

# «Ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης» - Φροντιστήριο

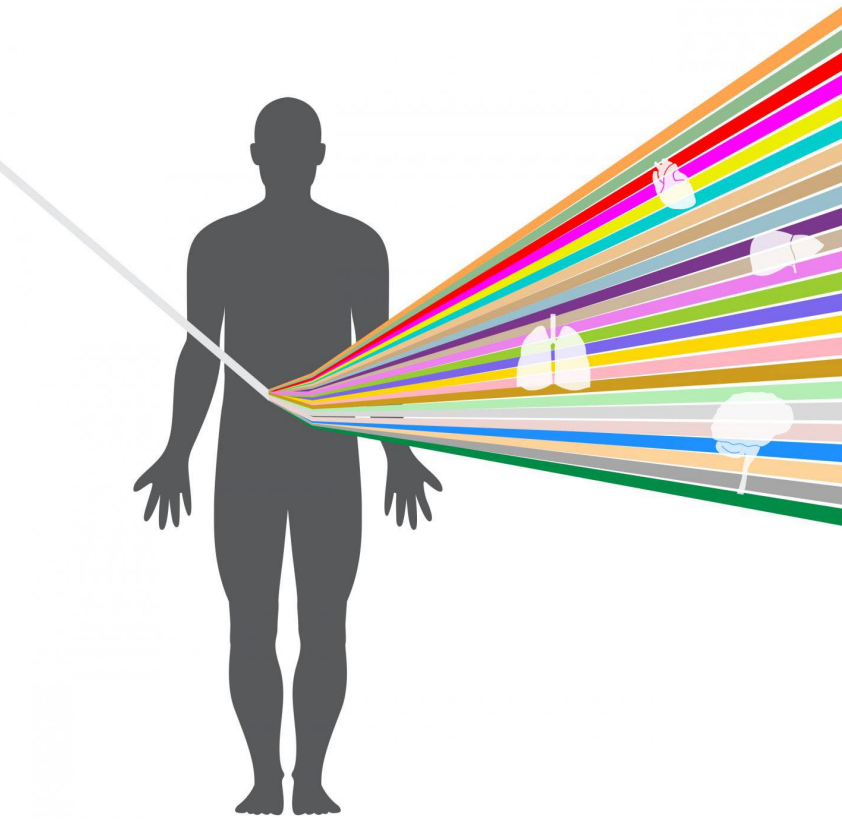
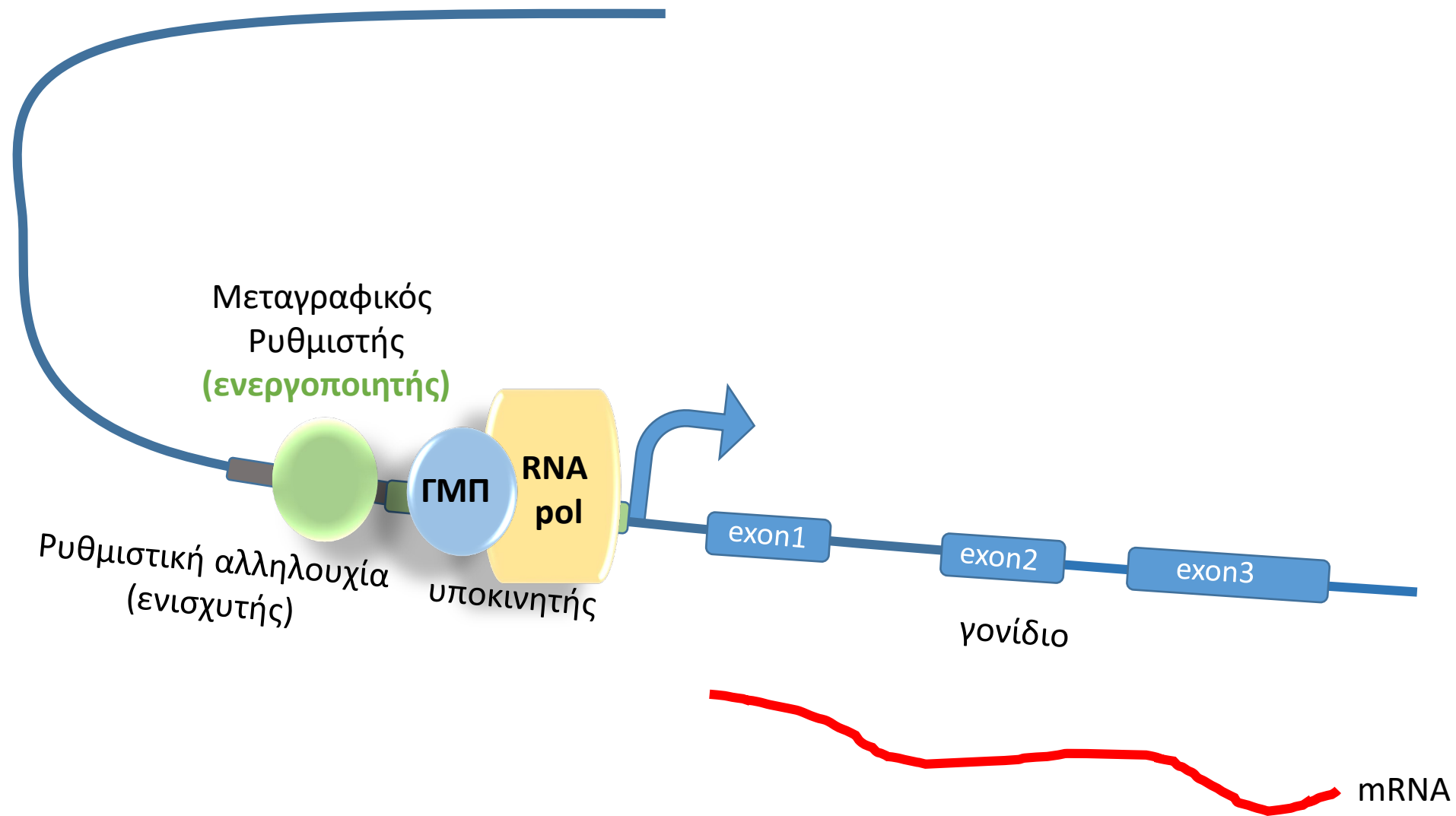


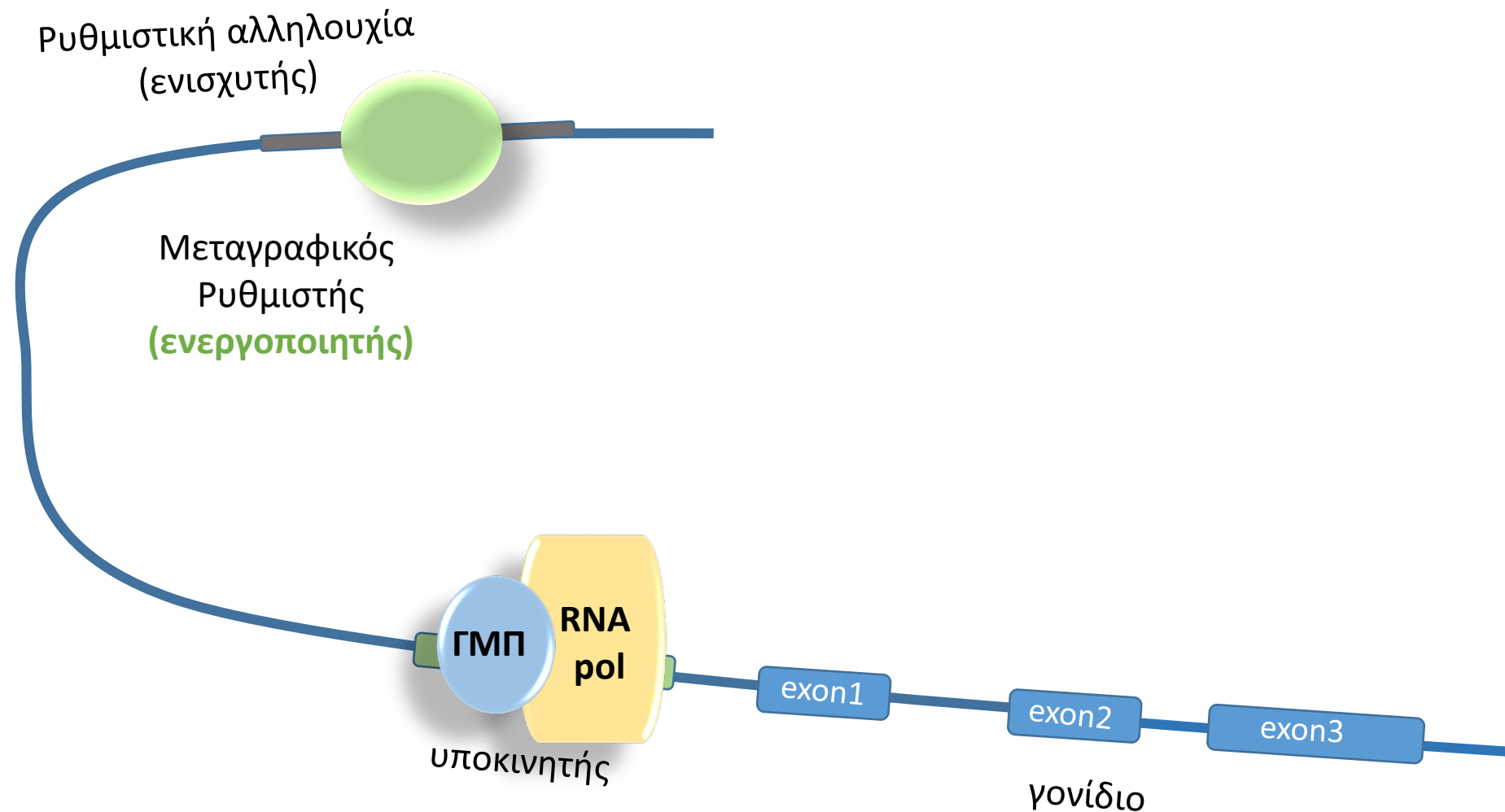
Image from *Science* 11 SEP 2020 : 1316-1317

Βασίλης Ρούκος  
Εργαστήριο Γενικής Βιολογίας  
Νοέμβρης 2023

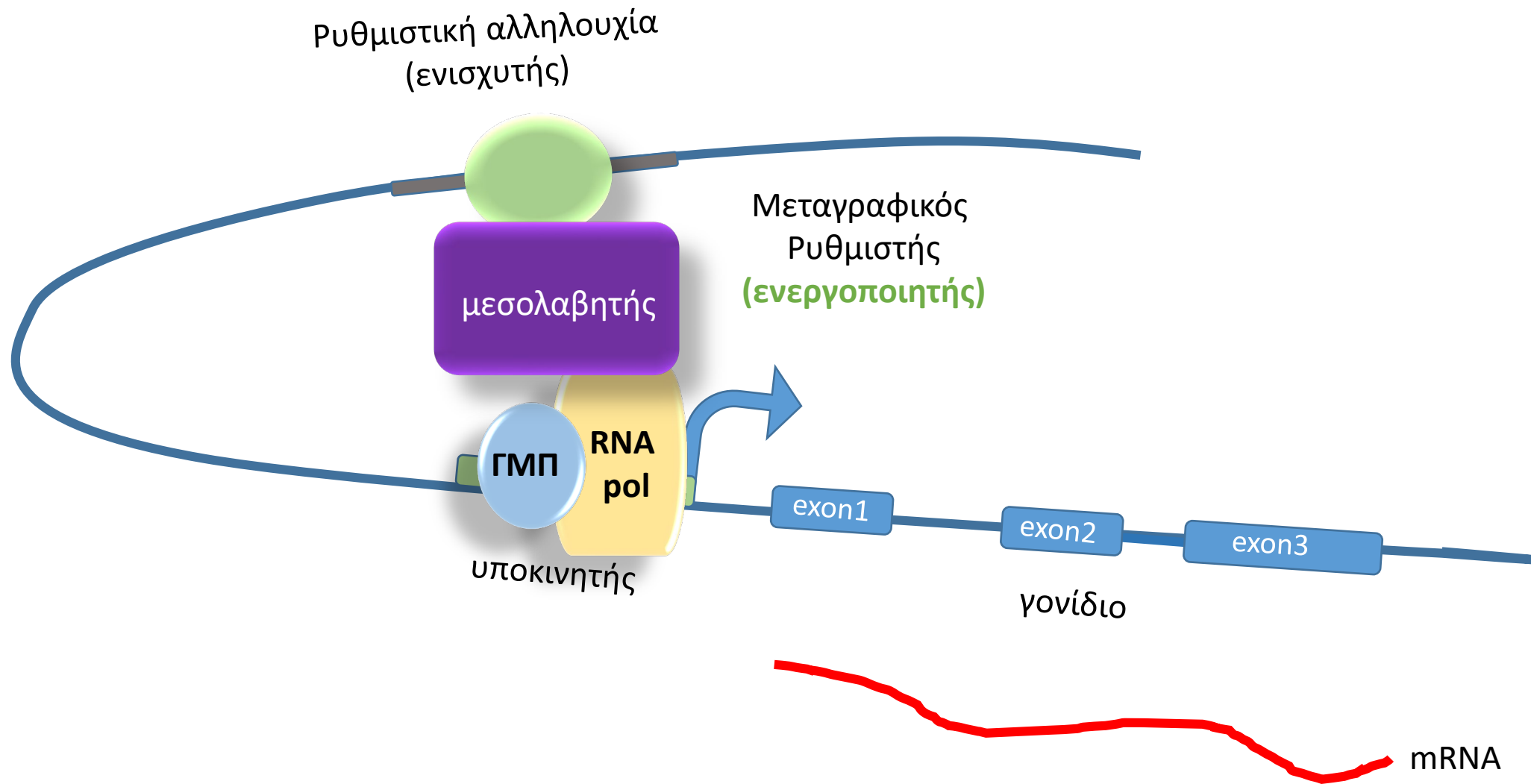
# Τρόποι ρύθμισης της έναρξης της μεταγραφής



