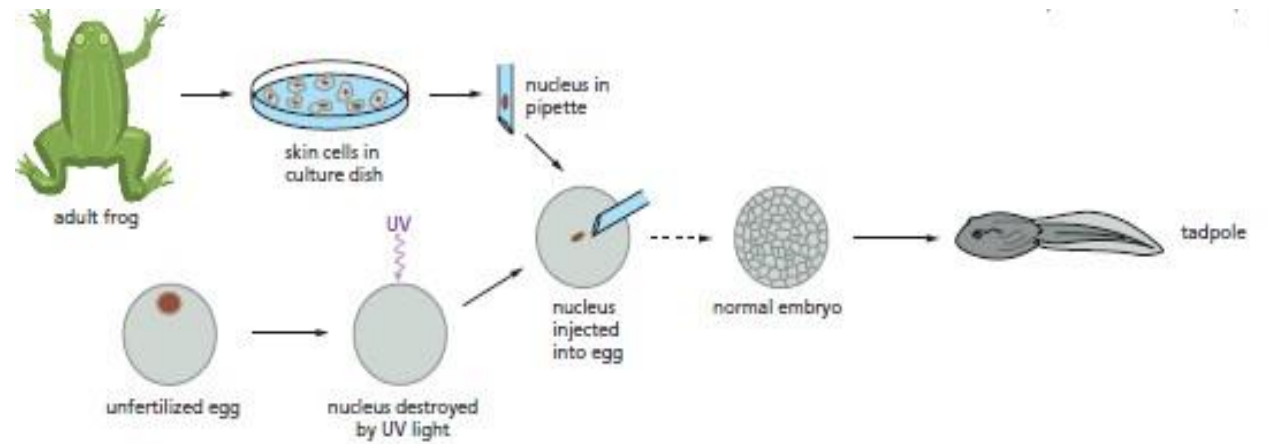
**PERTEMUAN 6
14 OKTOBER 2024**

apt. Desi Novita Revianawati., M.Farm

le

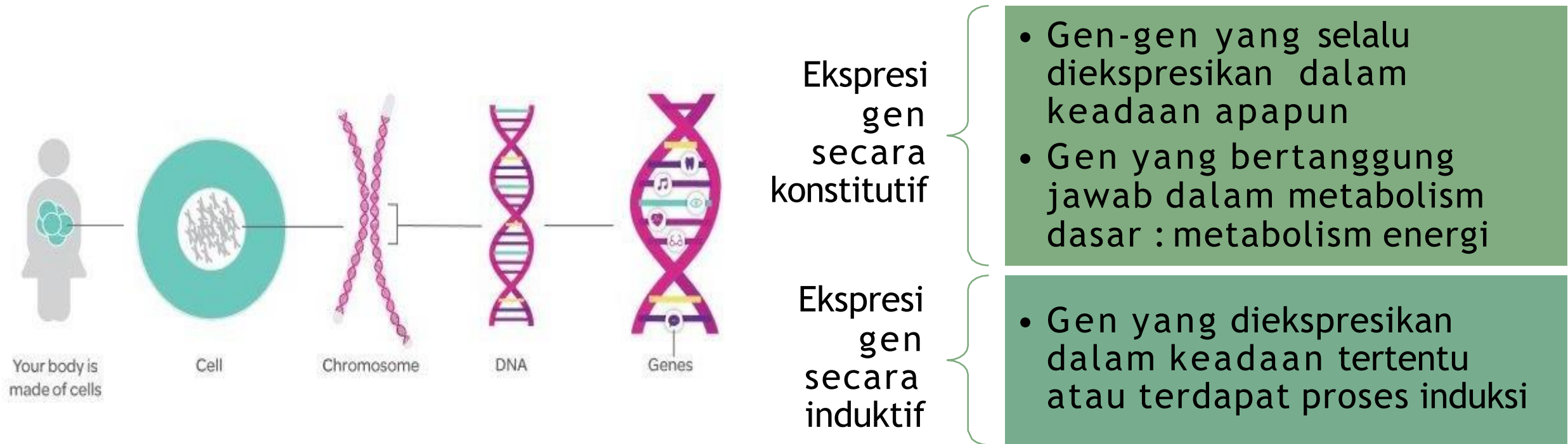
EKSPRESI GEN

- **Ekspresi gen** adalah proses dimana informasi dari gen digunakan dalam sintesis produk gen fungsional yang memungkinkan untuk menghasilkan produk akhir, protein atau RNA non-coding, dan akhirnya mempengaruhi fenotipe, sebagai efek akhir.
- Sel membaca urutan gen dalam kelompok tiga basa. Setiap kelompok tiga basa (kodon) sesuai dengan salah satu dari 20 asam amino berbeda yang digunakan untuk membangun protein



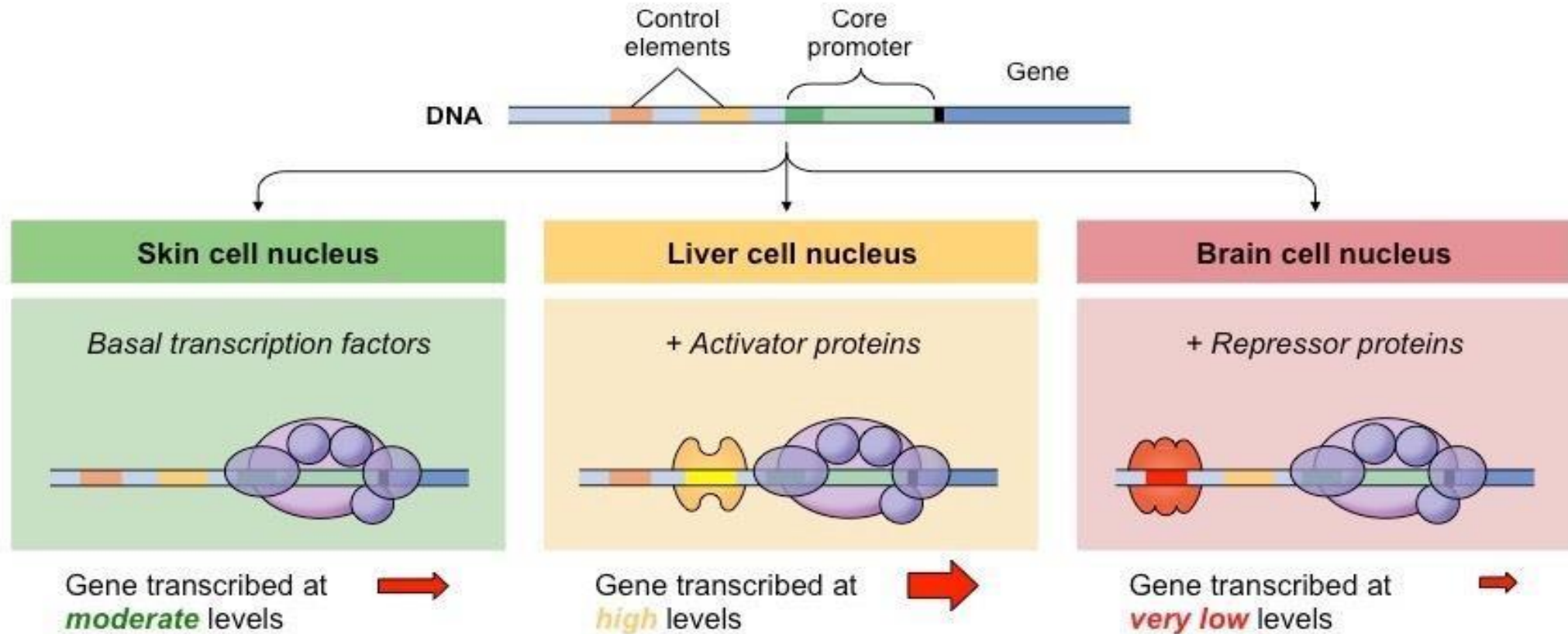
PENGENDALIAN EKSPRESI GEN

- Ekspresi gen perlu dikendalikan → sel kehilangan banyak energi → merugikan bagi jasad hidup



PENGENDALIAN EKSPRESI

GENY



PENGENDALIAN EKSPRESI GEN PROKARIOT

• Operon

- Kelompok gen struktural ya Bersama- sama menggunakan
- Gen yang terlibat dalam suatu metabolisme yang sama
- Contohnya : metabolisme la

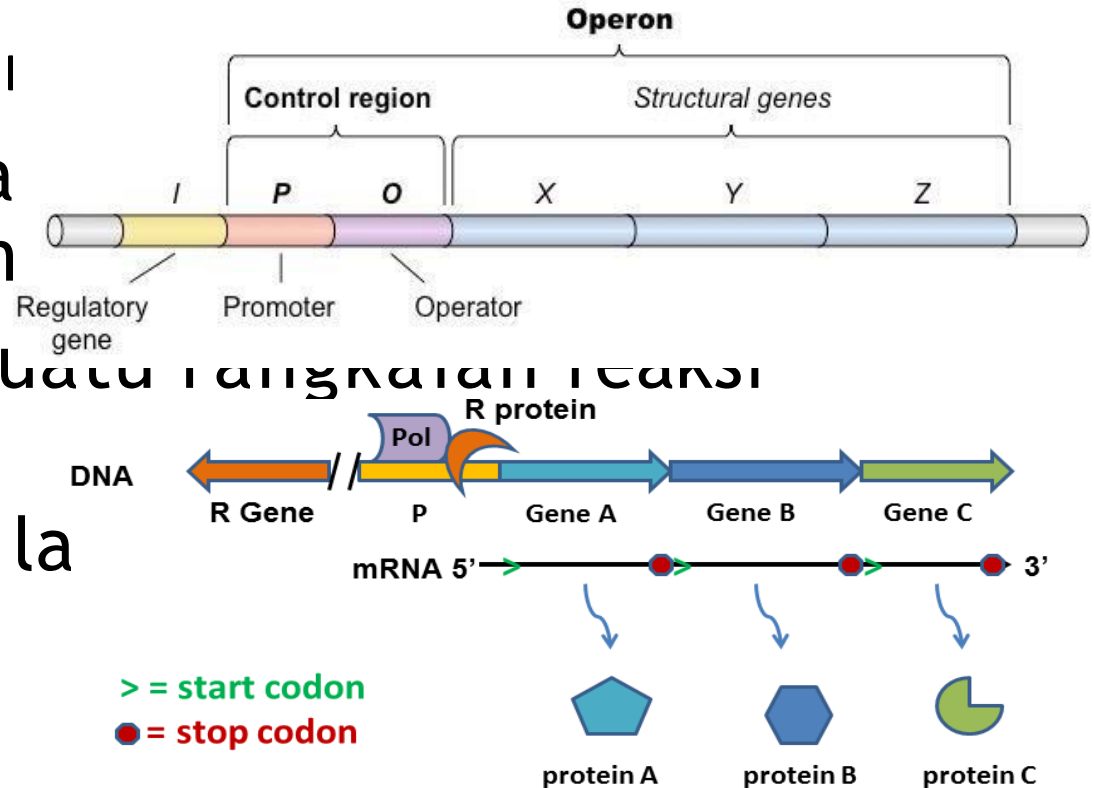
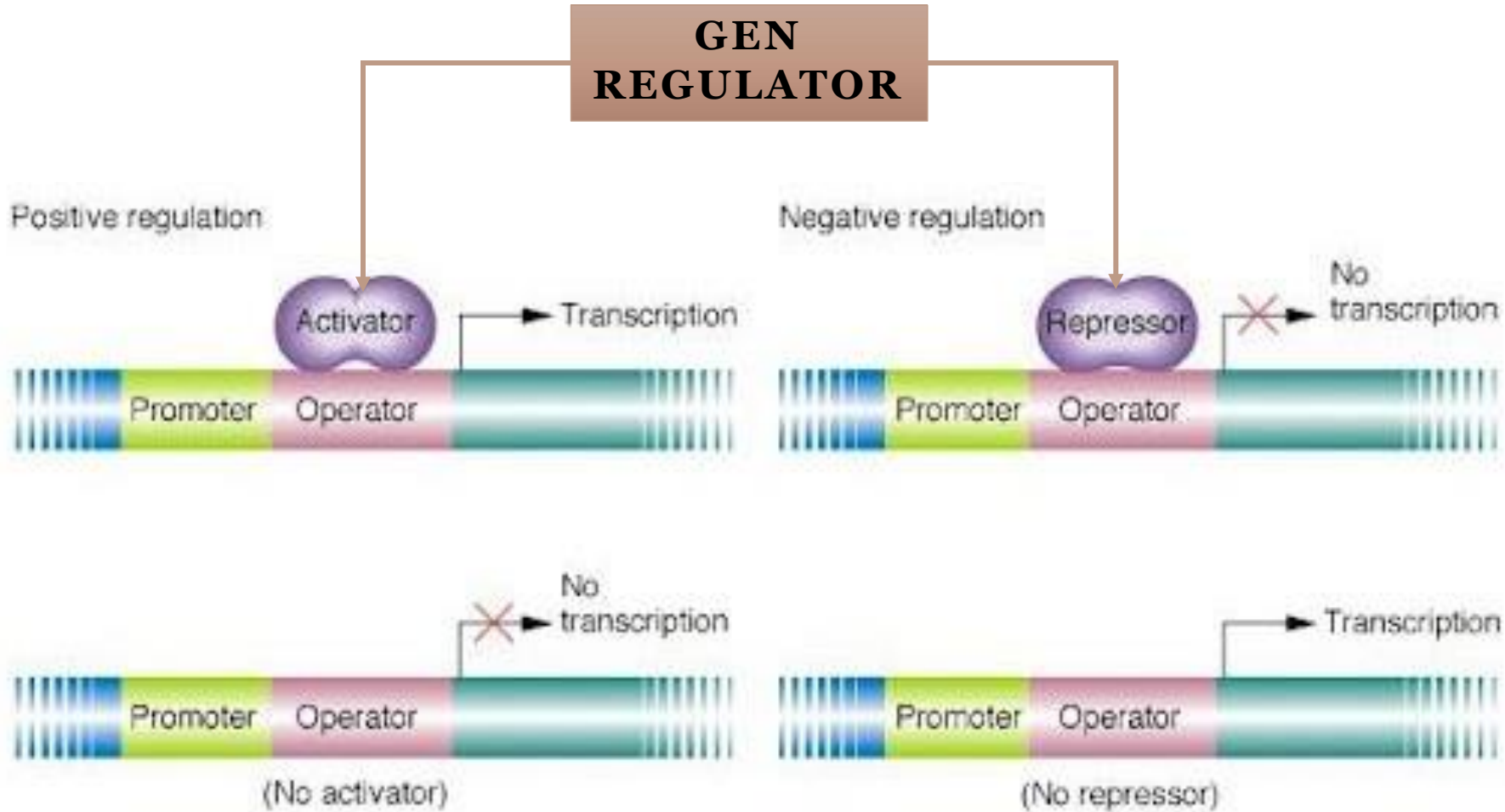