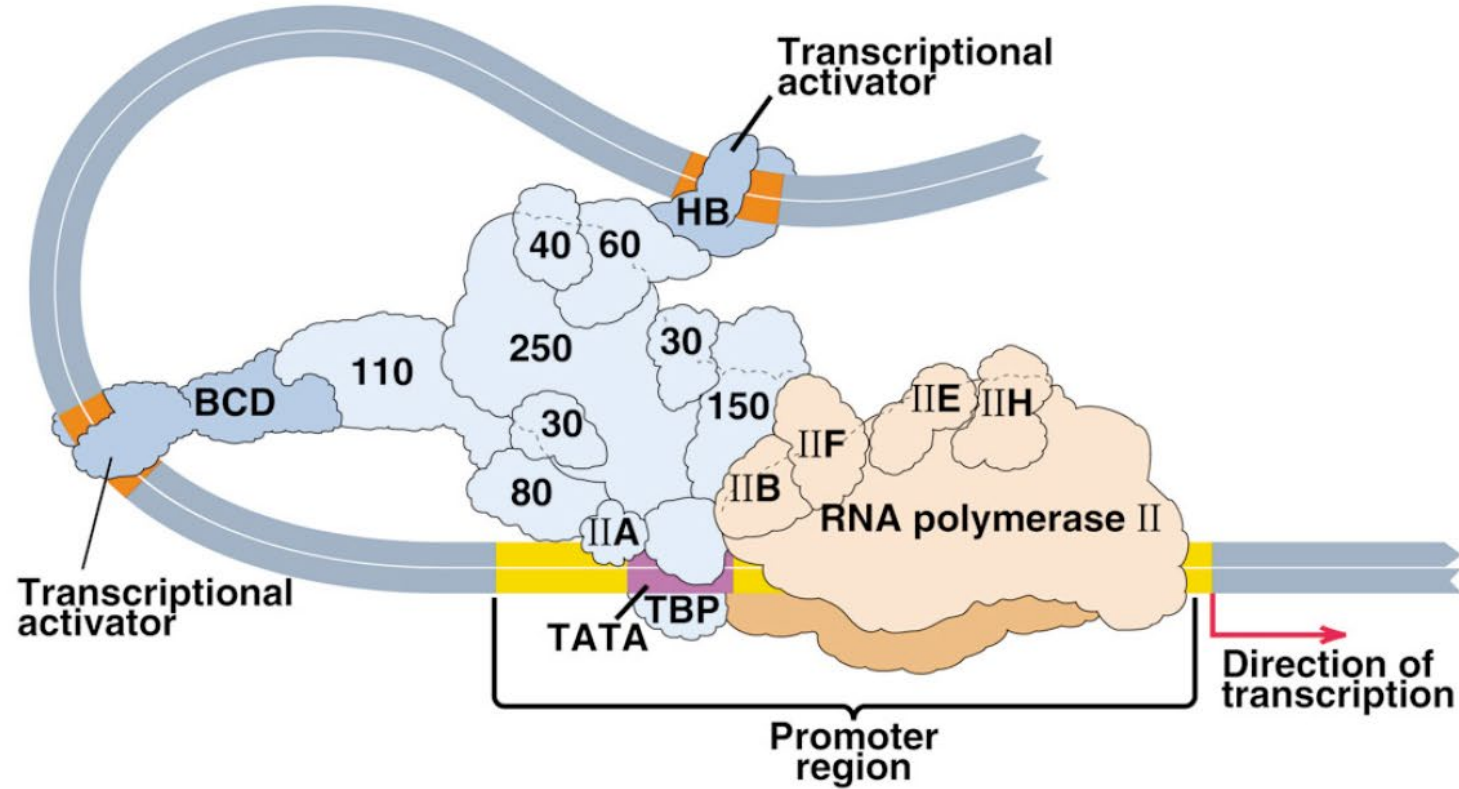
# Τρόποι ρύθμισης της έναρξης της μεταγραφής



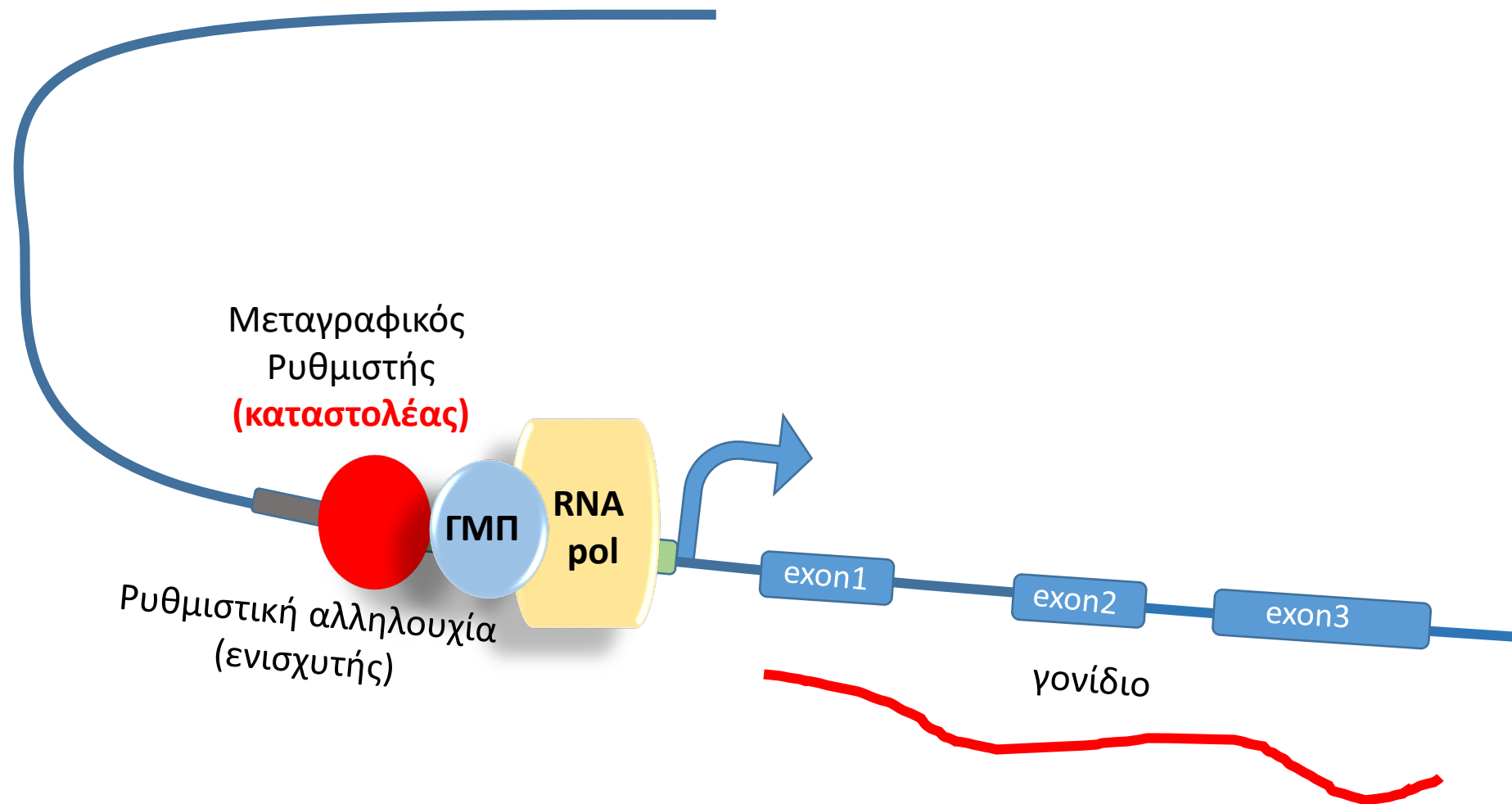
# Τρόποι ρύθμισης της έναρξης της μεταγραφής



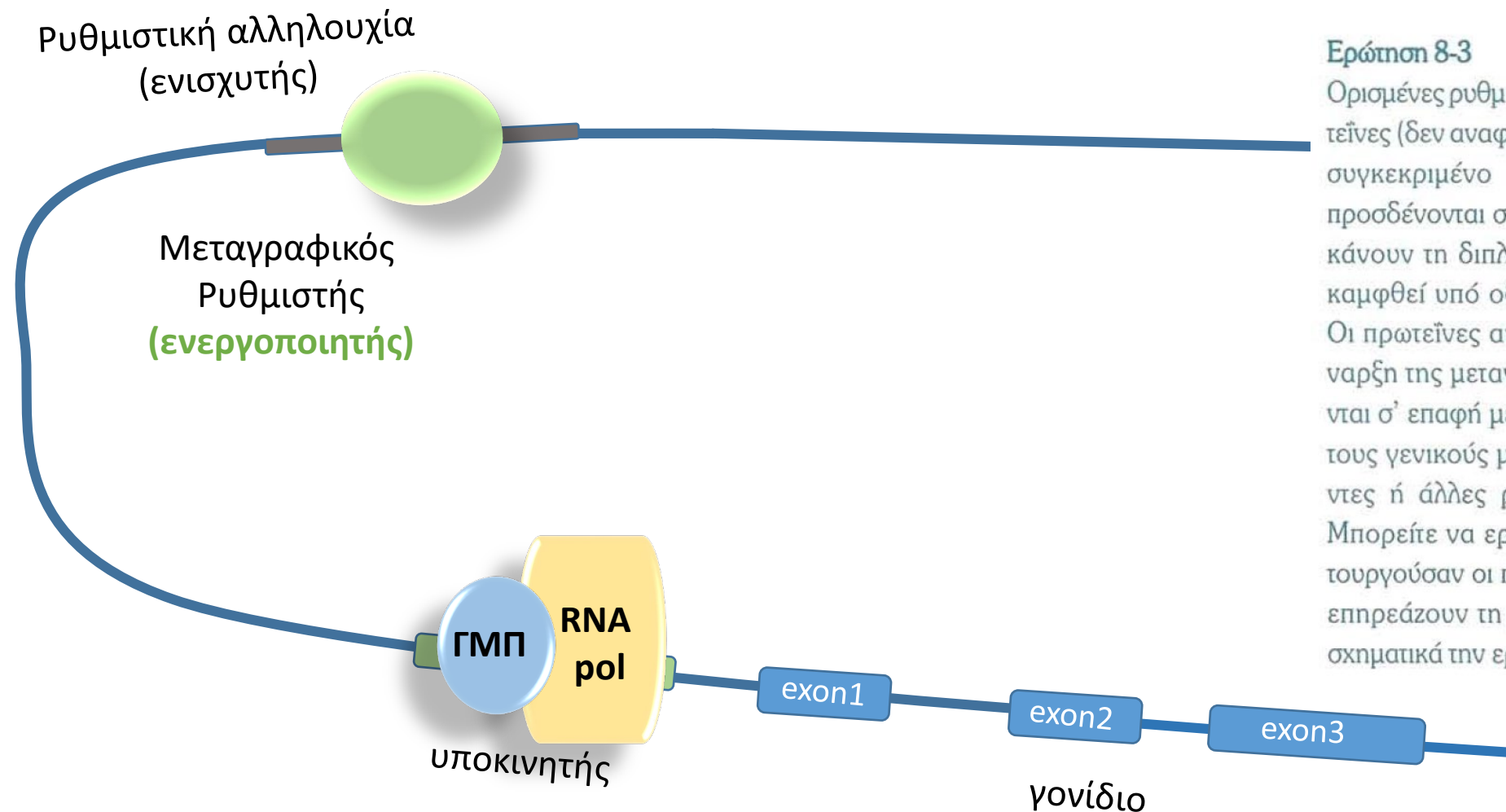
# Τρόποι ρύθμισης της έναρξης της μεταγραφής



# Τρόποι ρύθμισης της έναρξης της μεταγραφής



# Τρόποι ρύθμισης της έναρξης της μεταγραφής



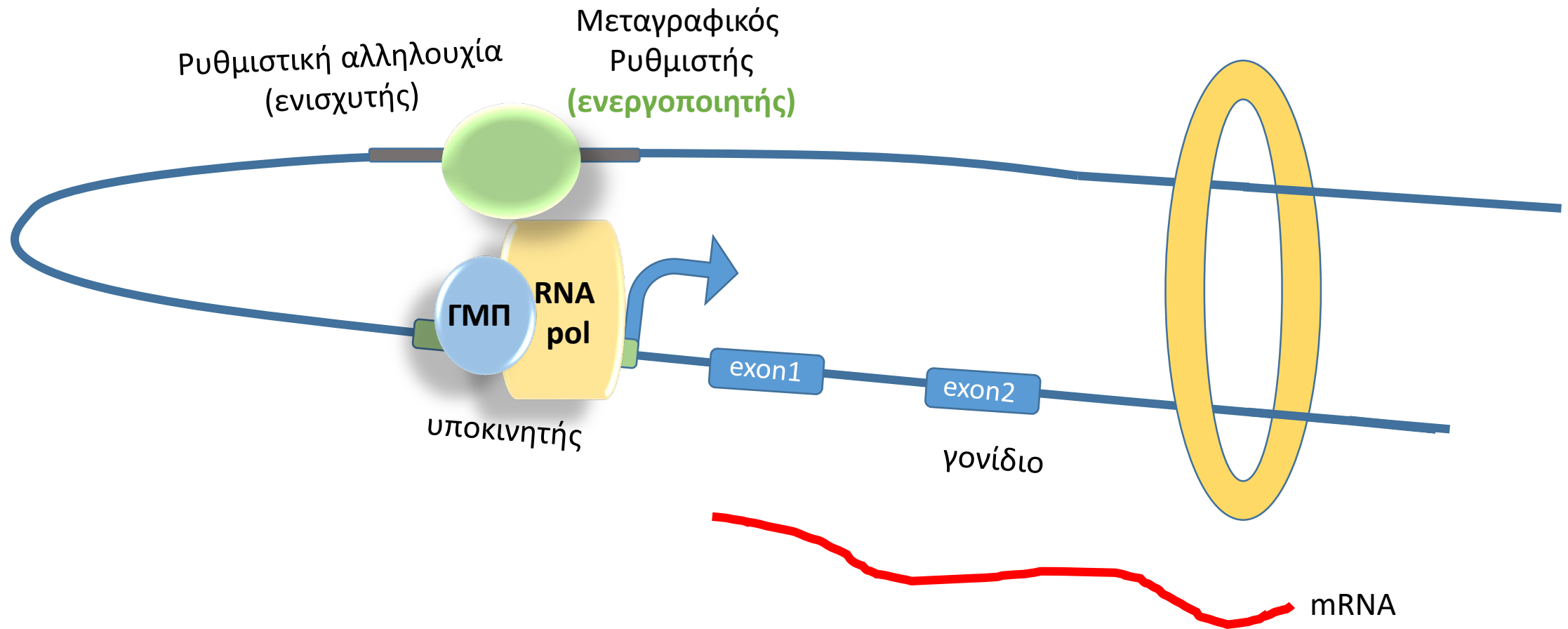
## Ερώτηση 8-3

Ορισμένες ρυθμιστικές πρωτεΐνες (δεν αναφέρονται στο συγκεκριμένο κεφάλαιο) προσδένονται στο DNA και κάνουν τη διπλή έλικα να καμφθεί υπό οξεία γωνία.

Οι πρωτεΐνες αυτές επηρεάζουν την έναρξη της μεταγραφής χωρίς να έρχονται σ' επαφή με την RNA πολυμεράση, τους γενικούς μεταγραφικούς παράγοντες ή άλλες ρυθμιστικές πρωτεΐνες. Μπορείτε να ερμηνεύσετε πώς θα λειτουργούσαν οι πρωτεΐνες αυτές ώστε να επηρεάζουν τη μεταγραφή; Αποδώστε σχηματικά την ερμηνεία σας.