Figure by Jung Choi, November 2013

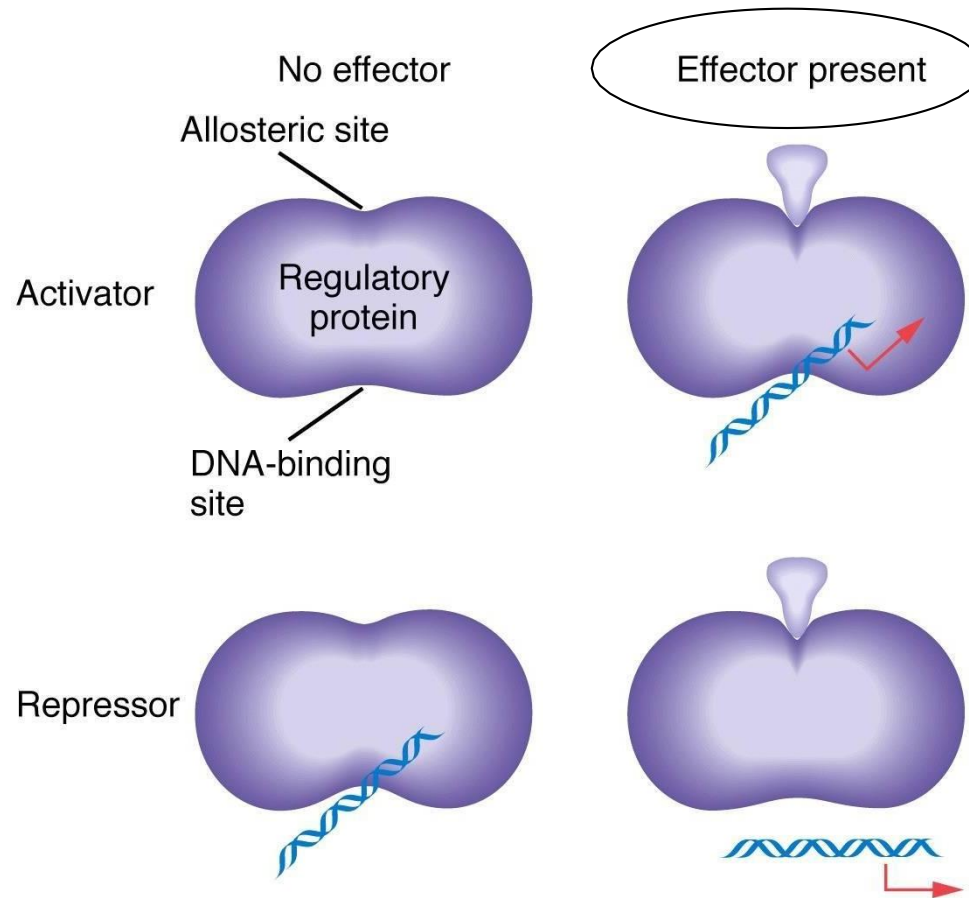
PENGENDALIAN EKSPRESI GEN PROKARIOT

Operon tersebut dapat **diaktifkan** oleh produk ekspresi gen regulator



Operon **dinonaktifkan** oleh gen regulator

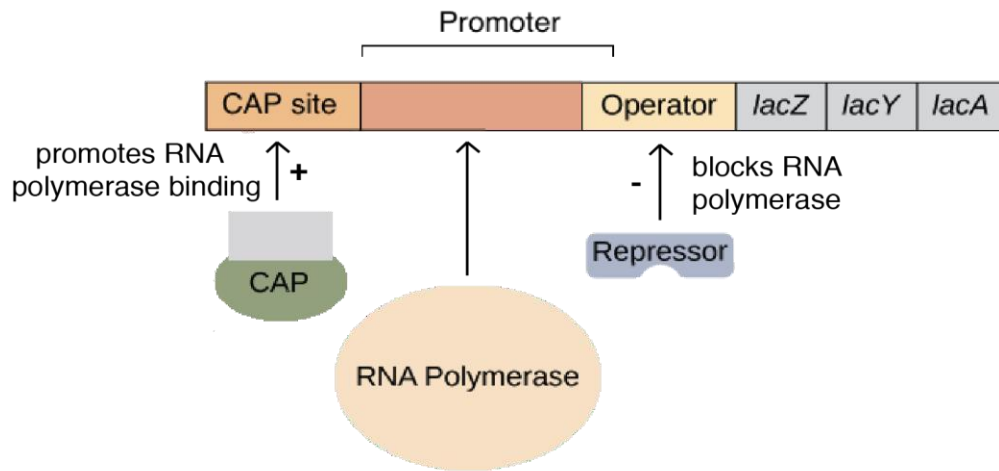
PENGENDALIAN EKSPRESI GEN PROKARIOT



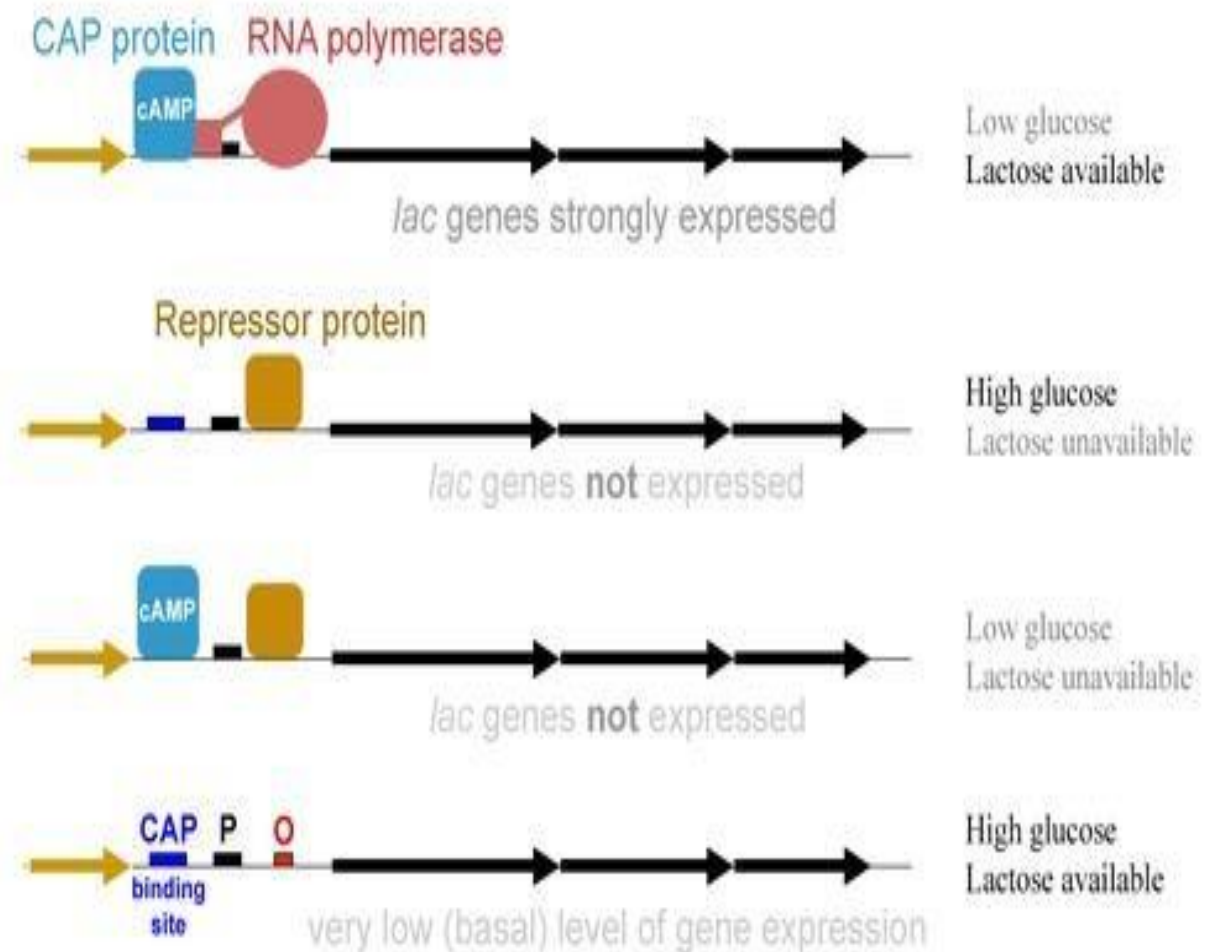
- Penentu pengikatan activator dan repressor pada promoter
- Molekul efektor contohnya : asam amino, gula, atau metabolit
- Molekul efektor yang mengaktifkan ekspresi gen : **induser**
- Molekul efektor yang bersifat menekan ekspresi suatu gen : **repressor**

<https://www.mun.ca/biology/scarr/MGA2-13-04.jpg>

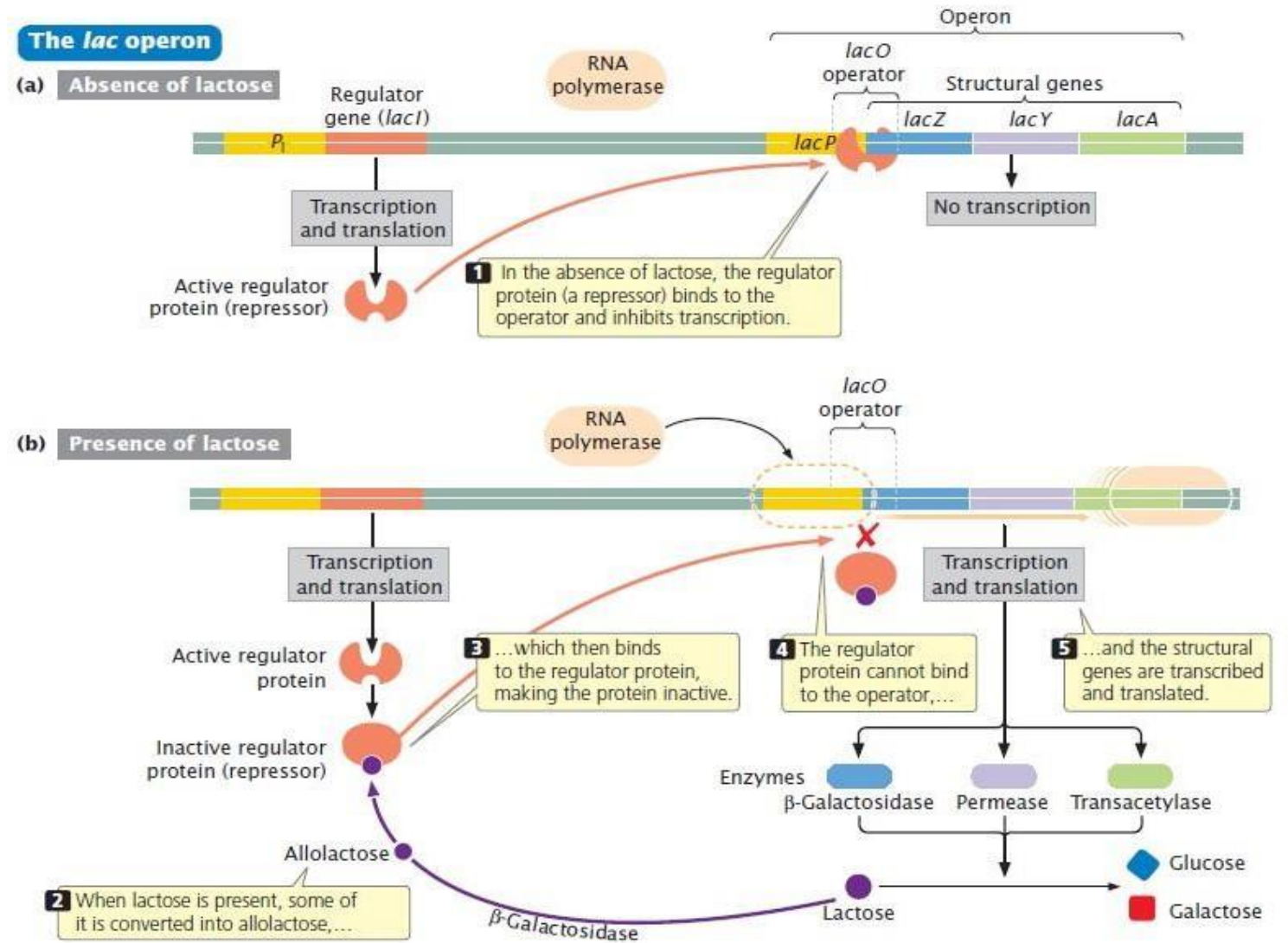
OPERON LAKTOSA (*lac*)



- Sistem pengendalian ekspresi gen dalam metabolisme laktosa yang mengkode enzim katabolik
- Gen ***lacZ***: mengkode enzim β - galactosidase \rightarrow memotong molekul laktosa menjadi glukosa dan galaktosa
- Gen ***lacY***: mengkode permease galaktosida \rightarrow pengangkutan laktosa dari luar ke dalam sel
- Gen ***lacA***: transasetilase thiogalaktosida \rightarrow enzim yang mentransfer gugus asetil dari asetil-KoA ke galaktosida, glukosida, dan laktosida.

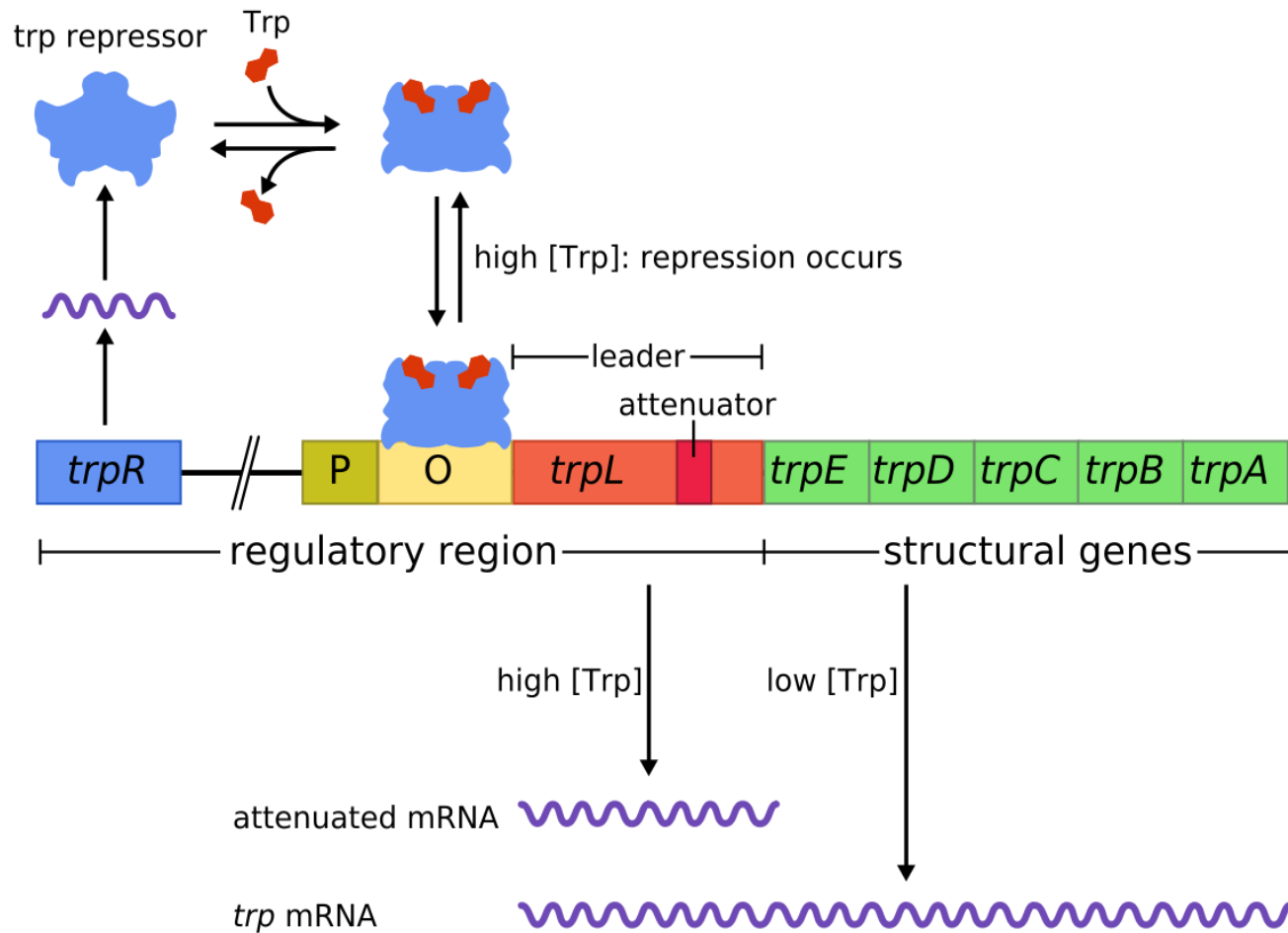


OPERON LAKTOSA (lac)



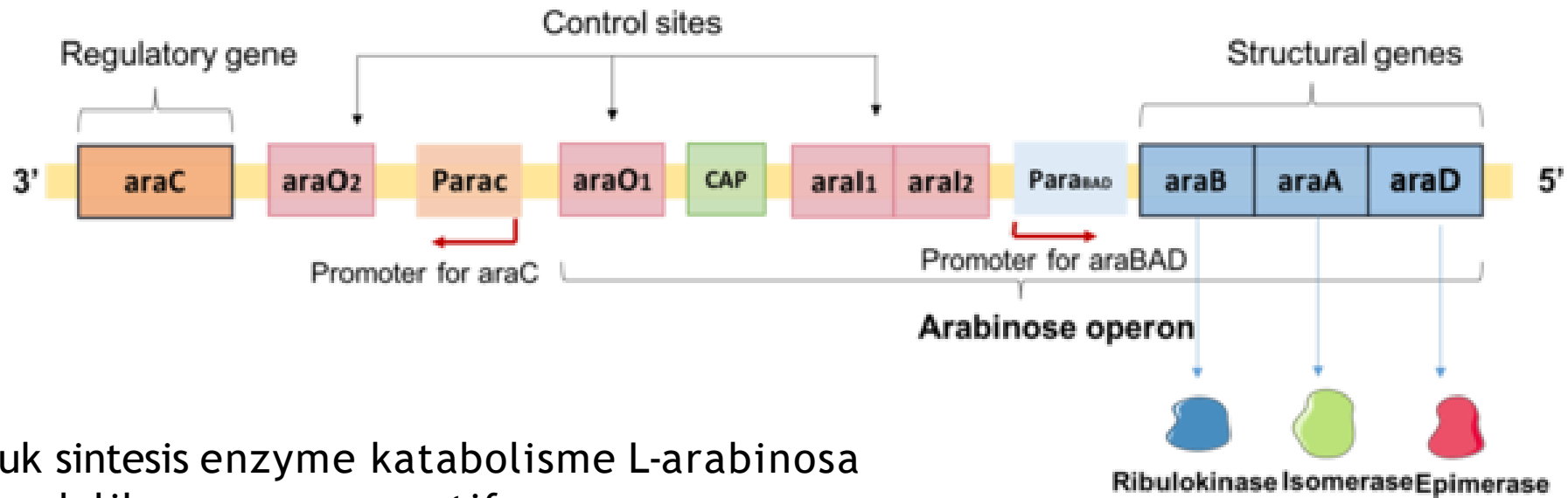
https://microbiochem.weebly.com/uploads/2/8/8/2/28824147/8766204_orig.jpg

OPERON TRIPTOFAN (*trp*)



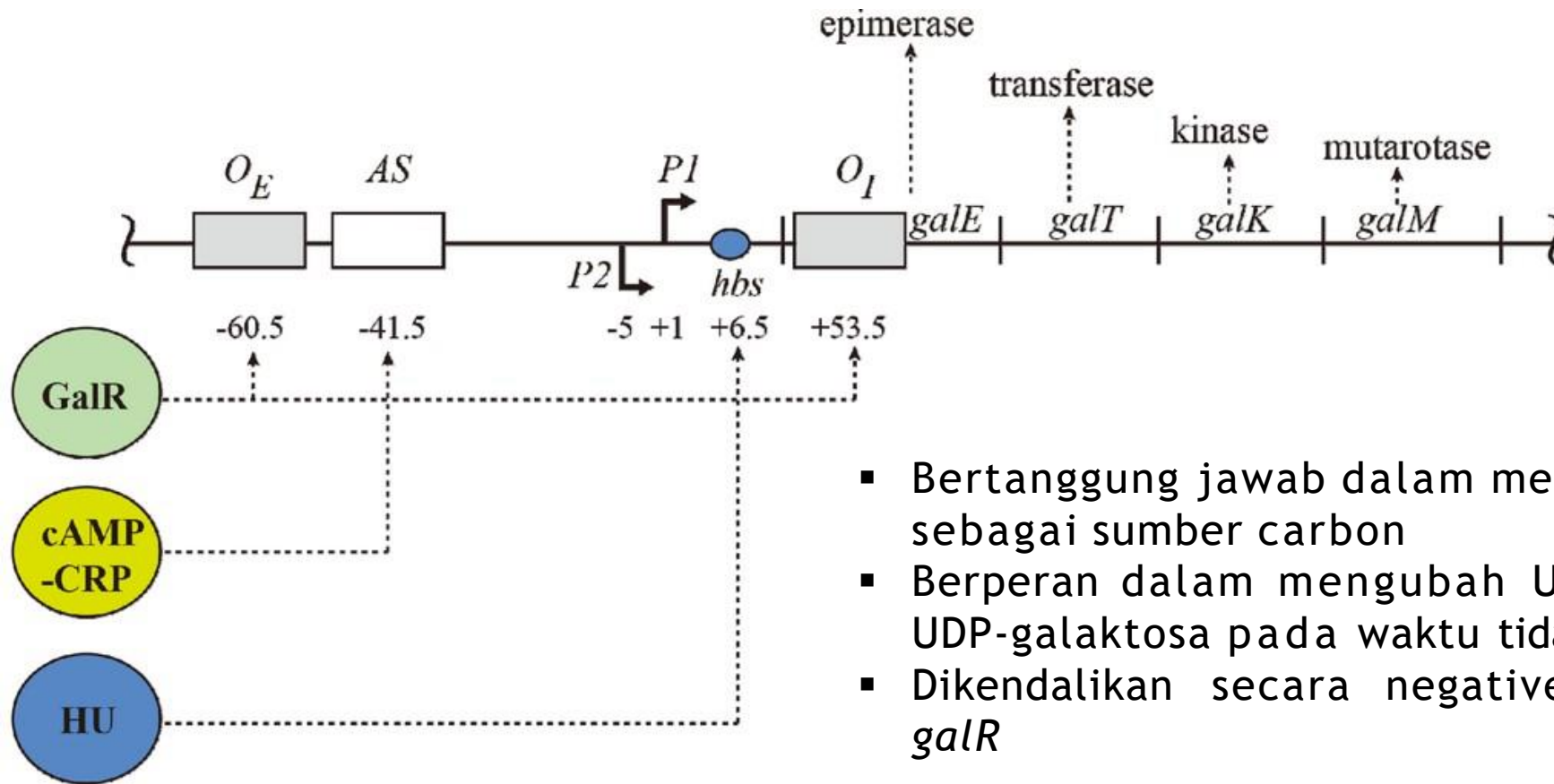
- Mengkode enzim anabolic untuk sintesis asam amino triptofan
- Dikendalikan secara negative oleh repressor dan proses pelemahan (*attenuation*)
- pada keadaan kurang triptofan, repressor tidak akan berikatan pada daerah promoter dan akan terjadi proses transkripsi. Sebaliknya, jika konsentrasi triptofan berlebih, maka repressor akan aktif dan menghambat proses transkripsi
- Proses tersebut tidak terlalu kuat, gen-gen structural triptofan masih dapat ditranskripsi. Meskipun terdapat triptofanL yang ditranskripsi namun proses tersebut akan segera diakhiri karena terdapat daerah attenuator yang mempunyai sekuens terminator