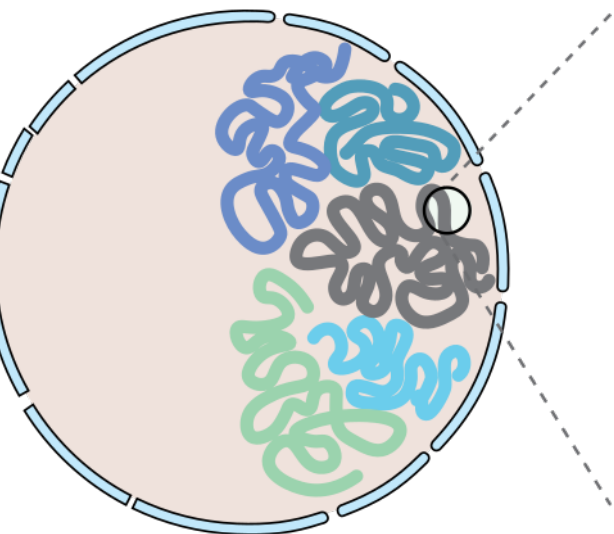
# Τρόποι ρύθμισης της έναρξης της μεταγραφής



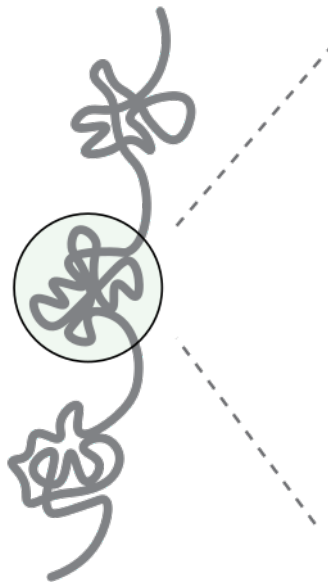


# Η οργάνωση του γονιδιώματος μπορεί να ρυθμίζει αλληλεπιδράσεις μεταξύ υποκινητών γονιδίων και ενισχυτών

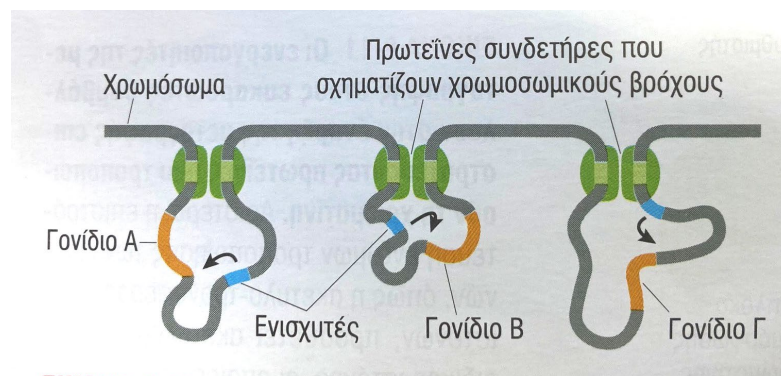
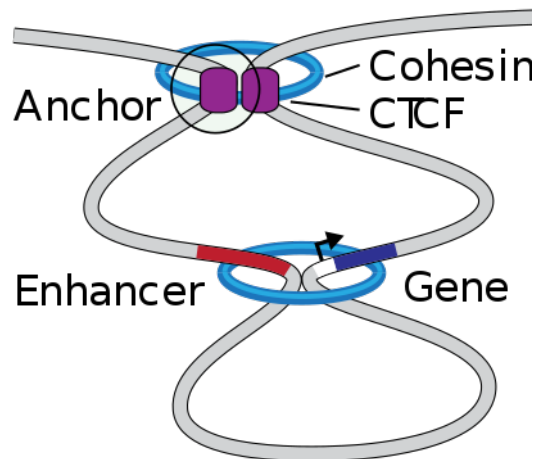
Χρωσωμική περιοχή



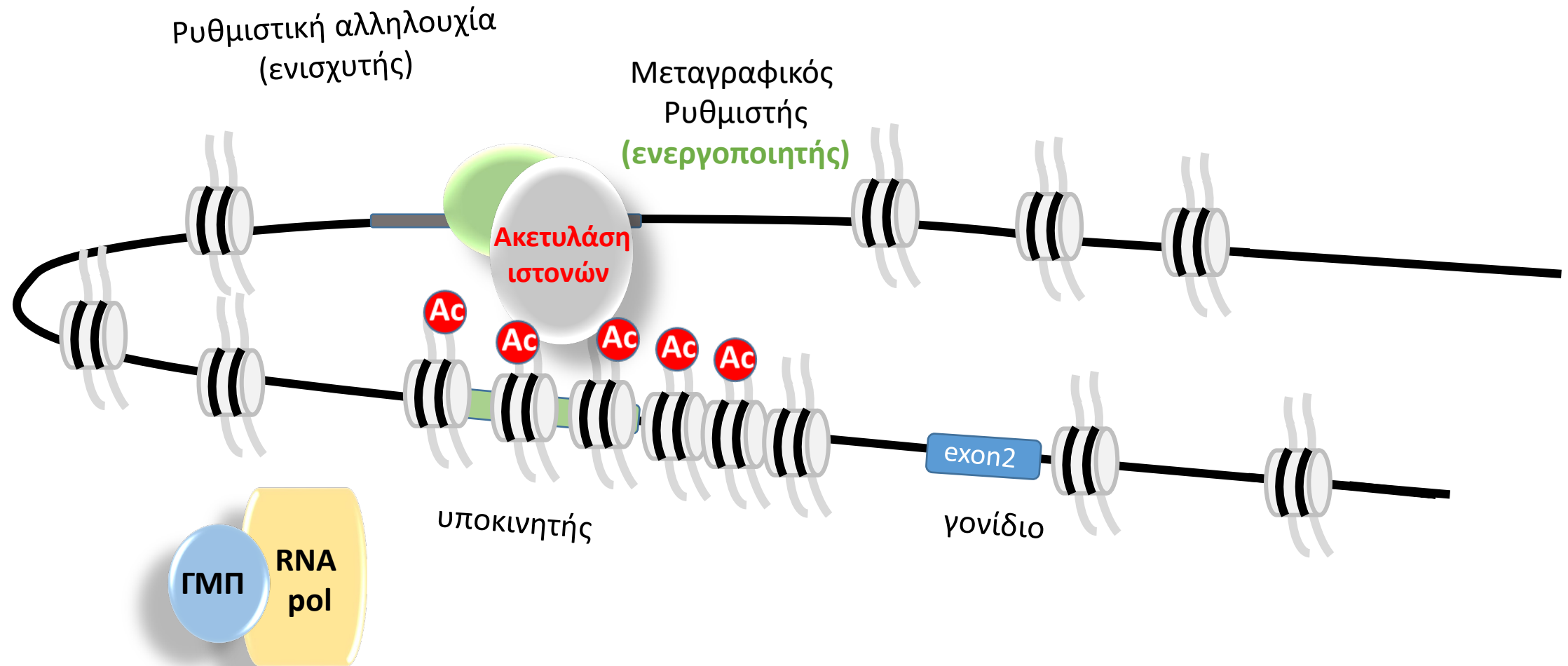
Τοπολογικά σχετιζόμενες περιοχές



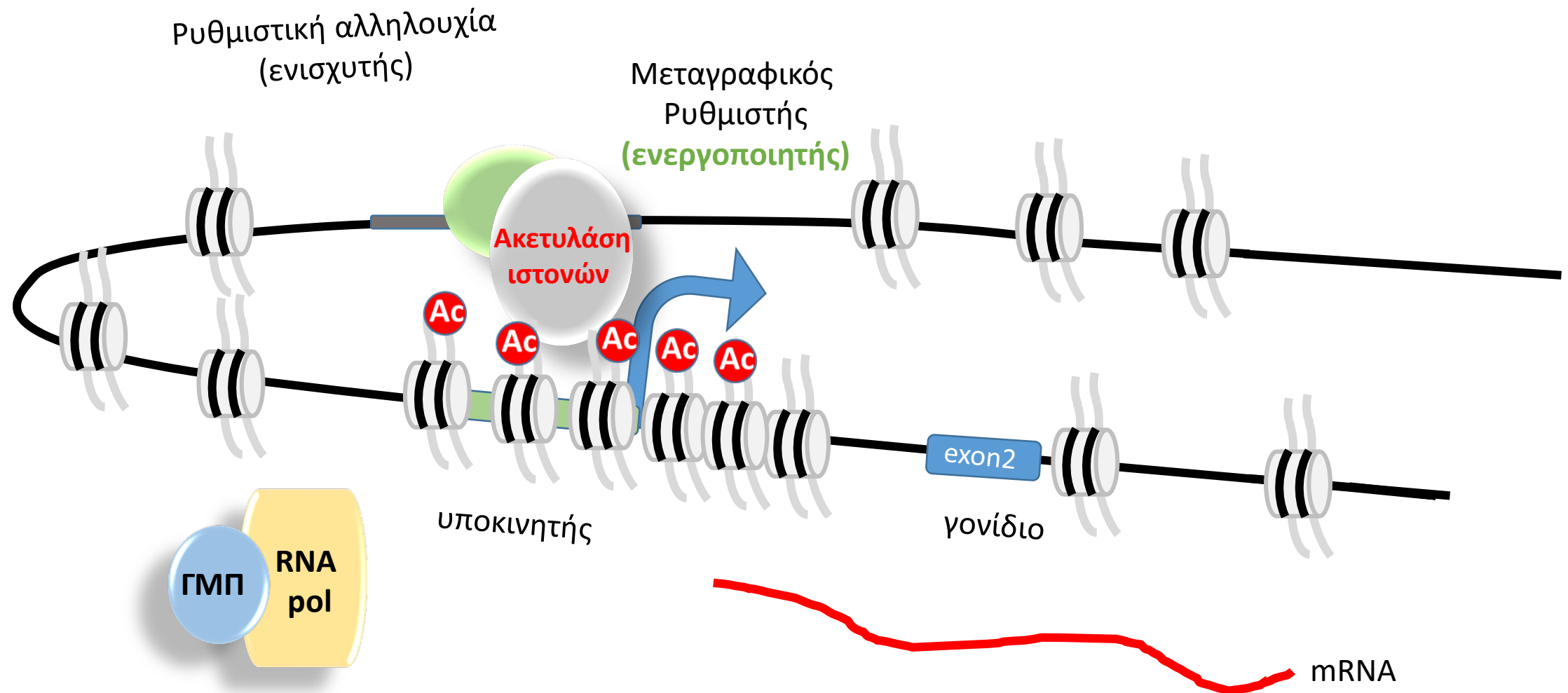
Θηλιές χρωματίνης



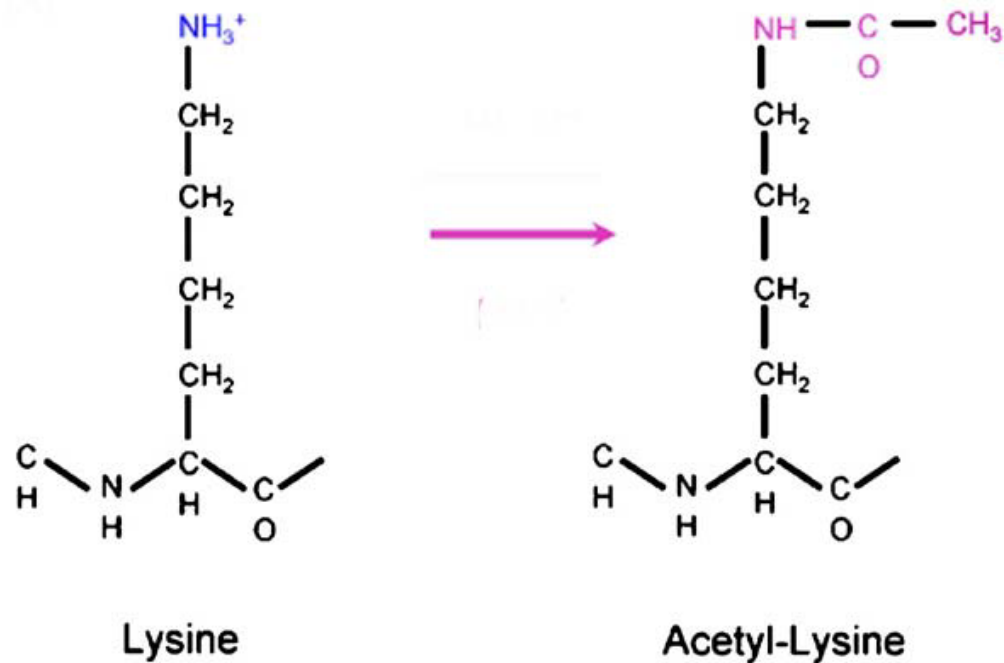
# Μεταγραφικός ενεργοποιητής μπορεί να αλλάξει τη δομή της χρωματίνης



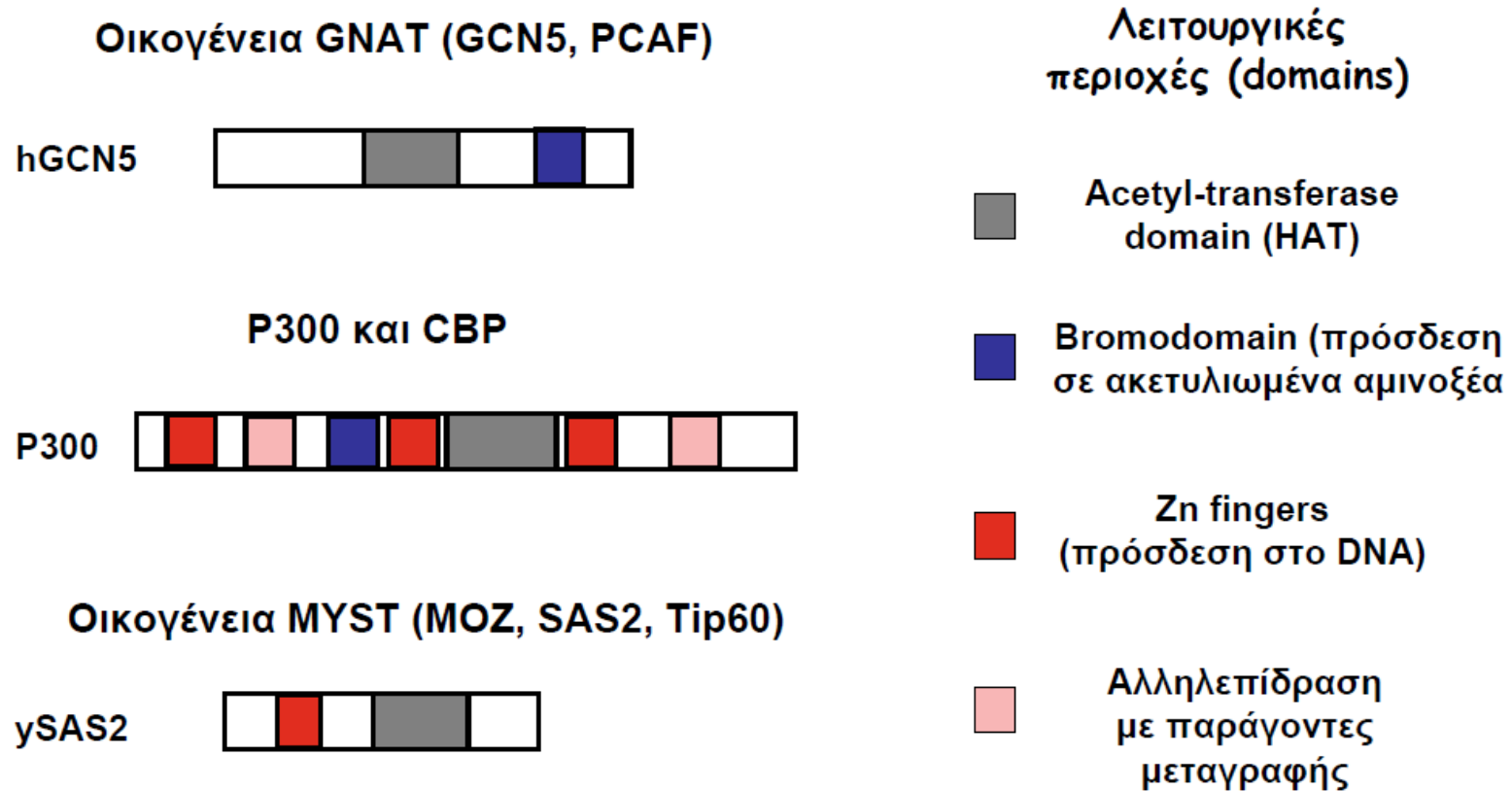
# Μεταγραφικός ενεργοποιητής μπορεί να αλλάξει τη δομή της χρωματίνης



Μεταφορά ακετυλικής ομάδας σε αμινοξικό κατάλοιπο Λυσίνης ή Αργινίνης και δημιουργία ε-N-ακέτυλο-λυσίνης ή ε-N-ακέτυλο-αργινίνης



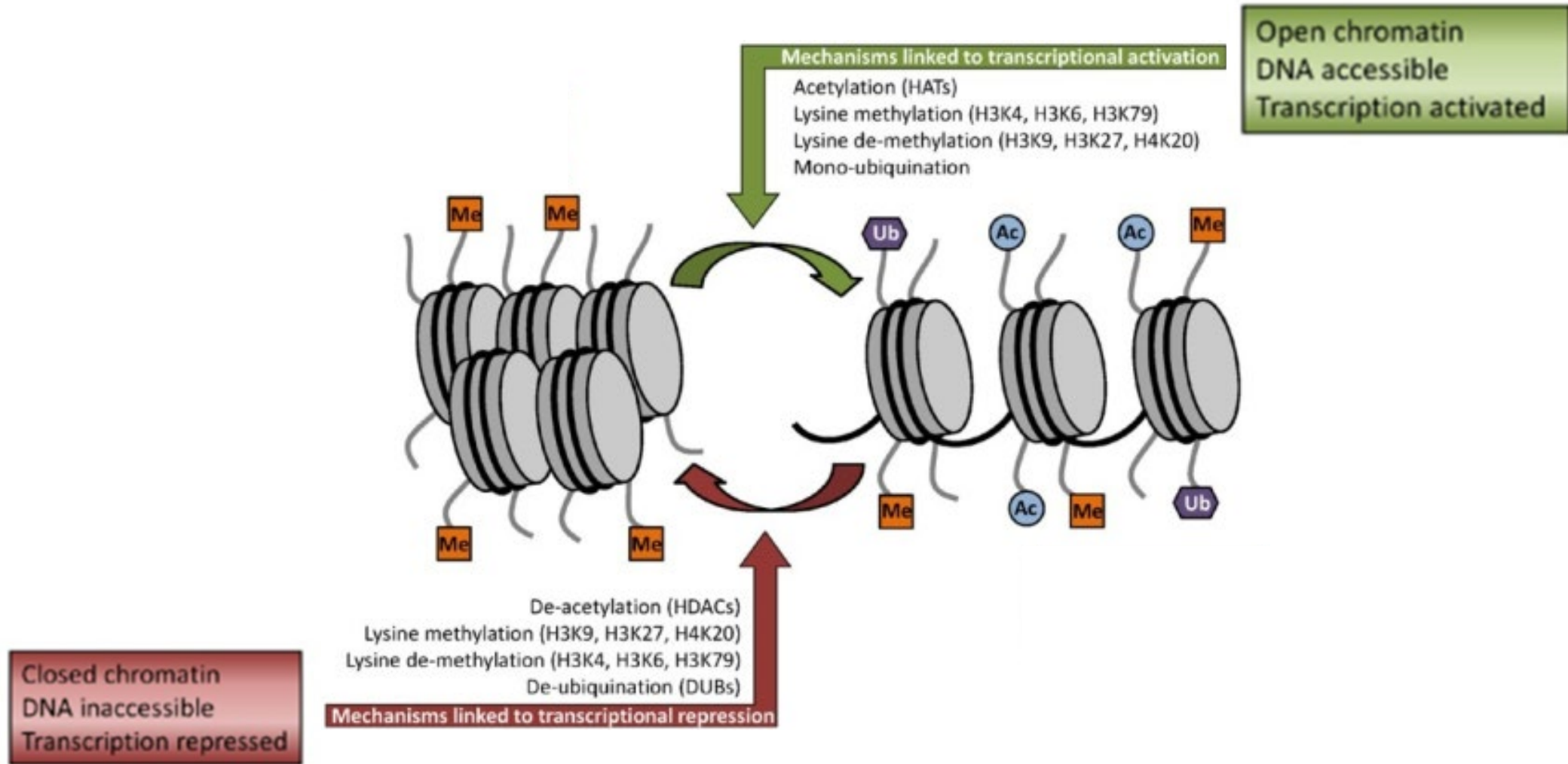
# Πρωτεΐνες μεταφοράς ακετυλομάδων σε ιστόνες (histone acetyl transferases, HATs)



Ακετυλίωση Ιστονών ενεργοποιεί την έκφραση γονιδίων, με τους ακόλουθους τρόπους:

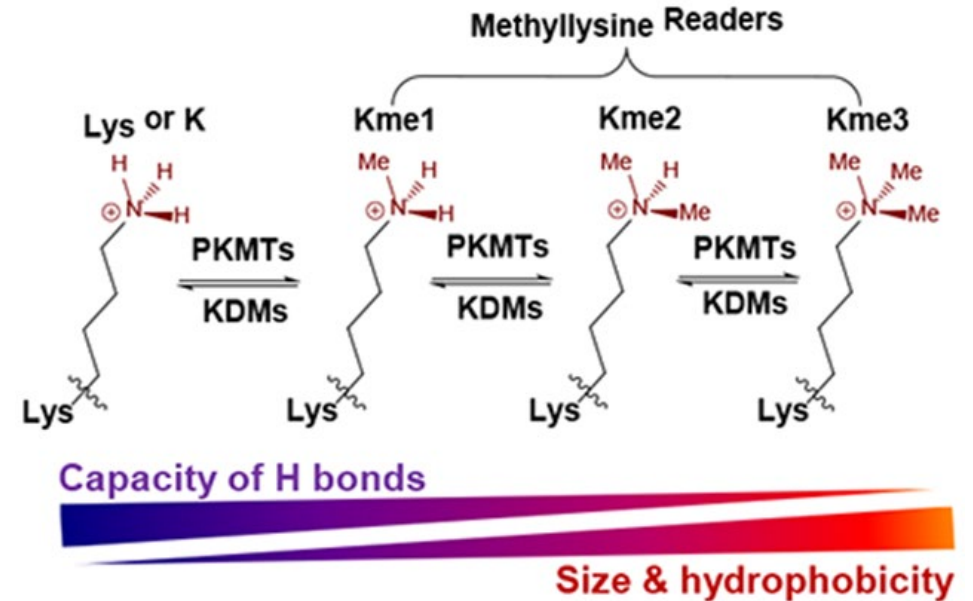
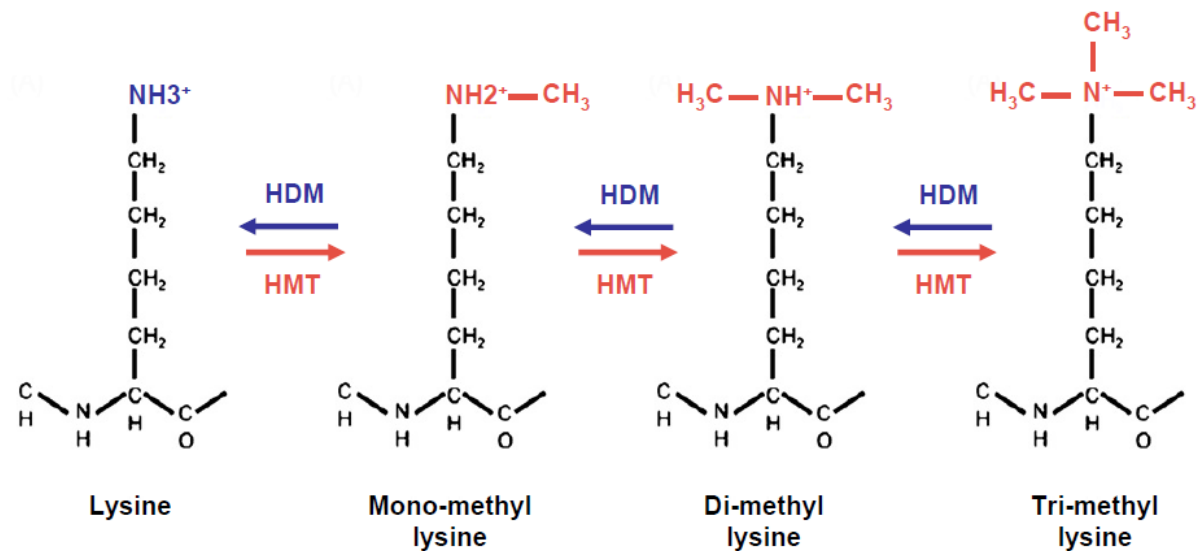
1. Ακετυλίωση Ιστονών από τις HATs επιφέρει αλλαγή του φορτίου αυτών, χαλάρωση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των «ουρών» των Ιστονών και «άνοιγμα» της δομής της χρωματίνης Η «ανοιχτή» χρωματίνη είναι ευκολότερα προσβάσιμη σε παράγοντες της μεταγραφής και RNA πολυμεράση
2. Οι HATs προσδένονται στις ακετυλιωμένες Ιστονές μέσω του Bromodomaiin και προσελκύουν μεταγραφικούς παράγοντες σε ενισχυτές ή υποκινητές γονιδίων
3. Μεταγραφικοί παράγοντες και Chromatin remodeling enzymes συνδέονται απευθείας στις ακετυλιωμένες Ιστονές, μέσω των δικών τους Bromodomains και επάγουν μεταγραφή γονιδίων ή περαιτέρω χαλάρωση της χρωματίνης αντίστοιχα

# Διαφορετικές τροποποιήσεις των ιστονών έχουν διαφορετικό αποτέλεσμα ρύθμισης



# Μεθυλίωση των ιστονών

- Τροποποίηση αμινοξικών καταλοίπων Λυσίνης ή Αργινίνης με προσθήκη ενός, δύο ή τριών μεθυλικών ομάδων





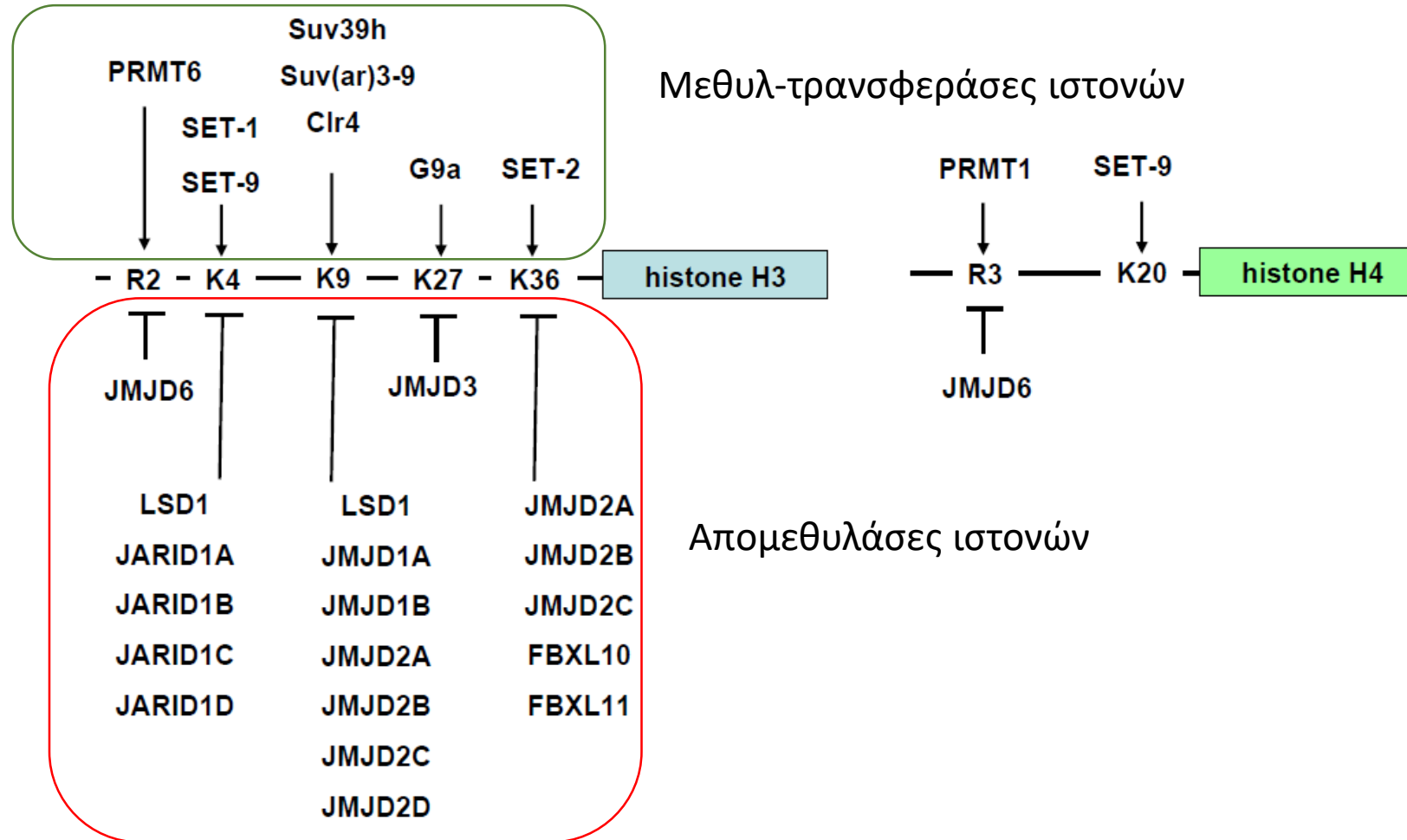
Μεθυλιώσεις Ιστονών αλλάζουν τις αλληλεπιδράσεις του νουκλεοσώματος με πρωτεΐνες οι οποίες προσδένονται σε Ιστοόνες