OPERON ara



- Untuk sintesis enzyme katabolisme L-arabinosa
- Dikendalikan secara negatif

OPERON gal



- Bertanggung jawab dalam metabolisme galaktosa sebagai sumber carbon
- Berperan dalam mengubah UDP-glukosa menjadi UDP-galaktosa pada waktu tidak ada galaktosa
- Dikendalikan secara negative oleh produk gen *galR*

PENGENDALIAN EKSPRESI GEN EUKARIOT

Sinyal pengendali ekspresi

- Meliputi molekul yang berperan dalam proses ppengendalian misalnya faktor transkripsi dan protein regulator

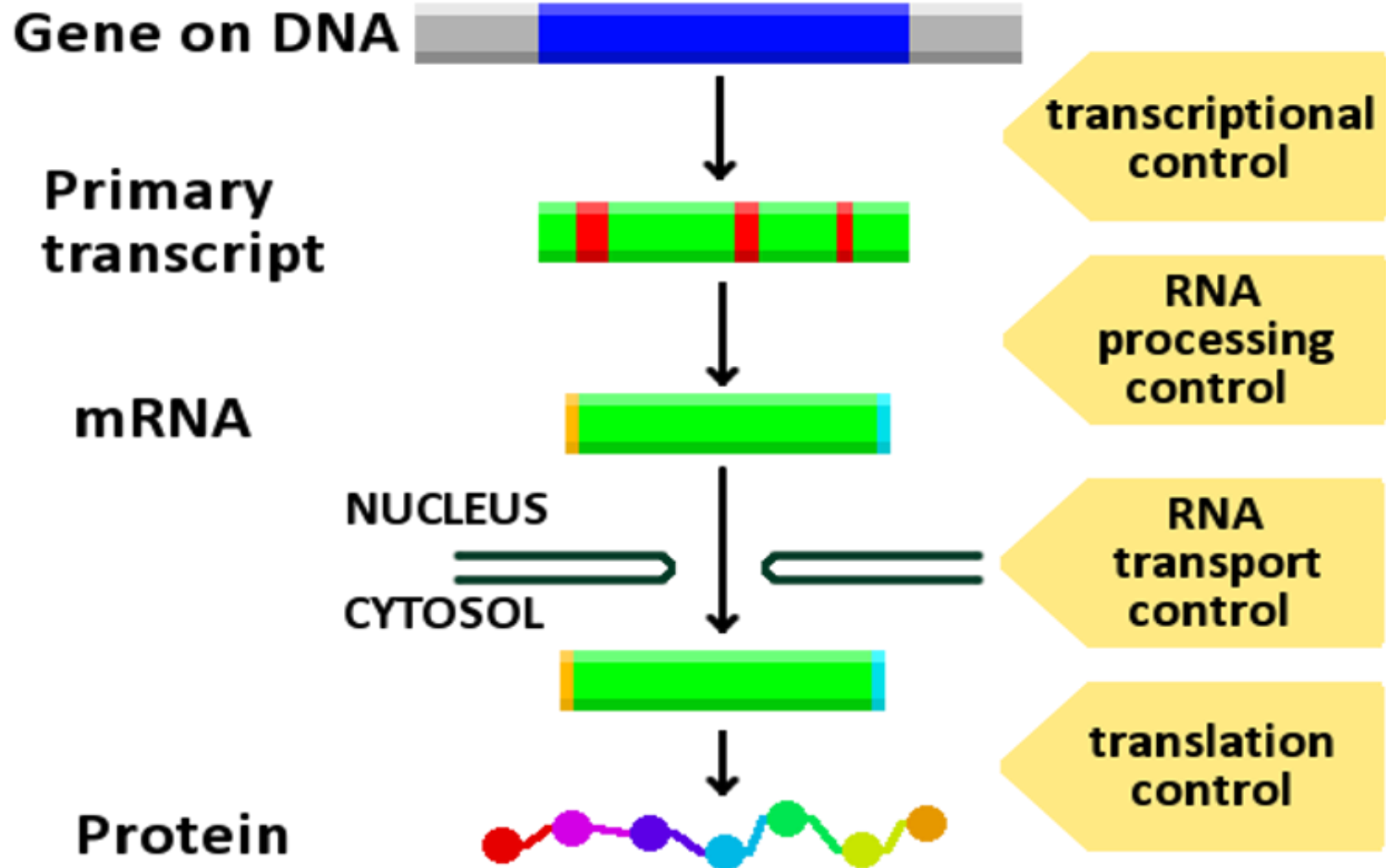
Aras pengendalian ekspresi

- Tahapan pada proses transkripsi, pasca transkripsi, translasi

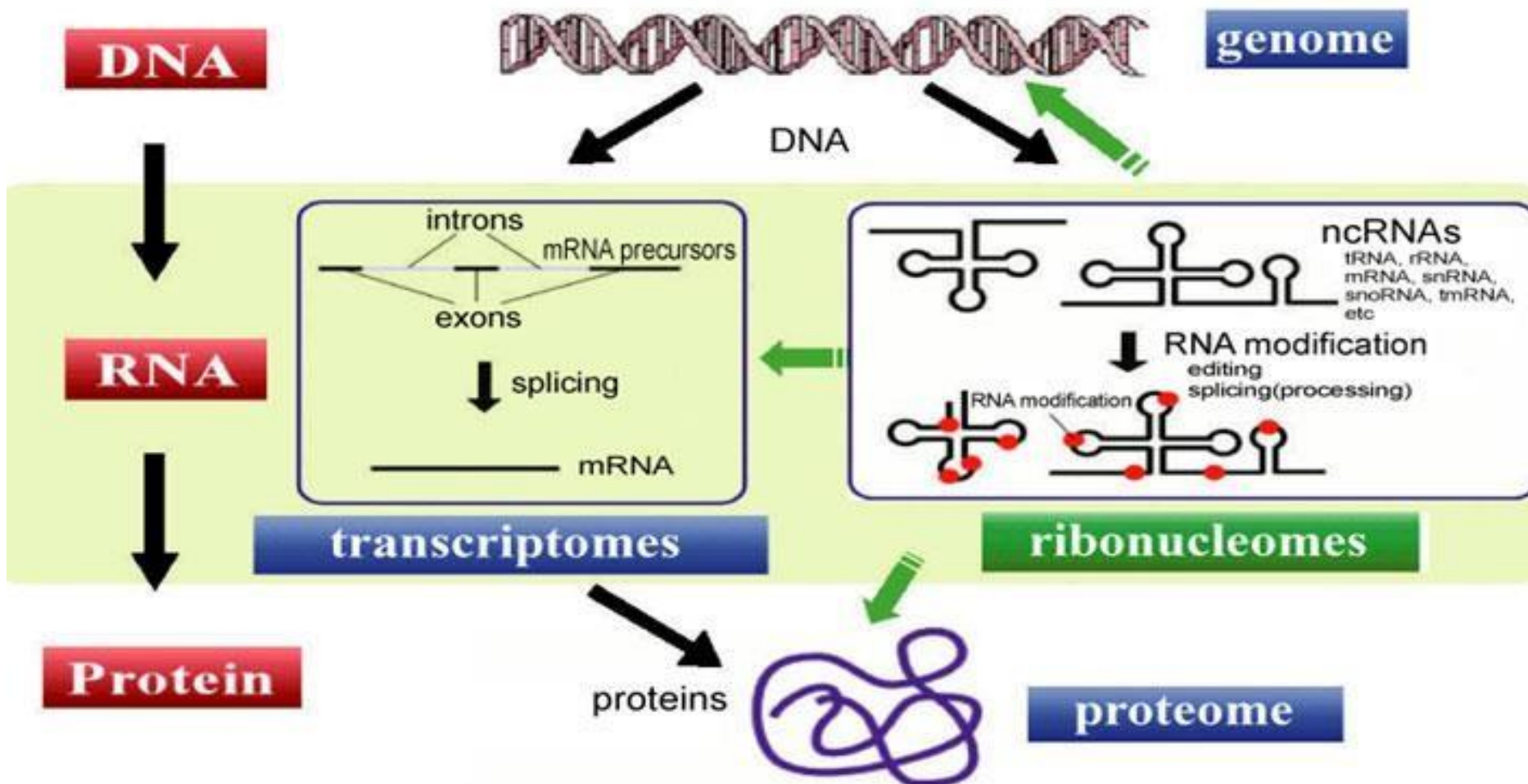
Mekanisme pengendalian

- Interaksi antar sinyal pengendali ekspresi

PENGENDALIAN EKSPRESI GEN EUKARIOT

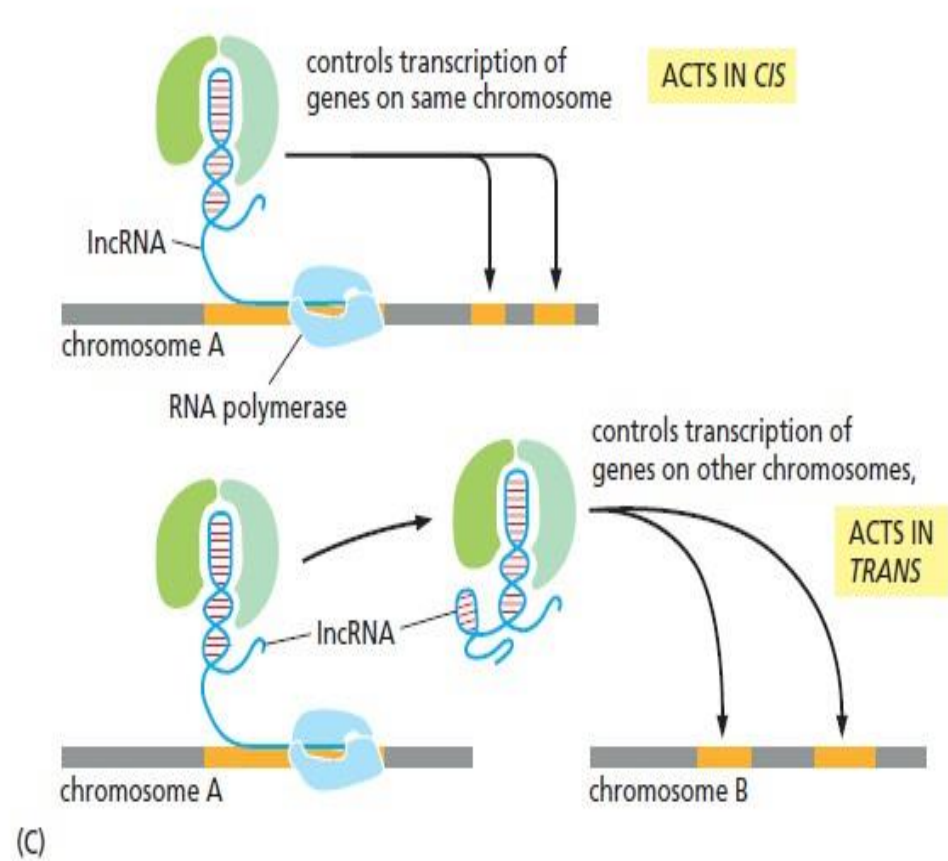
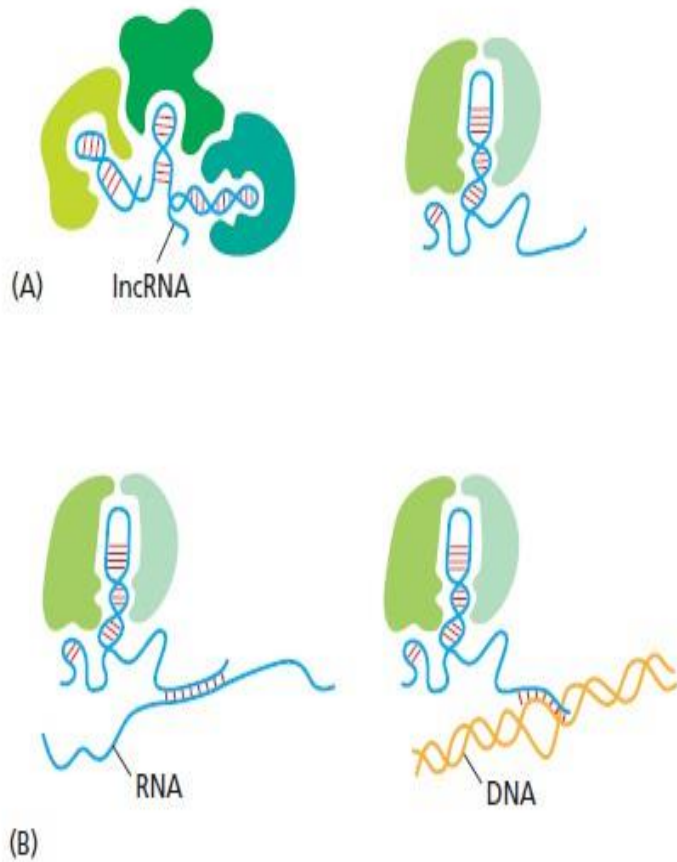