Μεθυλιώσεις Ιστονών σχετίζονται με ενεργοποίηση ή καταστολή της μεταγραφής, ανάλογα με το αμινοξικό κατάλοιπο

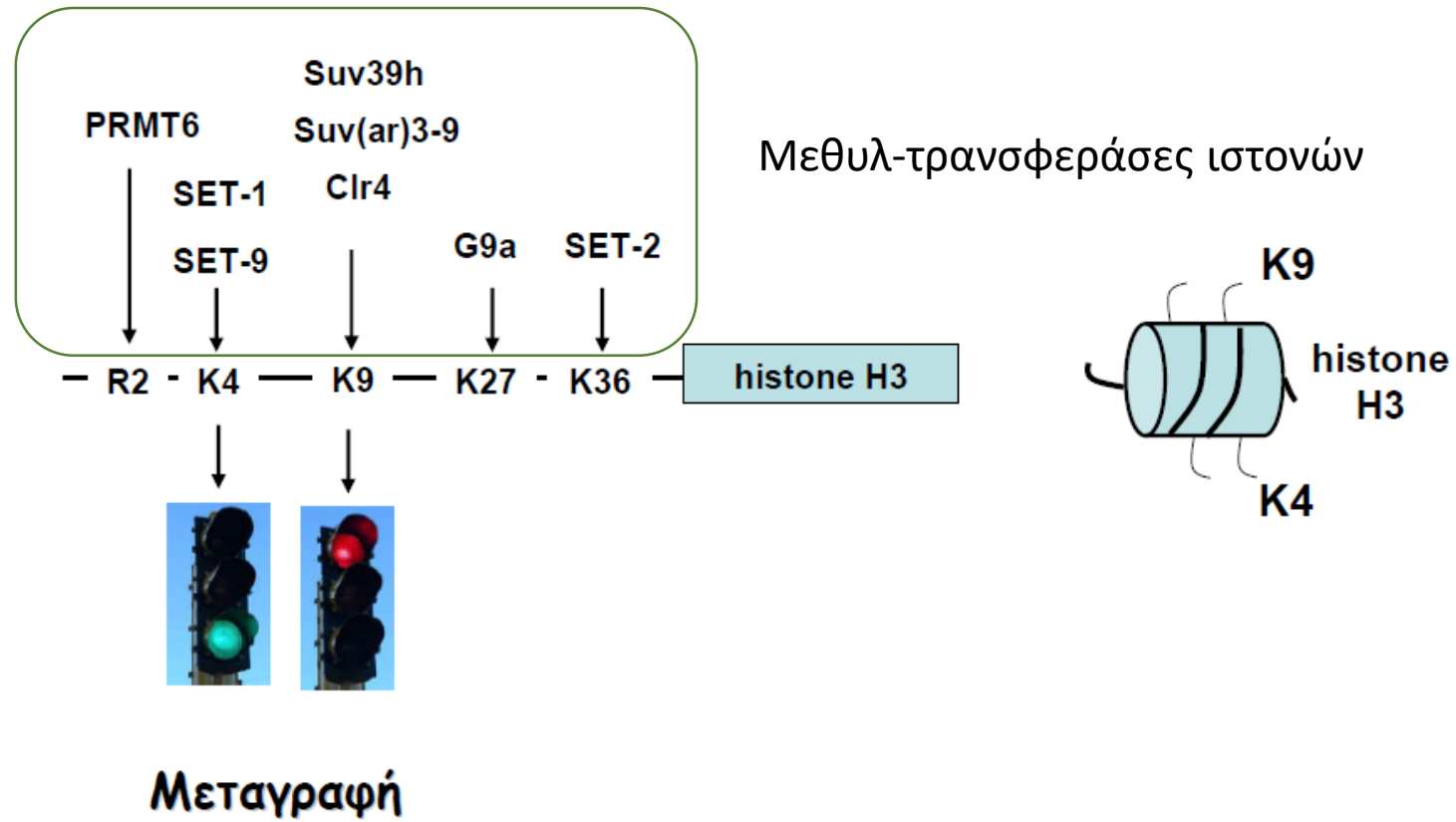
Οι Histone Methyltransferases (HMTs) μεθυλιώνουν αμινοξικά κατάλοιπα Ιστονών

Οι Histone Demethylases (HDMs) απομεθυλιώνουν αμινοξικά κατάλοιπα Ιστονών

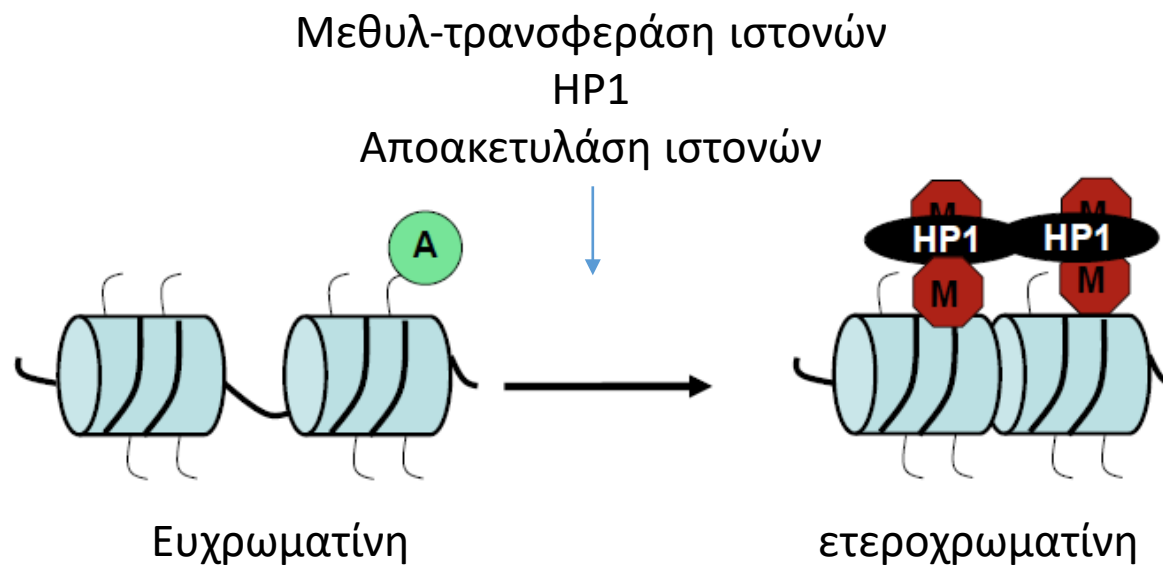
# Μεθυλίωση vs απομεθυλίωση των ιστονών



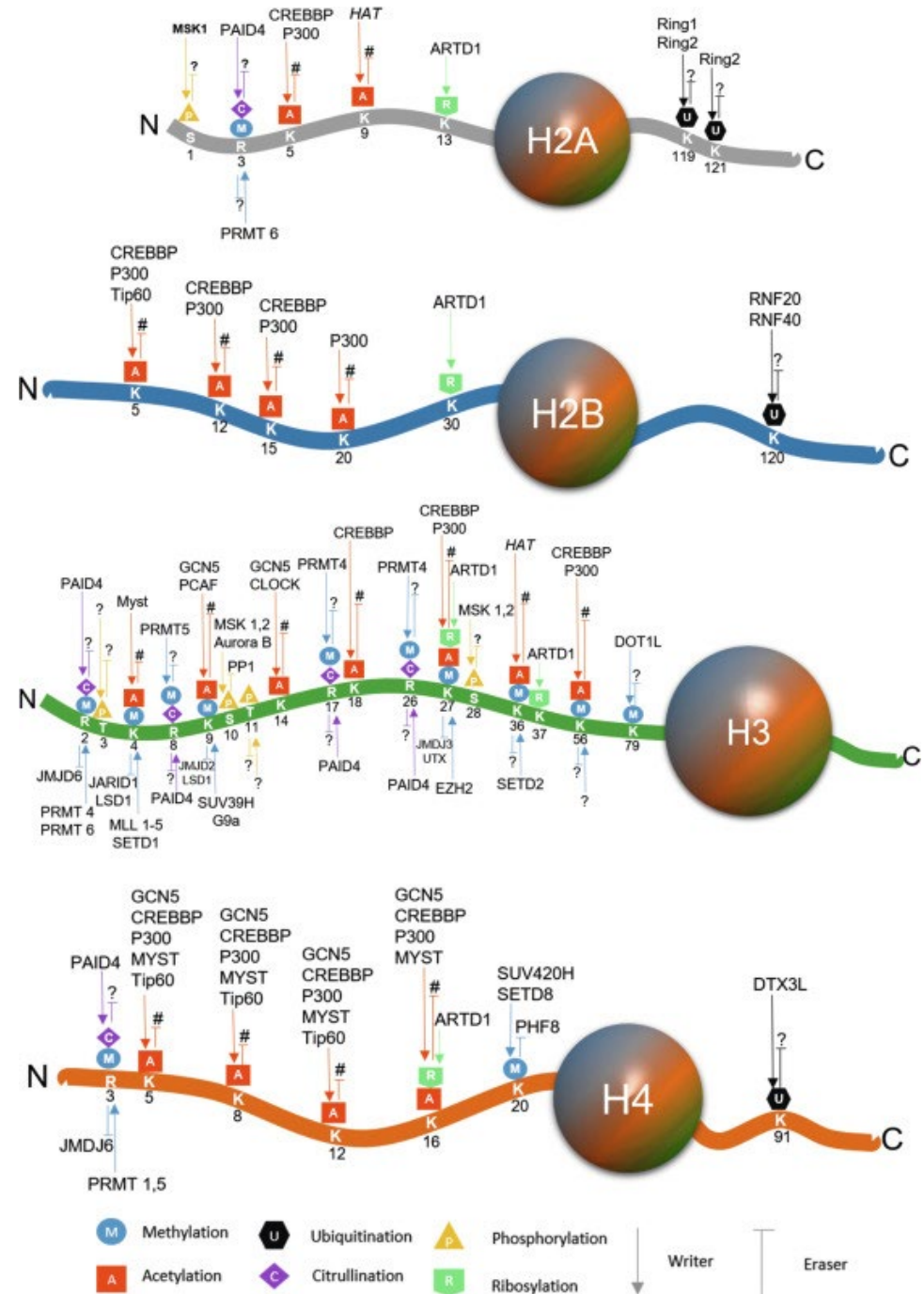
# Μεθυλίωση H3-K4 και H3-K9



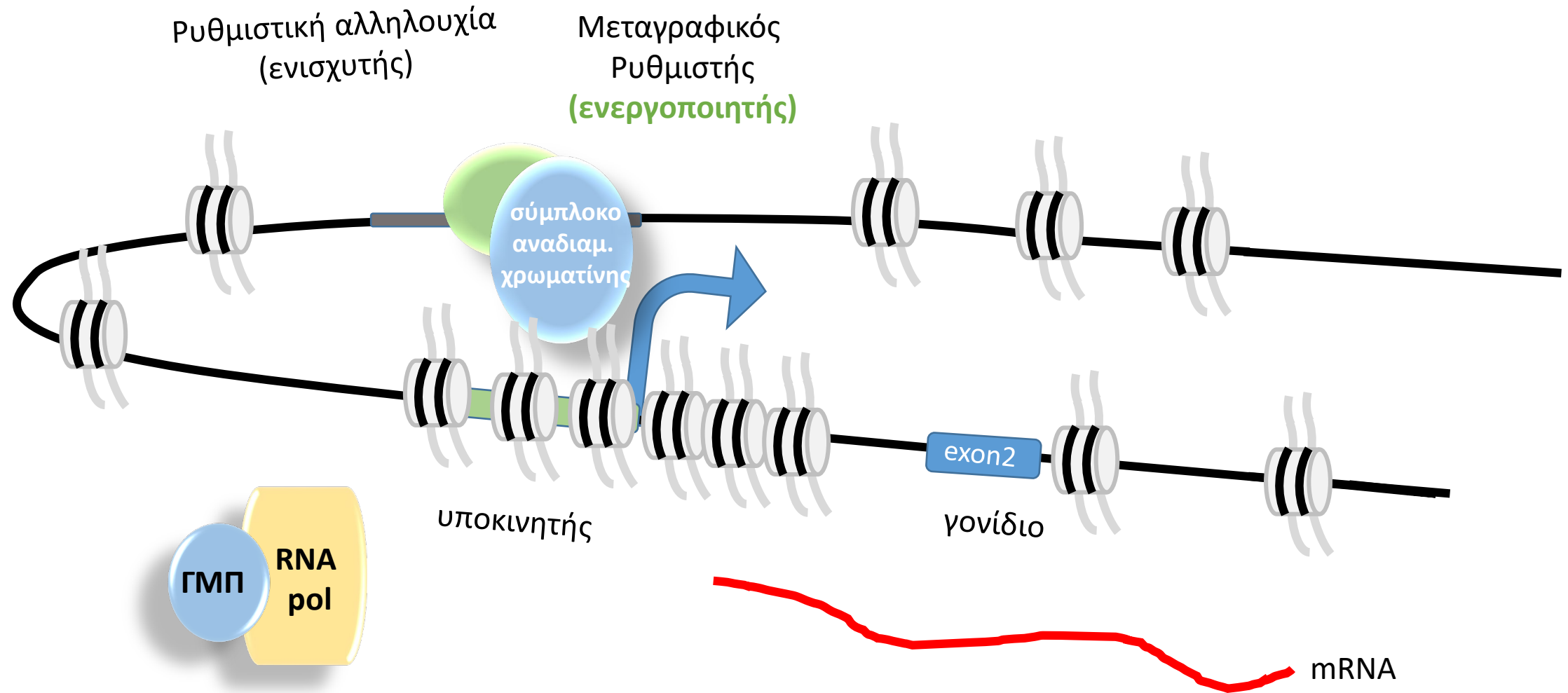
# Η μεθυλίωση της H3-K9 σχετίζεται με το σχηματισμό της ετεροχρωματίνης



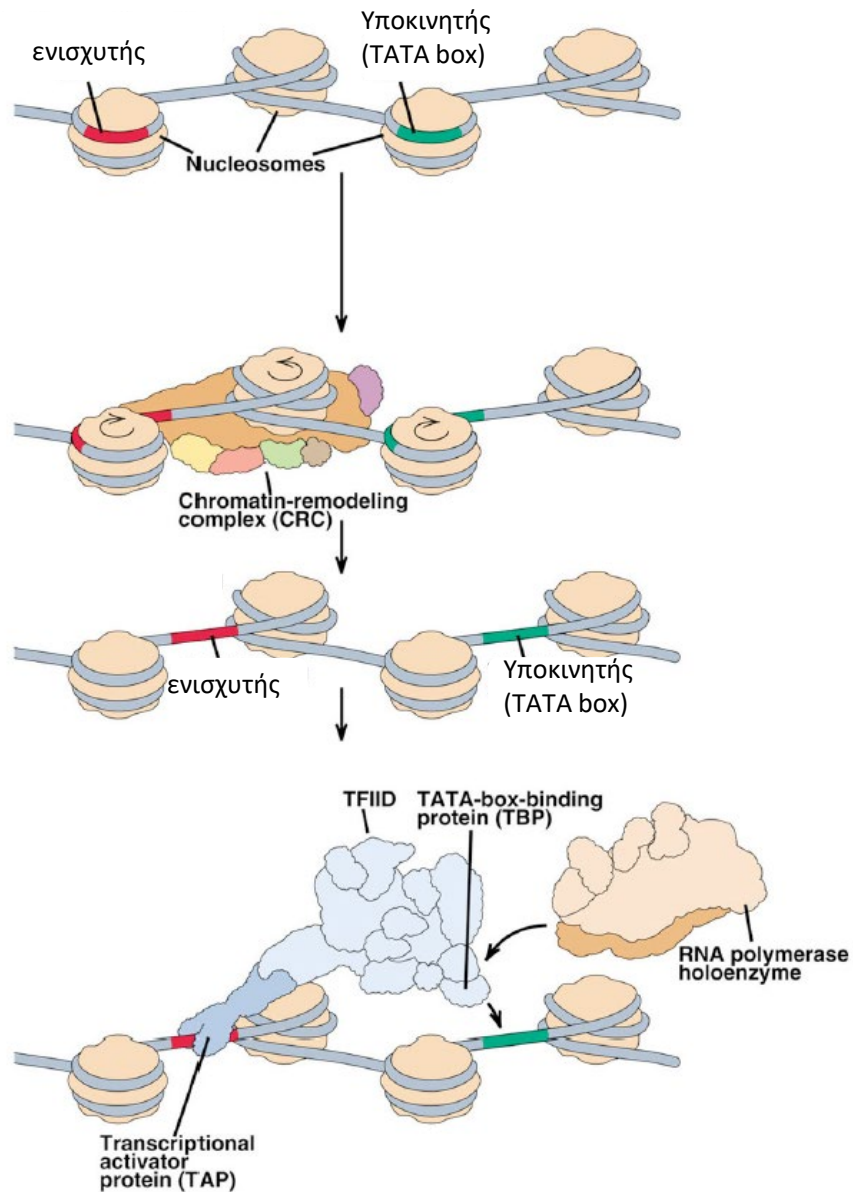
# Παραδείγματα ενζύμων τροποποίησης των ιστονών



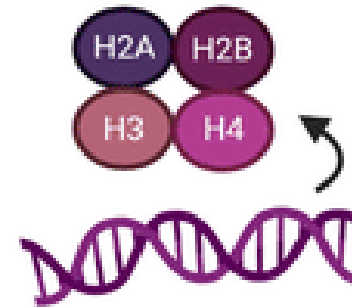
# Μεταγραφικός ενεργοποιητής μπορεί να αλλάξει τη δομή της χρωματίνης



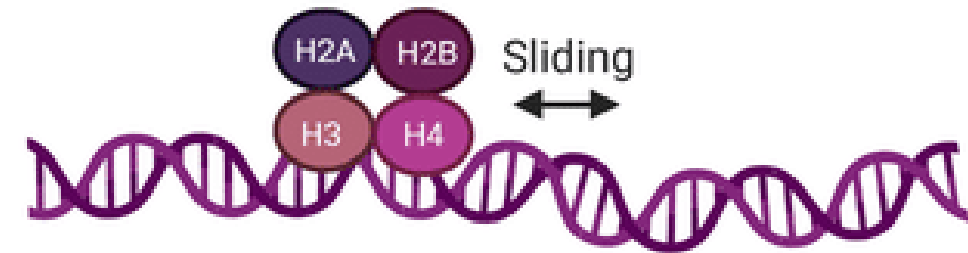
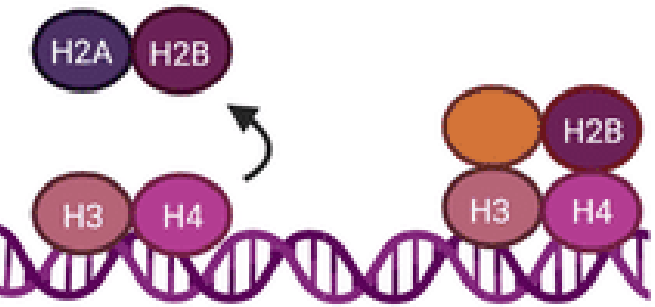
# Τρόπος δράσης συμπλόκων αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης



Histone Ejection



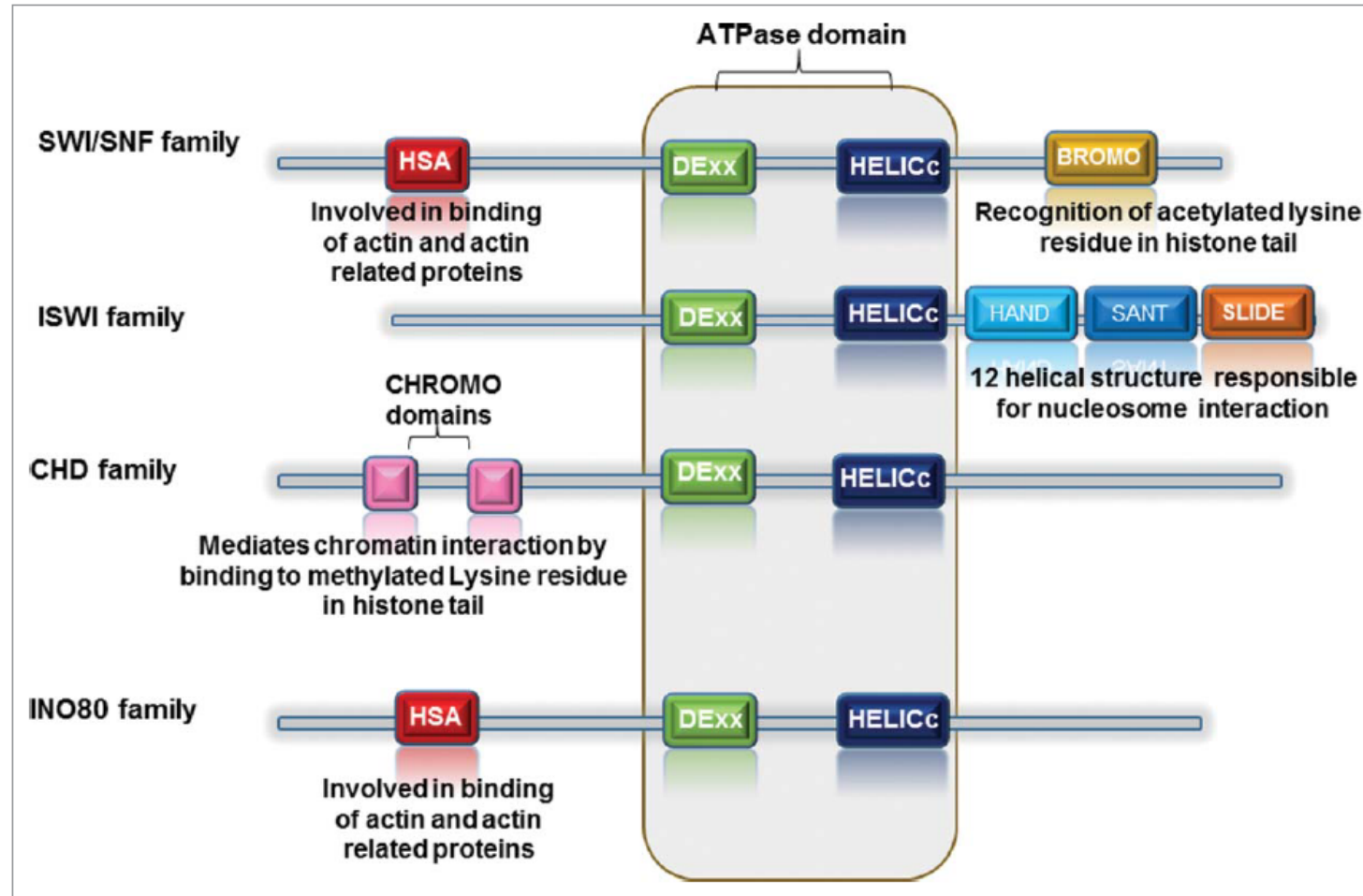
Histone Eviction



Chromatin remodeling

From <https://biolympiads.com/wp-content/uploads/2018/09/Sect9RegulationEukaryotes.pdf>

# Οικογένειες συμπλόκων αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης



**Figure 1.** Diagrammatic representation of chromatin remodeler family highlighting the conserved domain with each family member. The DEX and HELICc domains are conserved throughout the family. However, HAND, SANT and SLIDE domains are specific to ISWI family, whereas BROMO domain distinguishes the SWI/SNF family. The presence of CHROMO domains is characteristic of CHD family.



# Παραλλαγές ιστονών (histone variants)

## Histone variants

H2A

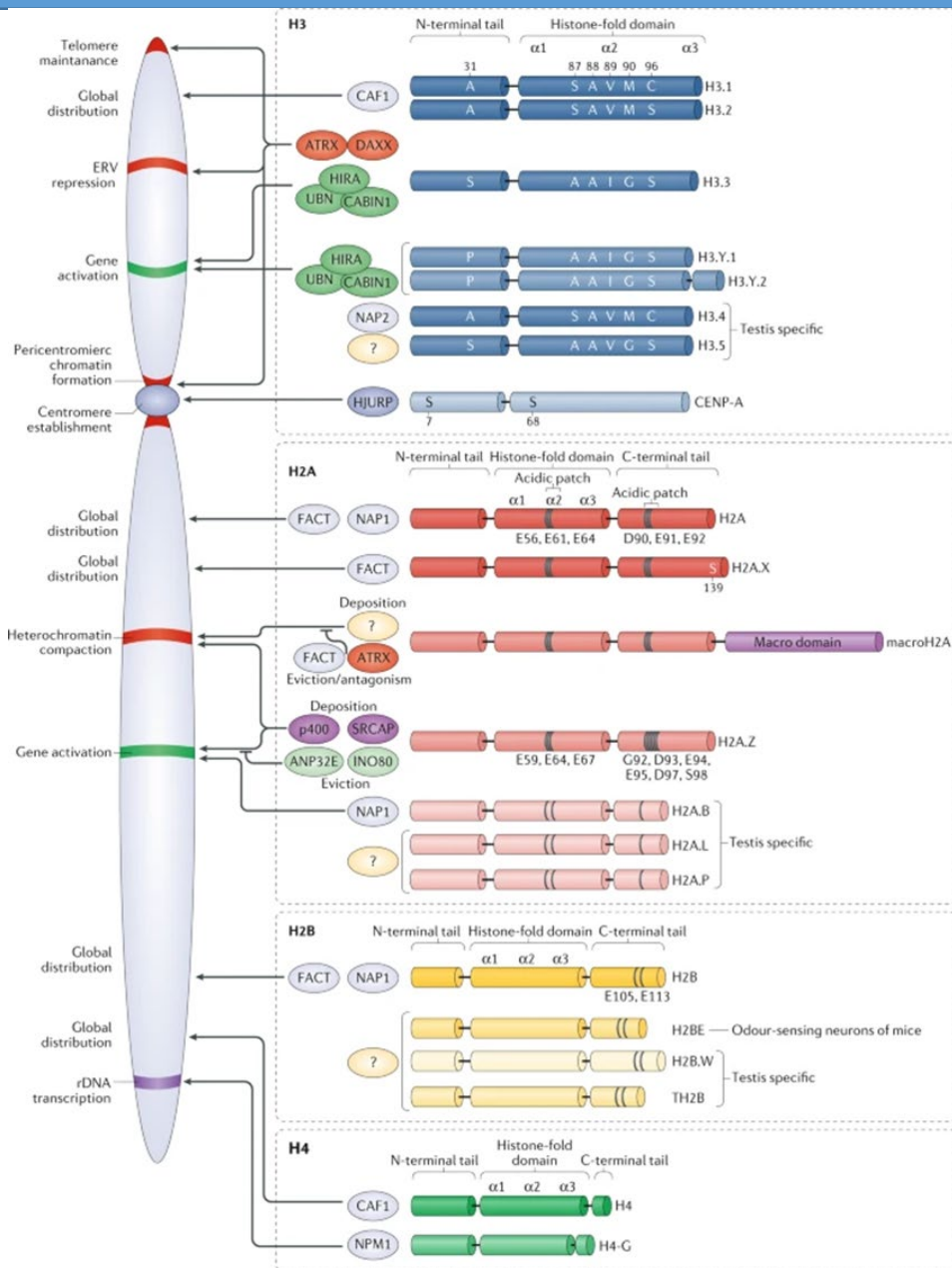
macroH2A  
H2A.B  
H2A.J  
H2A.X  
H2A.Z.1/2