Ekspresi gen



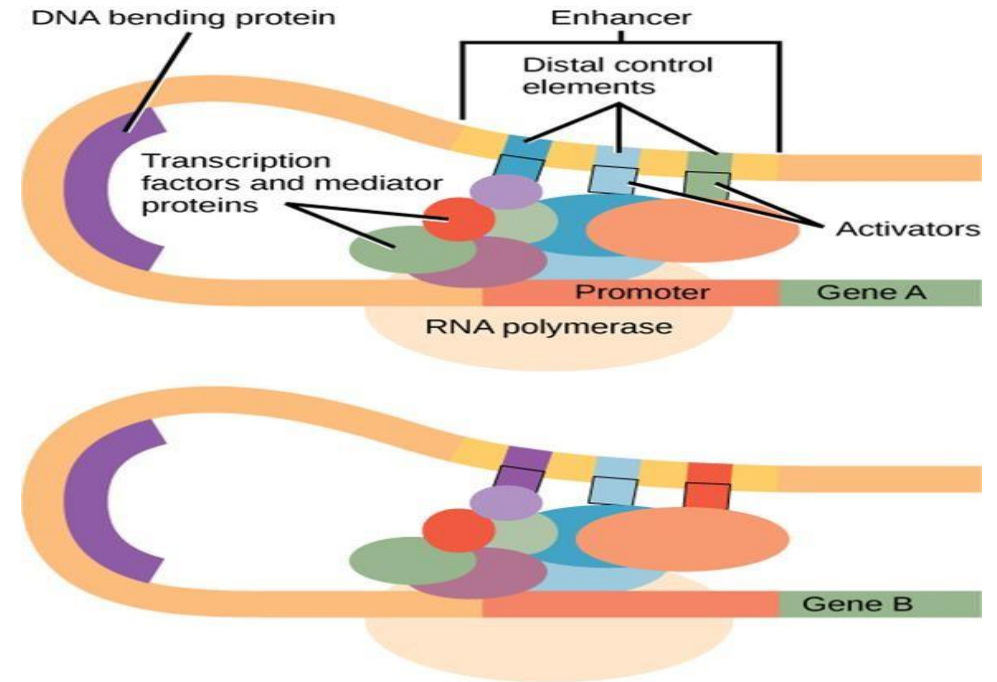
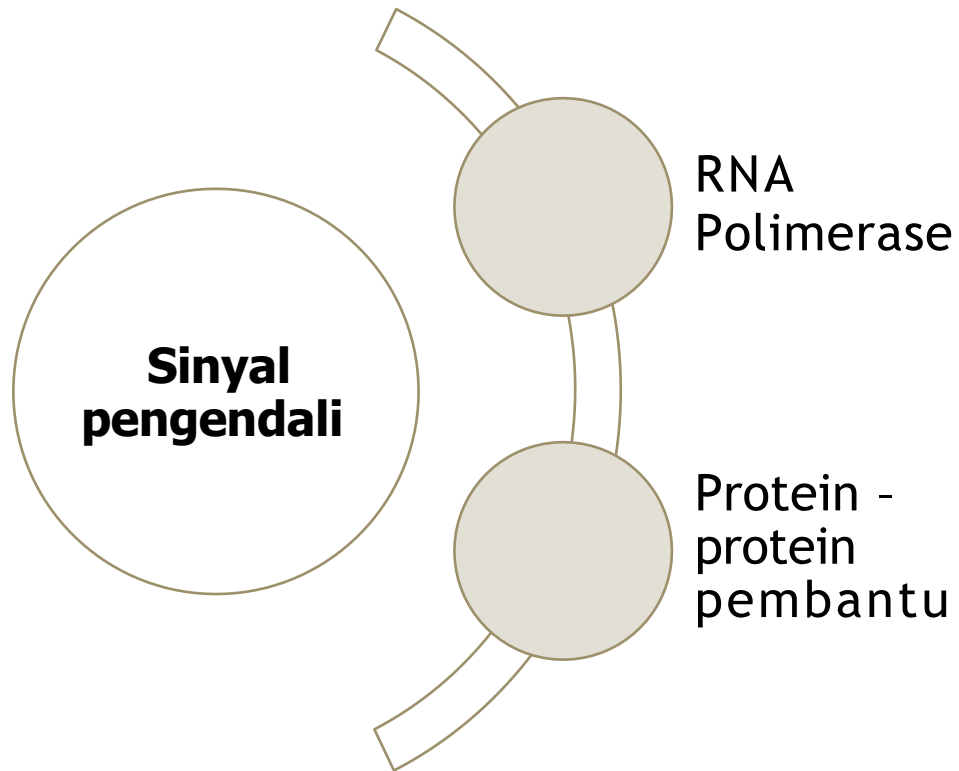
RNA bifungsional (bifRNA): memiliki fungsi pengaturan/non-pengkodean dan pengkodean.

Roles of long noncoding RNA (lncRNA)



mengendalikan aktivitas enzimatis protein, menonaktifkan regulator transkripsi, mempengaruhi pola *splicing*, dan memblokir terjemahan mRNA tertentu.

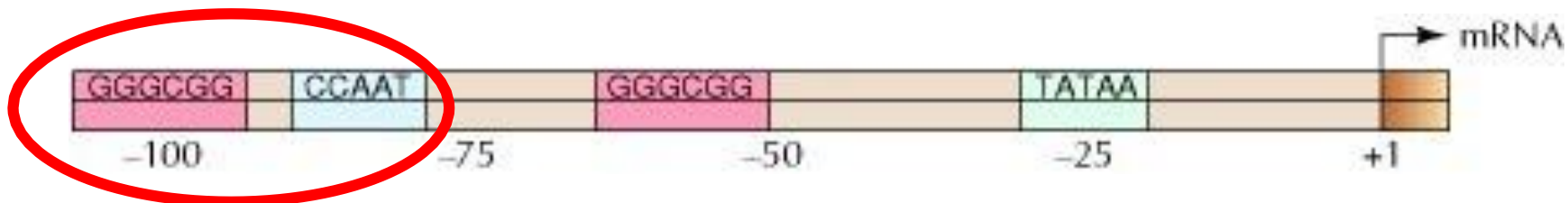
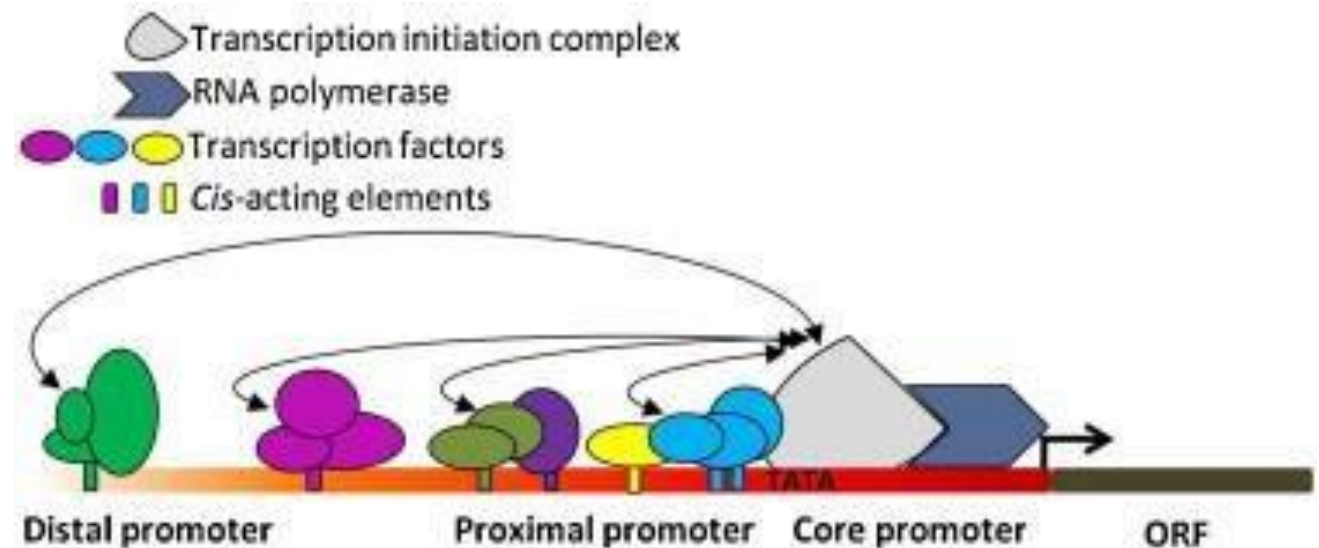
PENGENDALIAN EKSPRESI GEN EUKARIOT



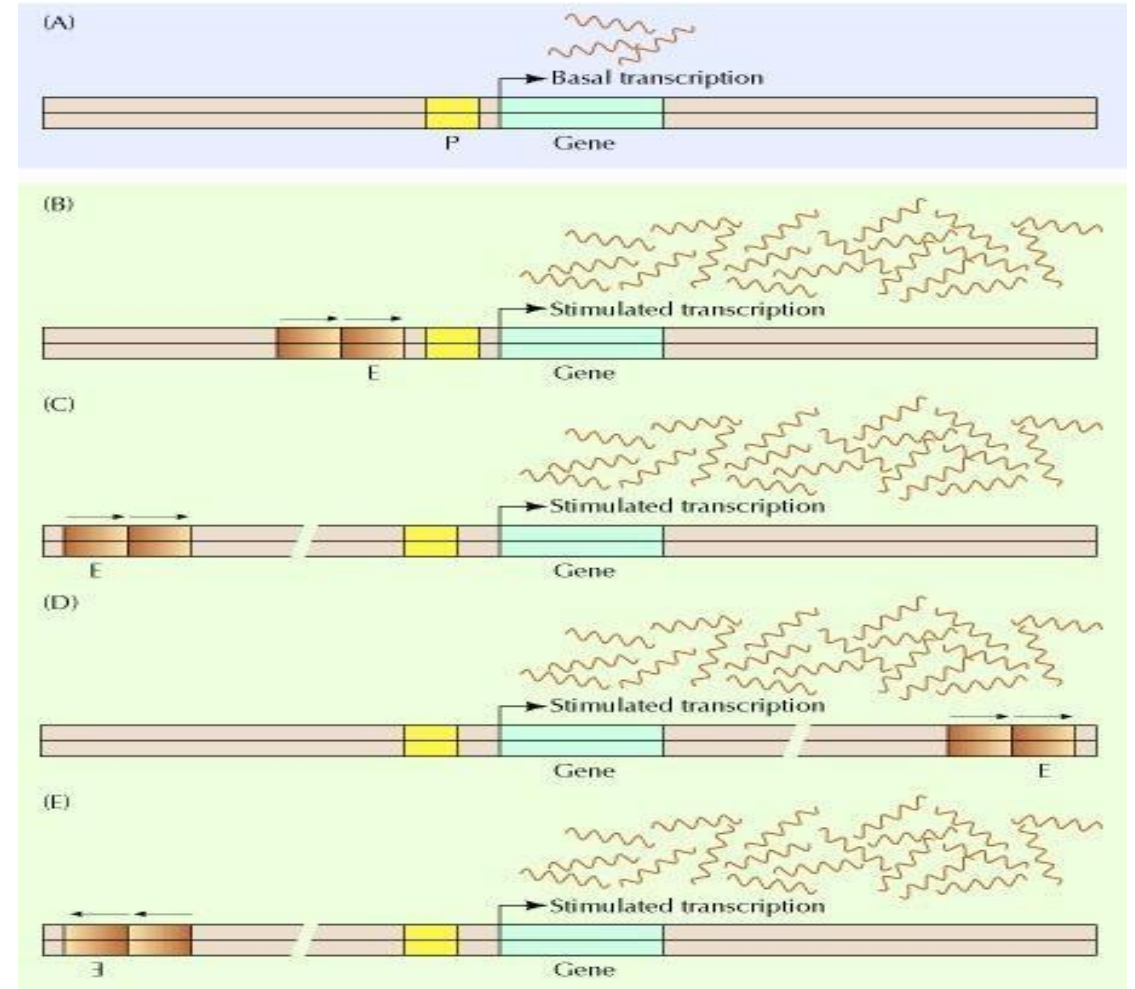
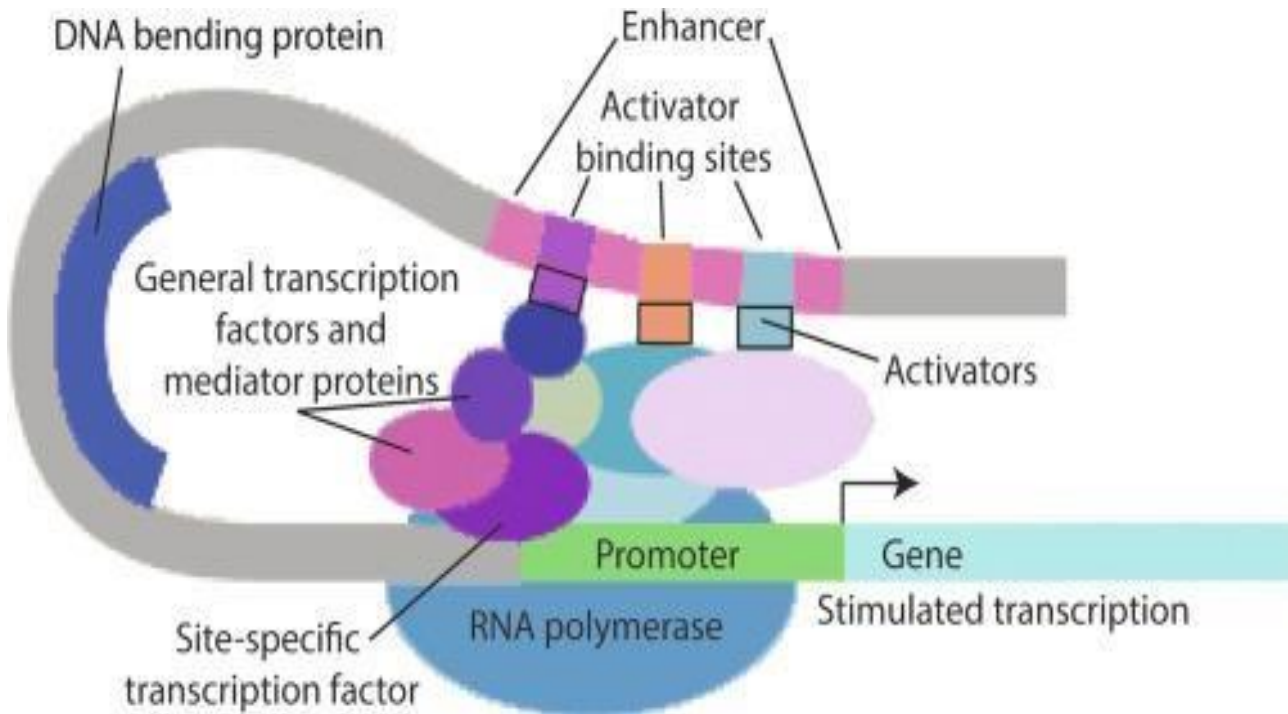
- TBP (Tata-box binding protein) dan Faktor transkripsi umum (TF I, TF II, TF III)
- Domain protein : domain pengikat DNA, domain yang mengaktifkan transkripsi, domain dimerisasi