H2B

TSH2B

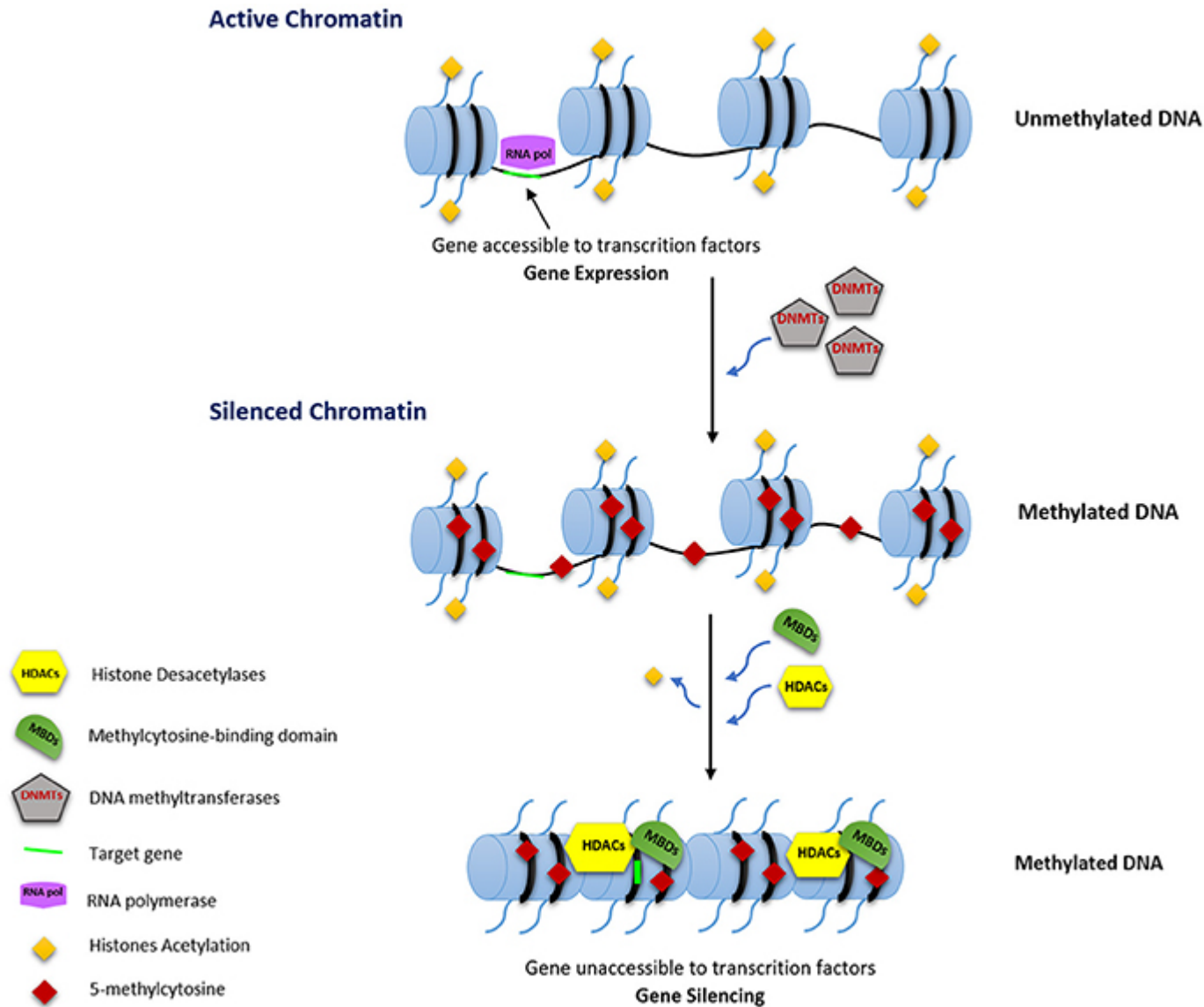
H3

H3.1 - H3.8  
H3.X  
H3.Y  
CENP-A

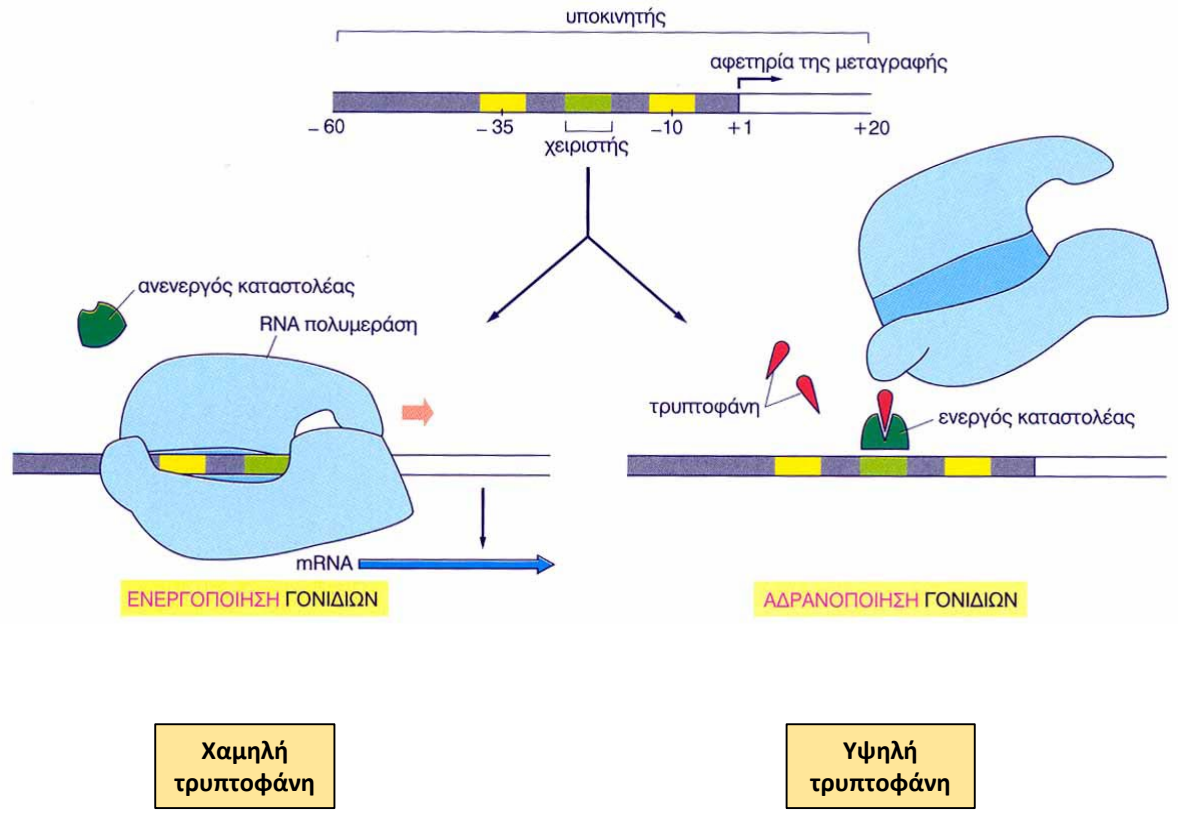


- Παρατηρείται συνήθως σε δινουκλεοτίδια CpG Έως 90% των δινουκλεοτιδίων CpG είναι μεθυλιωμένα σε κύτταρα θηλαστικών
- Υπερμεθυλίωση του DNA παρατηρείται στην ετεροχρωματίνη και σχετίζεται με καταστολή της γονιδιακής έκφρασης
- Μη μεθυλιωμένα δινουκλεοτίδια CpG σχηματίζουν ομάδες στην 5' ρυθμιστική περιοχή ενεργών γονιδίων (CG νησίδες - CG islands)
- Σε καρκινικά κύτταρα εμφανίζεται υπερμεθυλίωση (απενεργοποίηση) υποκινητών ογκο-κατασταλτικών γονιδίων

# Μεθυλίωση του DNA προκαλεί καταστολή της γονιδιακής έκφρασης



## Το οπερόνιο βιοσύνθεσης της τρυπτοφάνης



## Ερώτηση:

Τι θα συνέβαινε ως προς τη ρύθμιση των ενζύμων βιοσύνθεσης της τρυπτοφάνης σε κύτταρα που εκφράζουν μια μεταλλαγμένη μορφή του καταστολέα ο οποίος:

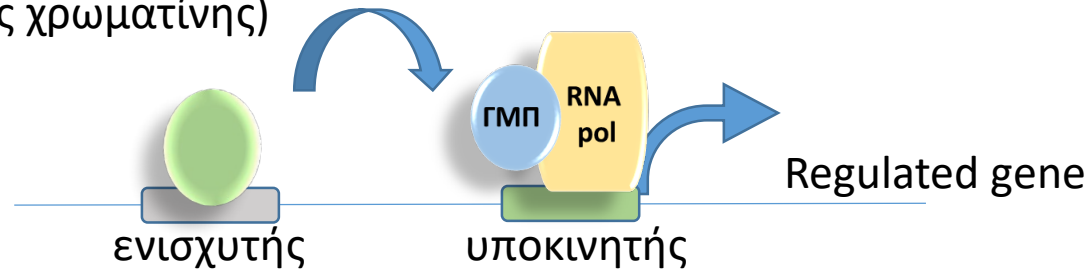
- (1) Δε μπορεί να προσδεθεί στο DNA
- (2) Δε μπορεί να συνδεθεί με την τρυπτοφάνη
- (3) Προσδένεται στο DNA ακόμη και απουσία της τρυπτοφάνης

Τι θα συνέβαινε στις περιπτώσεις (1),(2),(3) αν τα κύτταρα εκτός από τη μεταλλαγμένη μορφή, παρήγαγαν κι ένα φυσιολογικό καταστολέα από ένα δεύτερο, μη μεταλλαγμένο γονίδιο;

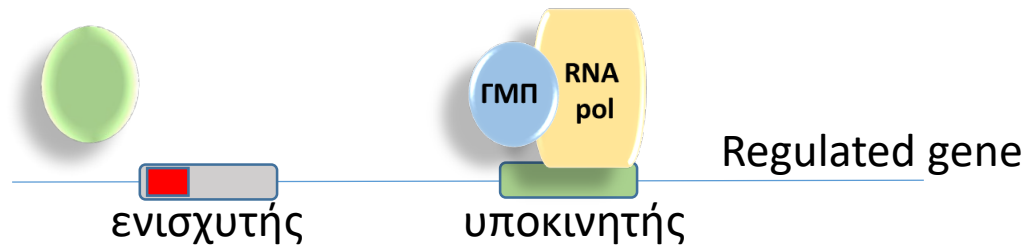
# Τι μπορεί να πάει στραβά με τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης;

## Μεταλλάξεις

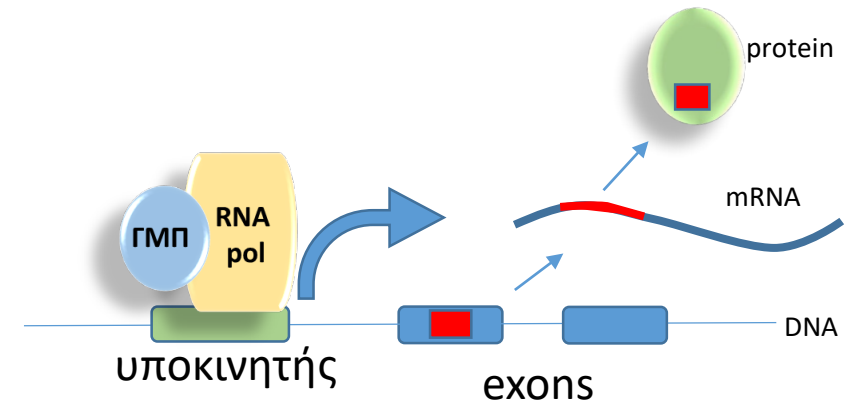
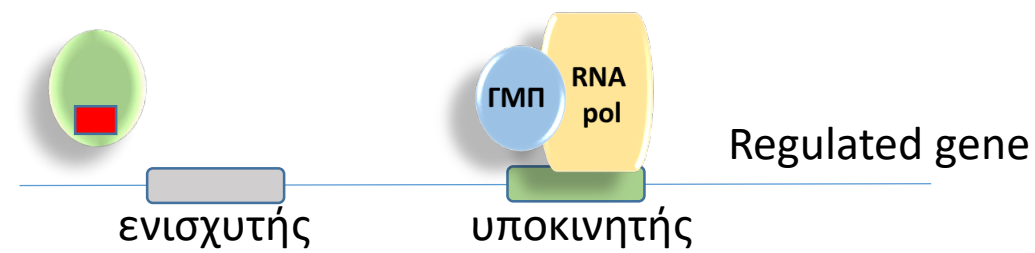
- 1) στο DNA που προσδένονται οι ρυθμιστικές πρωτεΐνες (στους ενισχυτές)
- 2) στην αλληλουχία που κωδικοποιεί τη ρυθμ. πρωτεΐνη
- 3) σε DNA που κωδικοποιεί άλλες πρωτεΐνες που χρειάζονται για τη δράση τους (μεσολαβητές, τροποποιητές χρωματίνης, οργανωτές αναδίπλωσης χρωματίνης)



Μεταλλάξεις στον ενισχυτή



Μεταλλάξεις στην αλληλουχία που τις κωδικοποιεί



# Απορρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης οδηγεί σε **αναπτυξιακά προβλήματα** και **ασθένειες**

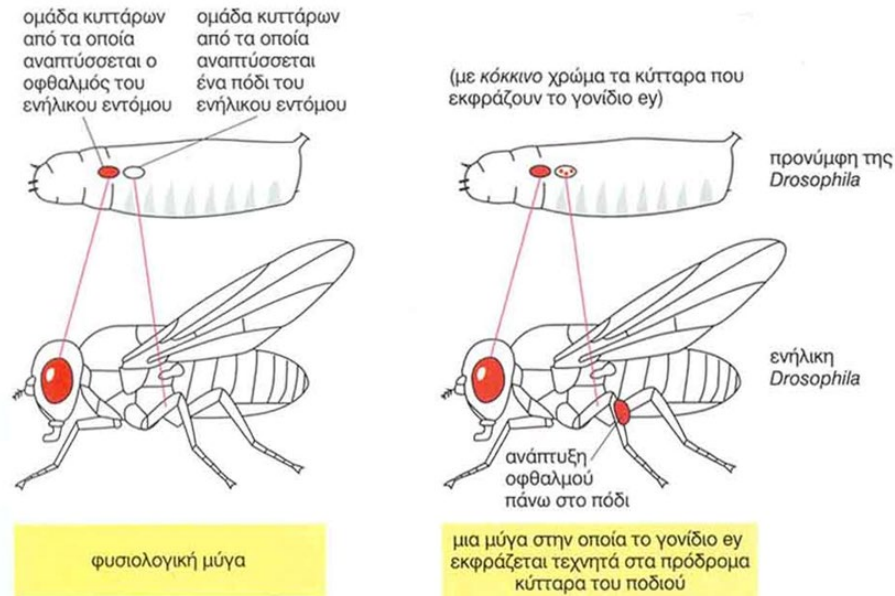
Αλλαγές στο **πως, που, πότε και πόσο** μια ρυθμιστική πρωτεΐνη εκφράζεται:

## Πως?



**Antennapedia (homeodomain protein)**

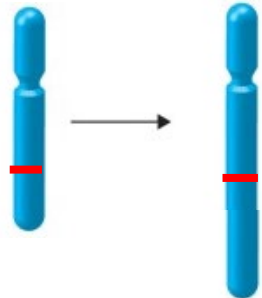
## Που & πότε?