cis-Acting Regulatory Sequences: Promoters and Enhancers

- *cis-acting sequences* → mengatur ekspresi gen eukariotik.
- sekuens yang terdapat dalam daerah 3' dan 5' yang tidak diterjemahkan, intron, atau daerah pengkodean RNA prekursor dan mRNA matang yang secara selektif dikenali oleh satu set komplementer dari satu atau lebih faktor trans-acting untuk mengatur ekspresi gen pascatranskripsi.

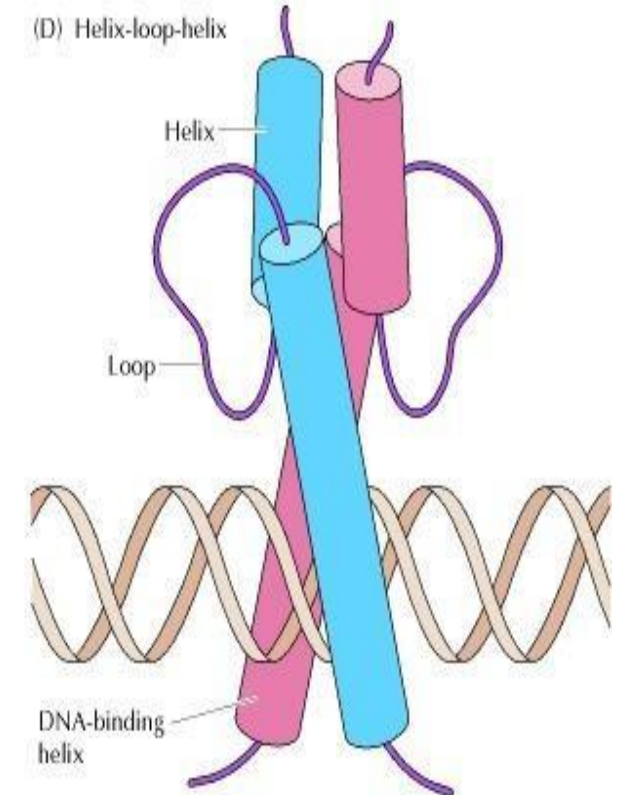
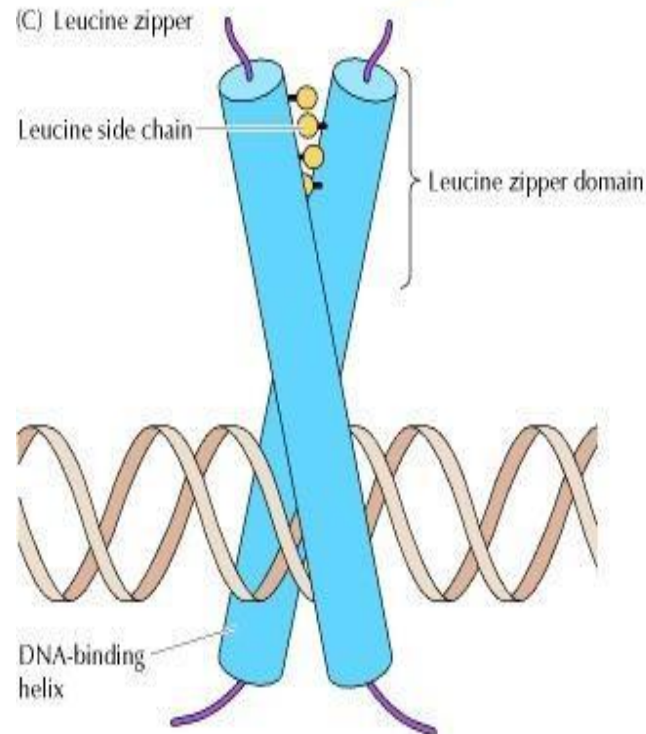
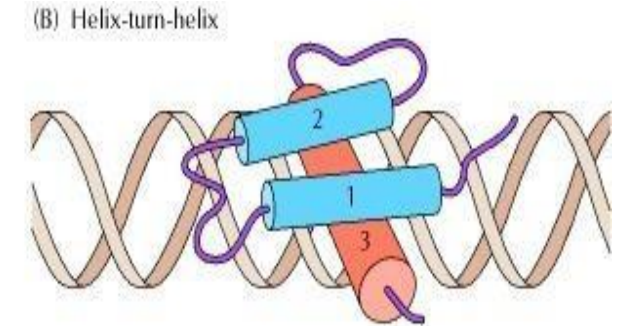
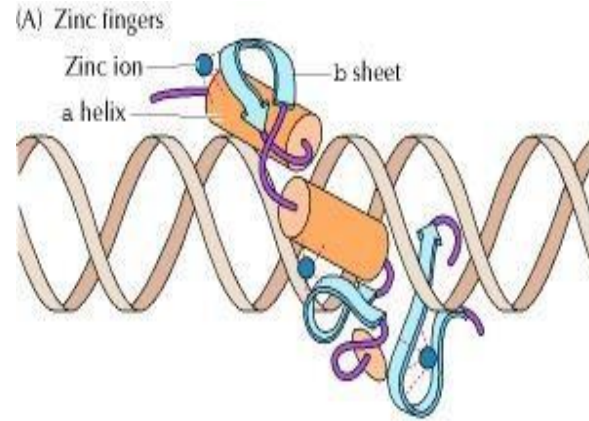


cis-Acting Regulatory Sequences: Promoters and Enhancers



DOMAIN DNA

- Wilayah fisik tertentu atau urutan asam amino dalam protein yang dikaitkan dengan fungsi tertentu atau segmen DNA yang sesuai.
- **Domain pengikatan DNA (DBD)** adalah domain protein terlipat secara independen yang mengandung setidaknya satu motif struktural yang mengenali DNA untai ganda atau tunggal. DBD dapat mengenali sekuens DNA spesifik (sekuens pengenalan) atau memiliki afinitas umum terhadap DNA



Transcription Factors and Their DNA-Binding Sites

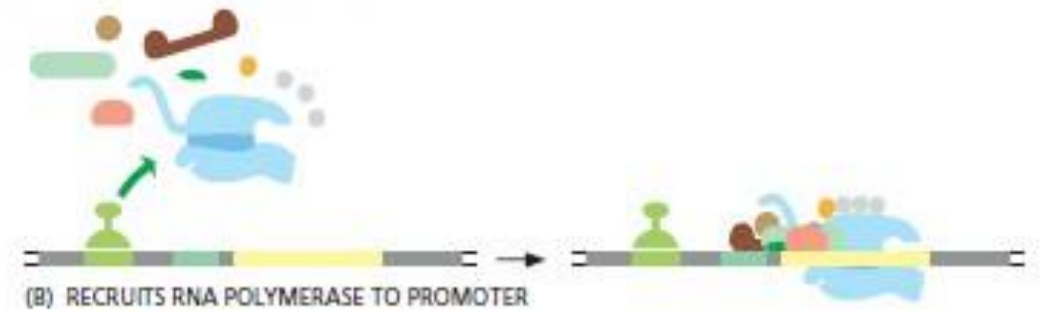
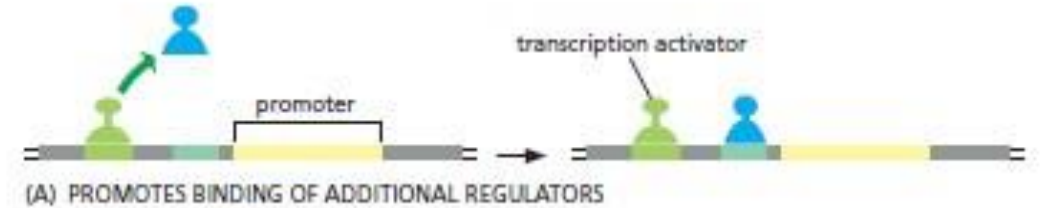
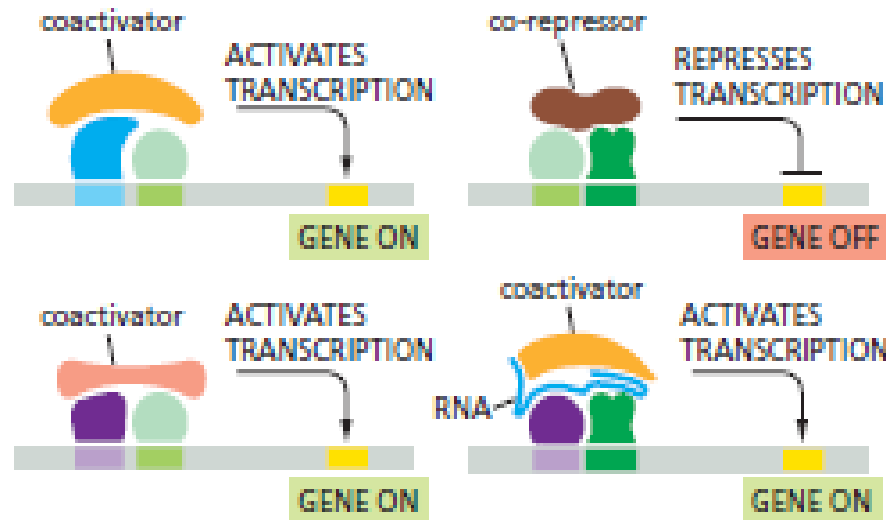
<u>Transcription factor</u>	Consensus binding site
Specificity protein 1 (Sp1)	GGGCGG
CCAAT/Enhancer binding protein (C/EBP)	CCAAT
Activator protein 1 (AP1)	TGACTCA
Octamer binding <u>proteins</u> (OCT-1 and OCT-2)	ATGCAAAT
E-box binding <u>proteins</u> (E12, E47, E2-2)	CANNTG ^a

Structure and Function of Transcriptional Activators

(A) IN SOLUTION



(B) ON DNA



Aktivator transkripsi terdiri dari dua domain independen. Domain pengikatan DNA mengenali urutan DNA tertentu, dan domain aktivasi berinteraksi dengan komponen lain dari mesin transkripsi.

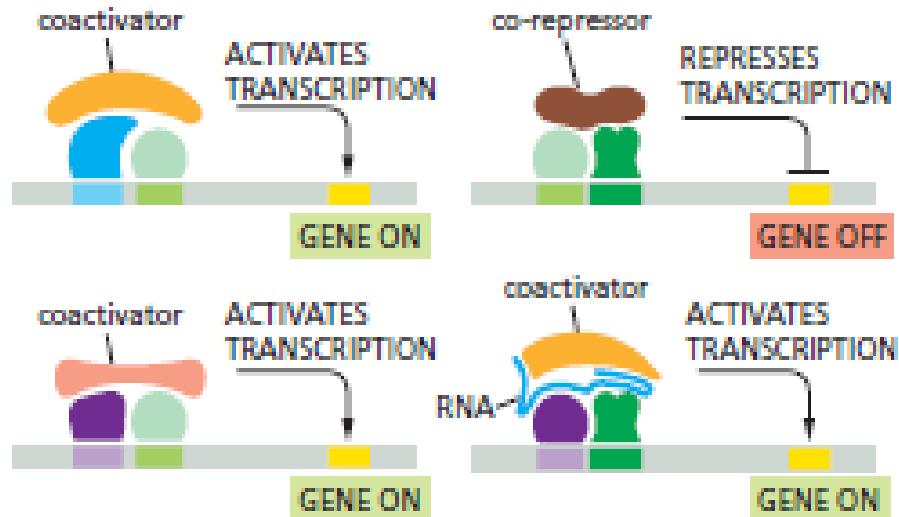
- Aktivator umumnya protein modular yang mengandung domain pengikatan DNA tunggal dan satu atau beberapa domain aktivasi; domain yang berbeda sering dihubungkan melalui daerah polipeptida fleksibel. Ini memungkinkan domain aktivasi dalam aktivator yang berbeda untuk berinteraksi bahkan ketika domain pengikatan DNA mereka terikat ke situs yang dipisahkan oleh puluhan pasangan basa.

Structure and Function of Transcriptional repressor

(A) IN SOLUTION

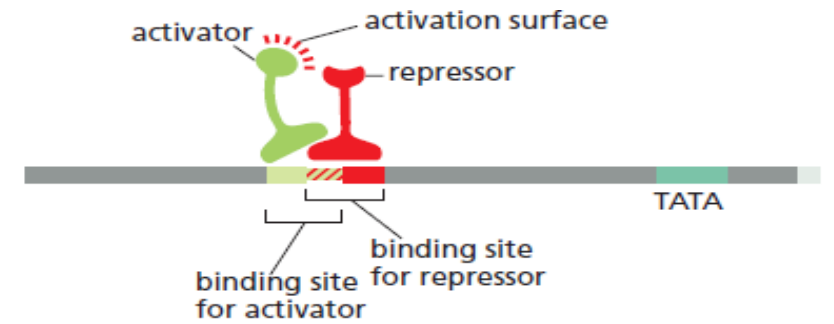


(B) ON DNA



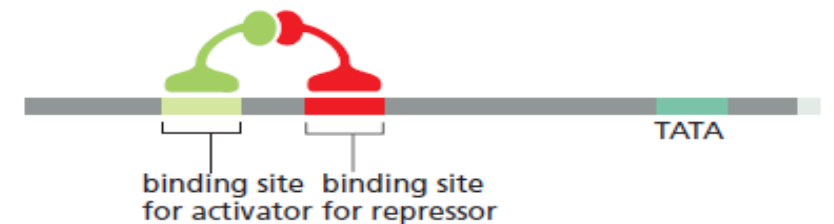
(A)

competitive DNA binding



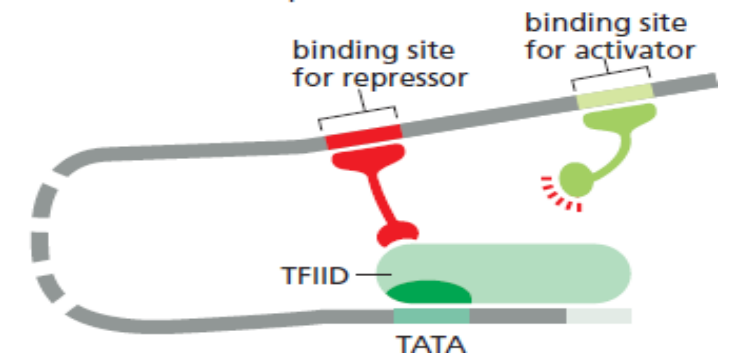
(B)

masking the activation surface



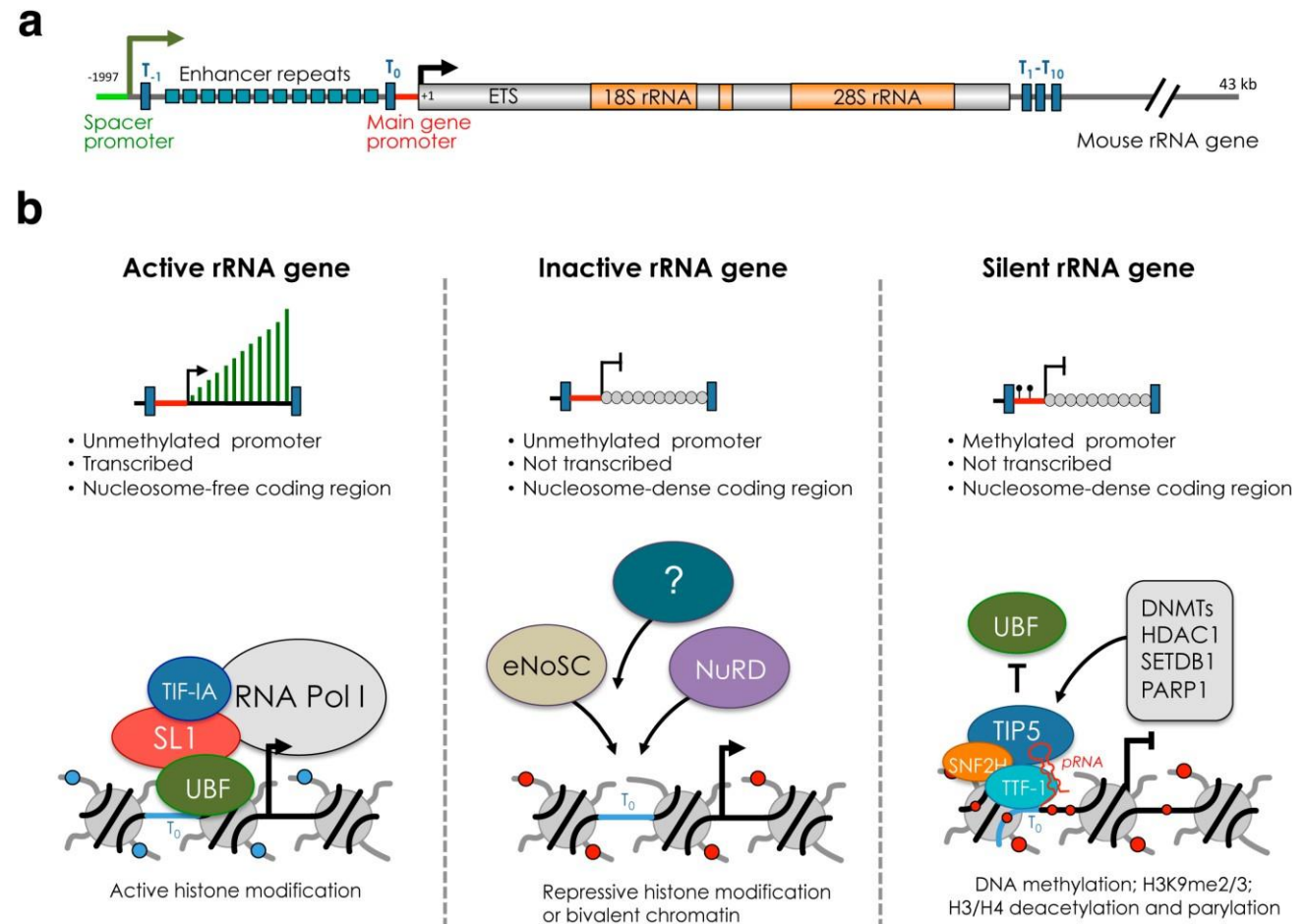
(C)

direct interaction with the general transcription factors



Pengendalian ekspresi Gen Kelas 1

- Laju sintesis berkaitan dengan pertumbuhan dan perkembangan sel
- Contoh sintesis rRNA pada sel liver 10x lebih besar daripada sel normal
- Faktor yang mempengaruhi laju sintesis :
 1. Jumlah enzim RNA polymerase
 2. Aras fosforilasi RNA polymerase
 3. Jumlah dan aktivitas faktor transkripsi



Pengendalian ekspresi Gen Kelas II dan III

Gen kelas II

Terjadi pada beberapa aras

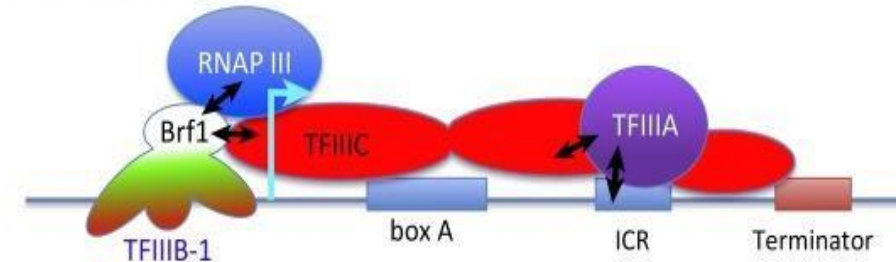
1. Aras metabolisme mRNA → saat transkripsi mRNA, penggunaan transkrip primer
2. Aras translasi mRNA menjadi polipeptida
3. Aras pasca translasi

Gen kelas III

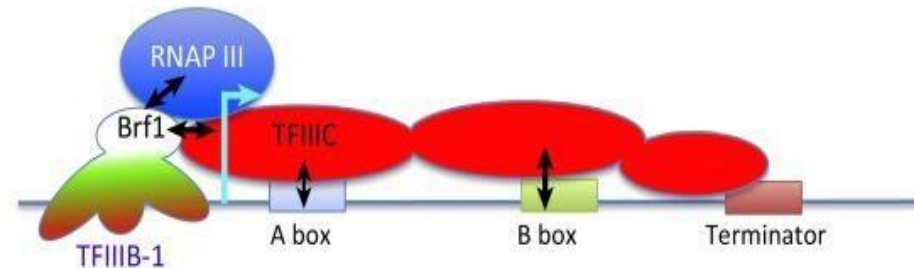
- Gen yang mengkode sintesis tRNA dan 5S rRNA (somatic dan oosit)
- Model pengendalian : regulasi sintesis 5S RNA selama proses oogenesis dan embryogenesis. Mencapai aras maksimal dalam oosit yang masih muda dan menurun sejalan dengan semakin tua oosit
- Pengendalian ekspresi gen 5S rRNA dipengaruhi oleh faktor transkripsi TFIIIA → punya daya ikat yang besar terhadap gen 5S somatic membentuk partikel berukuran 7S

Promoters used to direct transcription by RNAP III

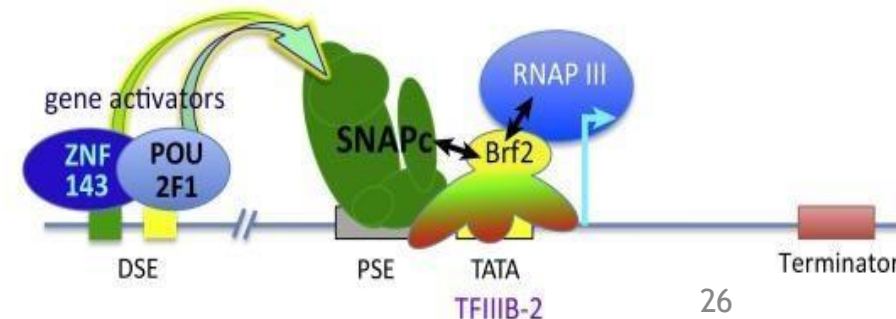
Type 1: 5S rRNA genes



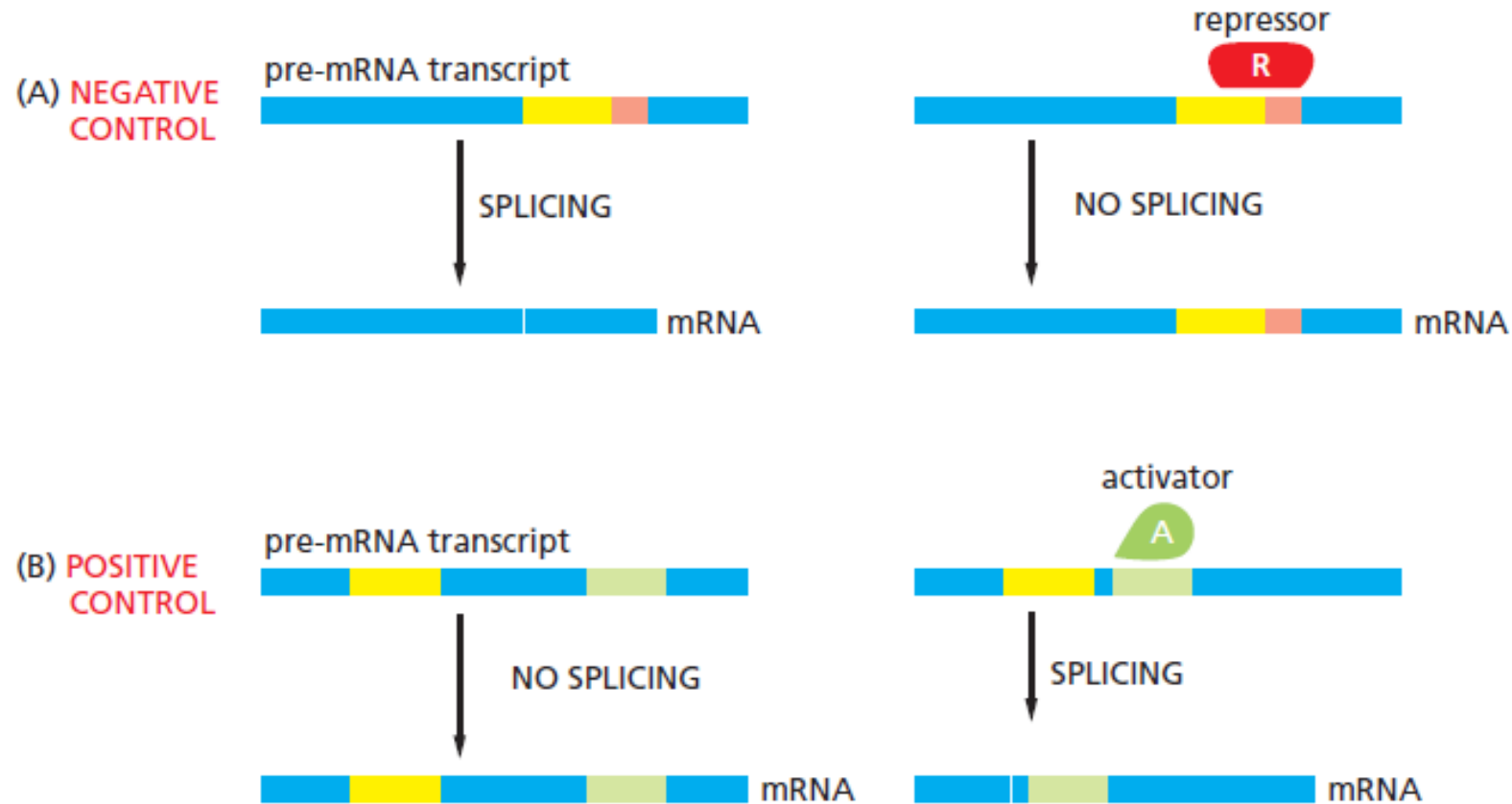
Type 2: tRNA genes, Alu elements



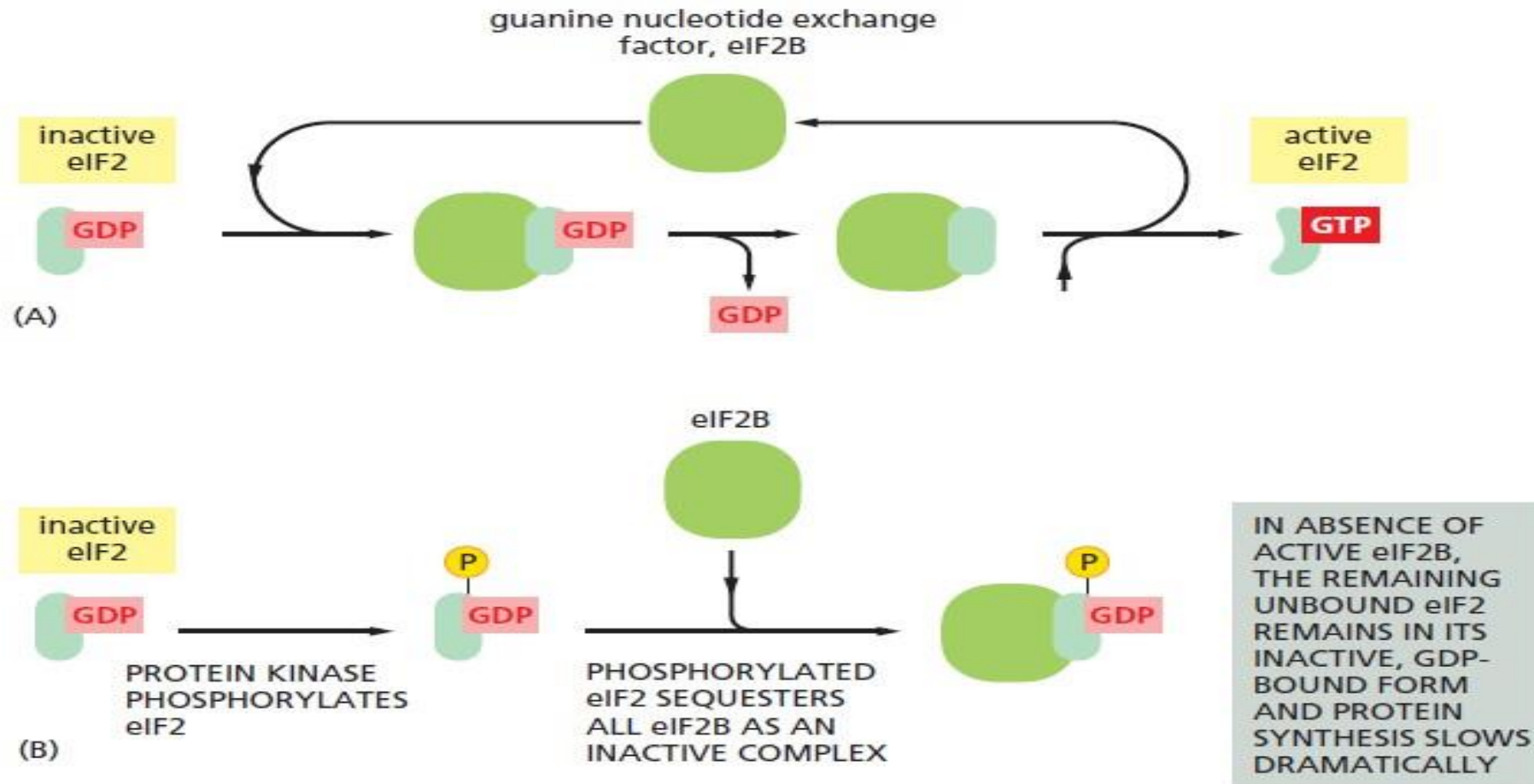
Type 3 (higher eukaryotes): U6 snRNA, MRP RNA, Y RNA, seleno tRNA^{[Ser]^{sec}}



NEGATIVE AND POSITIVE CONTROL OF ALTERNATIVE RNA SPLICING

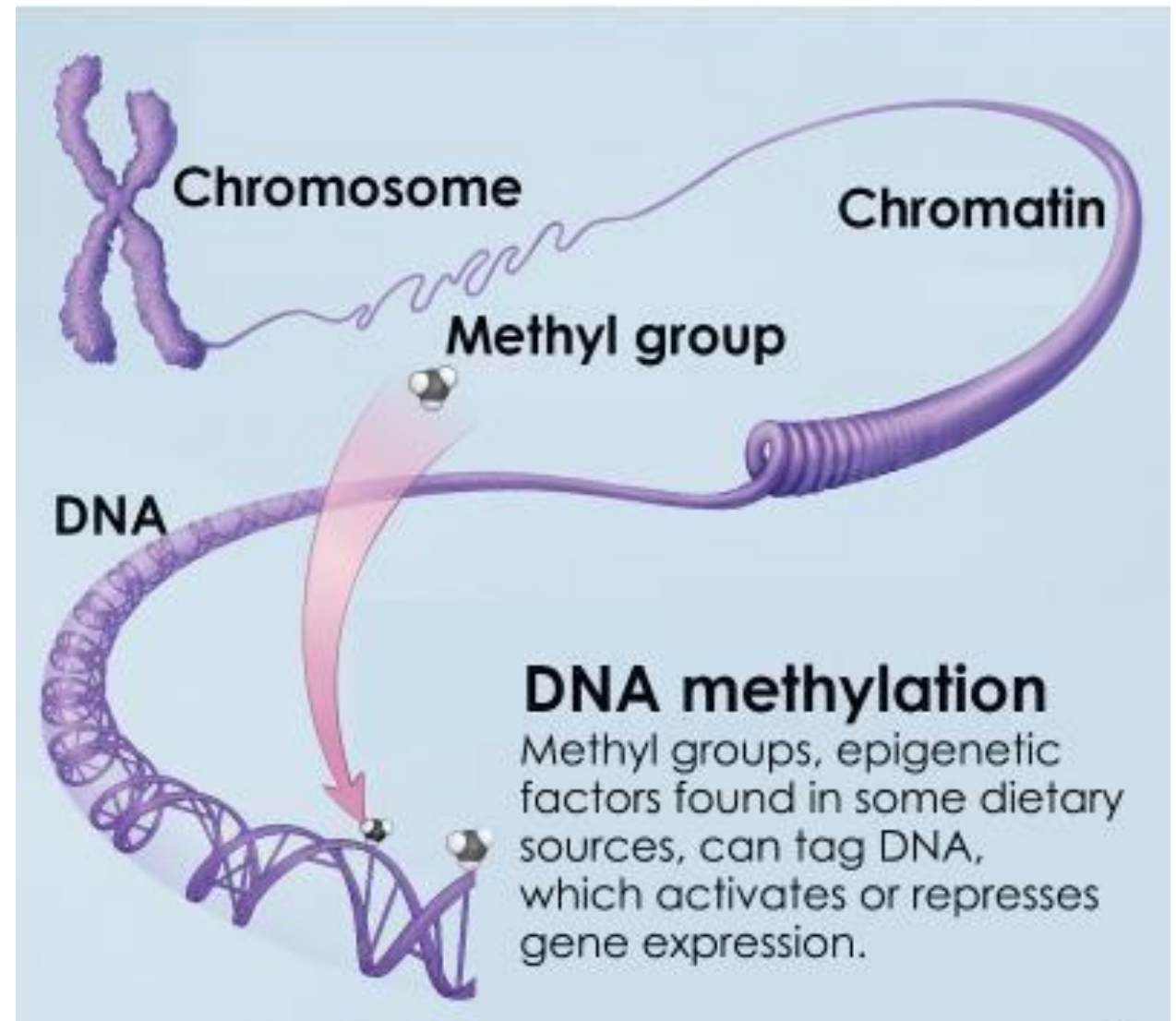


TAHAP TRANSLASI



DNA Methylation

- Apa peran metilasi DNA?
- **Metilasi DNA** merupakan proses biologis penambahan gugus metil kedalam susunan molekul **DNA**. Proses **metilasi** ini, dapat mengubah aktivitas suatu segmen **DNA** tanpa merubah sekuen dari **DNA** tersebut



REGULASI FAKTOR TRANSKRIPSI

1. Regulasi sementara
gen c-fos, c-jun, c-myc dan egr-1 merupakan gen yang mengkode faktor transkripsi secara temporal oleh jalur transduksi sinyal → pengikatan mitogen atau faktor diferensiasi, impuls saraf, dan kerusakan fisik
2. Regulasi dengan pengikatan ligan
contoh : Anggota reseptor hormon steroid.
3. Regulasi dengan sequestration (pengasingan) protein NFκ-B
4. Regulasi modifikasi pasca-translasi faktor transkripsi CREB melalui proses fosforilasi
5. Regulasi dengan pengeblokan empat ikatan pada DNA faktor transkripsi NF-E yang melekat pada kotak CCAAT
6. Regulasi dengan pengeblokan aktivitas penghambatan faktor transkripsi Gal4 oleh protein Gal80
7. Regulasi dengan mekanisme silencing silencer → pengendali negative