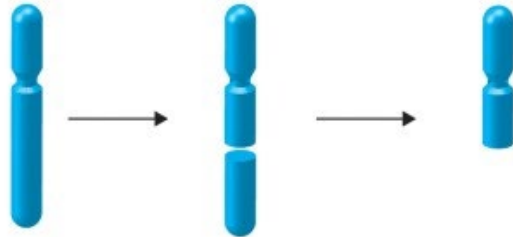
100 μm

## Γονιδιωματικές ανακατατάξεις

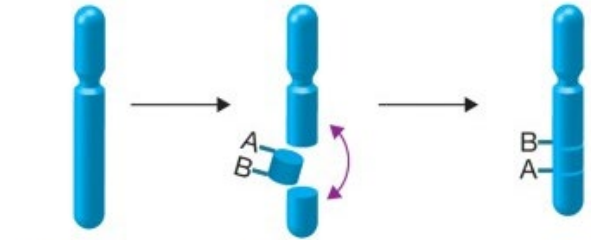
**Διπλασιασμός**  
(duplication)



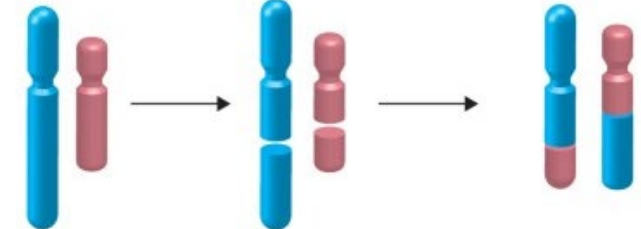
**Εξάλειψη**  
(deletion)



**Αναστροφή**  
(inversion)



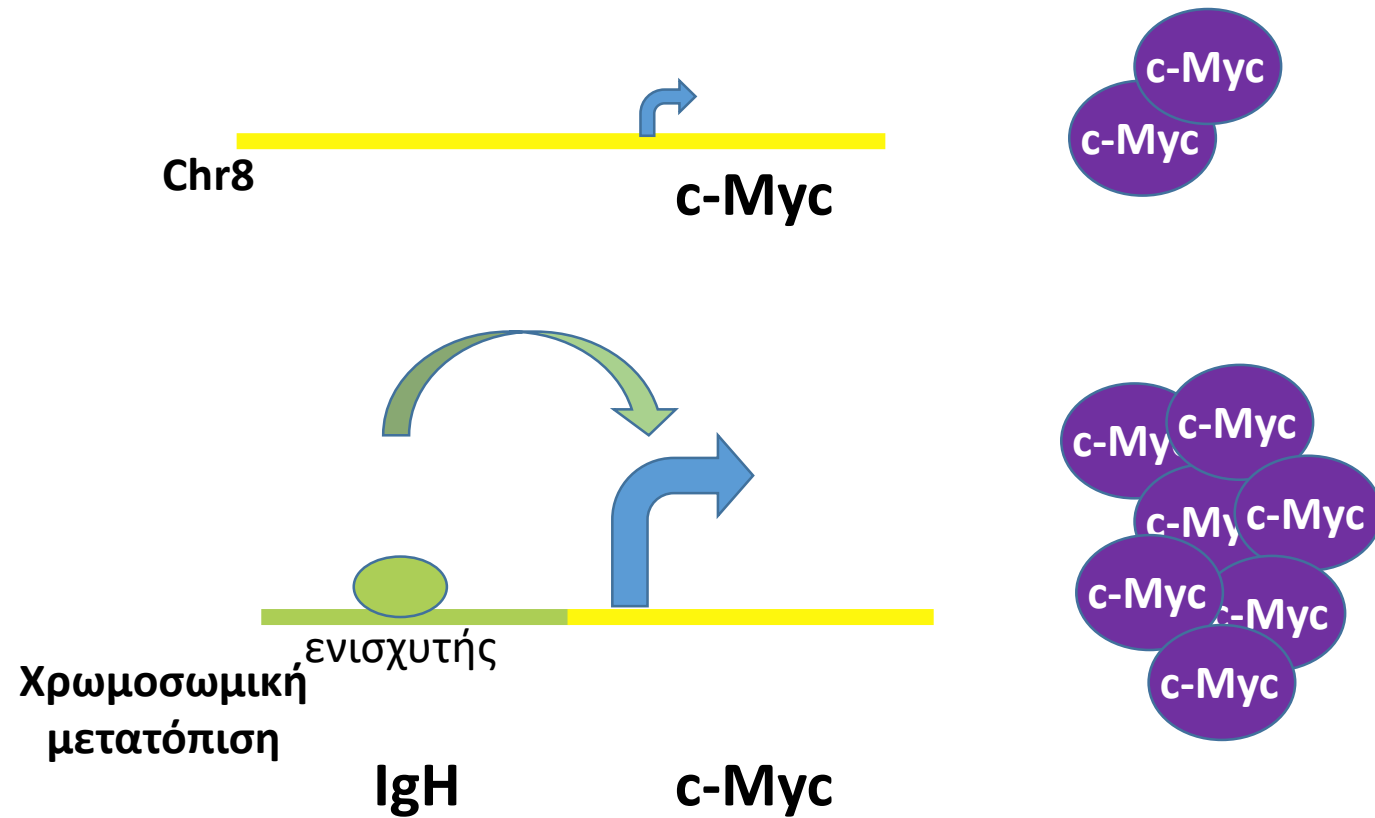
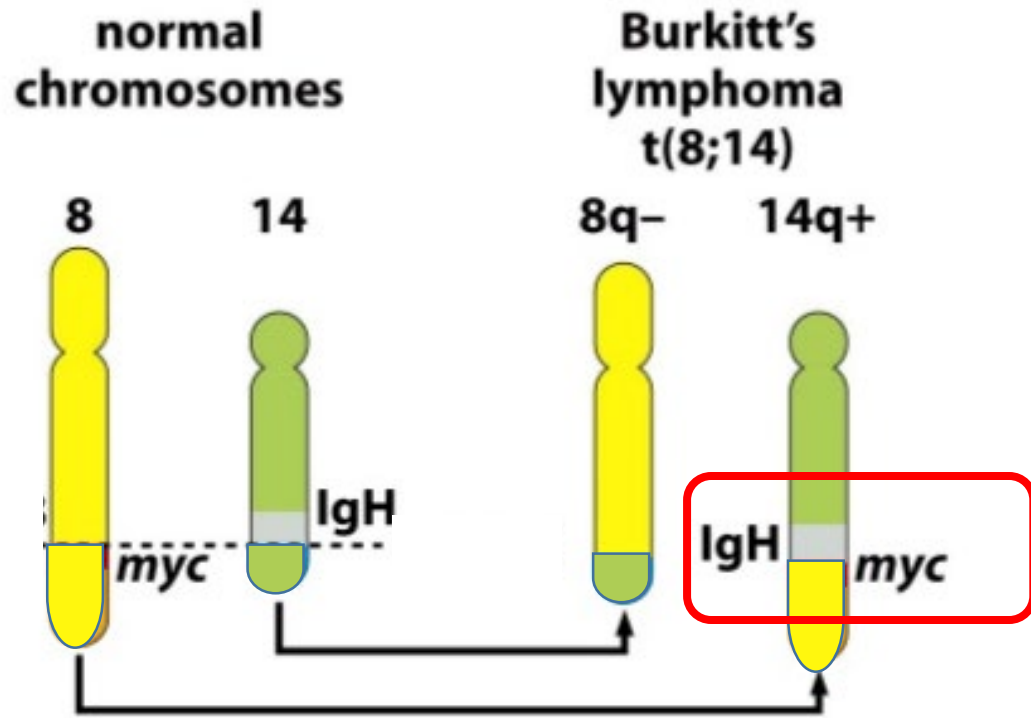
**Μετατόπιση**  
(translocation)



Roukos and Misteli, *Nat Cell Biol*, 2014

- **Γονιδιωματικές ανακατατάξεις** αλλάζουν τη θέση των ρυθμιστικών περιοχών της μεταγραφής π.χ. ενισχυτών (**αναστροφές, μετατοπίσεις**)
- **Γονιδιωματικές ανακατατάξεις** προκαλούν γονιδιακή ενίσχυση ή αποσιώπηση (**διπλασιασμός, εξάλειψη**)

# Παραδείγματα εκτοπικής δράσης ενισχυτών και ο ρόλος σε ασθένειες



**c-Myc:** Πρωτο-ογκογονίδιο επάγει κυτταρική διαίρεση, αναστέλλει τη διαφοροποίηση και την απόπτωση  
**IgH:** κωδικοποιεί τη βαριά αλυσίδα των ανοσοσφαιρινών και υπερεκφράζεται σε Β λεμφοκύτταρα



# Απορρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης οδηγεί σε ασθένειες όπως ο καρκίνος

**Μεταγραφικός παράγοντας TAL1**, υπερεκφράζεται στις μισές περιπτώσεις **οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας T κυττάρων** (T cell acute lymphoblastic leukemia **(T-ALL)**): δημιουργεί ένα αυτορρυθμιστικό κύκλωμα θετικής ανατροφοδότησης με διάφορους μεταγραφικούς παράγοντες προωθώντας και διατηρώντας ένα πρόγραμμα που προκαλεί ογκογένεση

**Μεταλλάξεις** σε διάφορους **ρυθμιστές της χρωματίνης** έχουν εμπλακεί στην ανάπτυξη πολλών μορφών καρκίνου όπως ARID1A, BRG1, INI1 κλπ

**Χρωμοσωμικές μετατοπίσεις** (chromosome translocations) με τον ρυθμιστή της χρωματίνης **MLL** οδηγεί σε λευχαιμίες

Σύνδρομο **Cornelia de Lange** από μεταλλάξεις σε υπομοναδες των πρωτεϊνών cohesins που δημιουργούν θηλειές στο DNA και φέρνουν σε επικοινωνία ενισχυτές με DNA (μικροκεφαλία, νοητική υστέρηση, διάφορες παθολογίες (καρδιακές ανωμαλίες, προβλήματα ακοής κλπ)

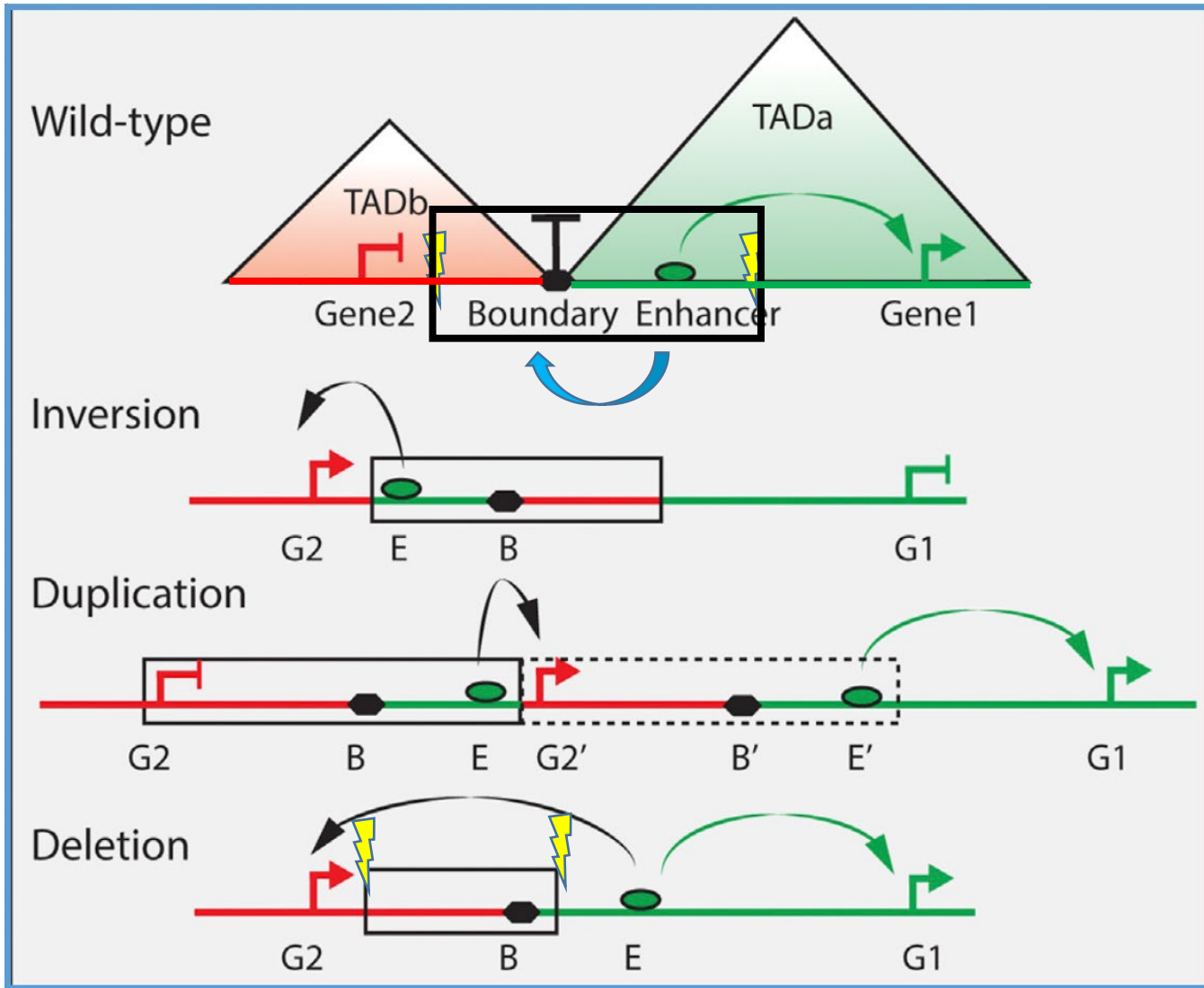
Μεταλλάξεις στον μεσολαβητή (mediator)

# Παθολογικές διαταραχές λόγω μεταλλάξεων στον μεσολαβητή

## Molecular Disposition of Human Mediator Subunits Linked to Pathological Disorders

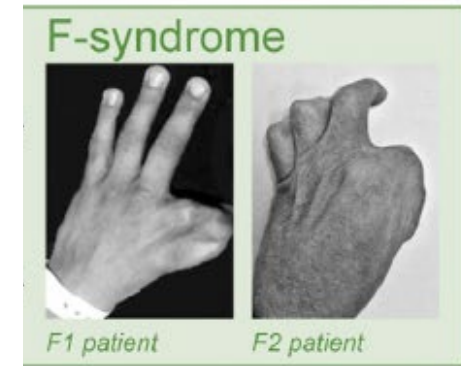
Disease/Disorder	Mediator Subunit	Molecular Disposition	References	
<b>NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS</b>				
X-Linked Mental Retardation	FG syndrome	MED12	missense mutation (R961W)	[37]
Syndromes	Lujan syndrome	MED12	missense mutation (N1007S)	[38]
Infantile Cerebral and Cerebellar Atrophy		MED17	missense mutation (L371P)	[25]
Autosomal recessive axonal Charcot–Marie–Tooth disease		MED25	missense mutation (A335V)	[20], [21]
Congenital Retinal Folds, Microcephaly, and Mental Retardation		CDK19	haploinsufficiency (pericentric inversion)	[59]
<b>CARDIOVASCULAR DISORDERS</b>				
Transposition of the Great Arteries (TGA)		MED13L	haploinsufficiency (chromosomal translocation)	[64]
		MED13L	missense mutation (E251G; R1872H; D2023G)	[64]
22q11.2 Deletion Syndrome		MED15	deletion	[69], [71]
<b>BEHAVIORAL DISORDERS</b>				
Schizophrenia; Psychosis		MED12	polymorphism (HOPA <sup>12bp</sup> ; HOPA <sup>-15bp</sup> )	[78–80]

# Ενισχυτοπάθειες (Enhanceropathies)-αναπτυξιακές δυσμορφίες

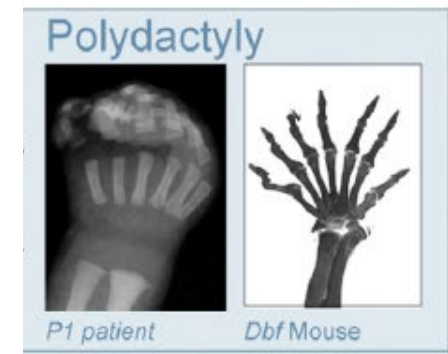


Lupianez et al., *Cell*, 2015

**Inversion**  
(αναστροφή)



**Duplication**  
(διπλασιασμός)

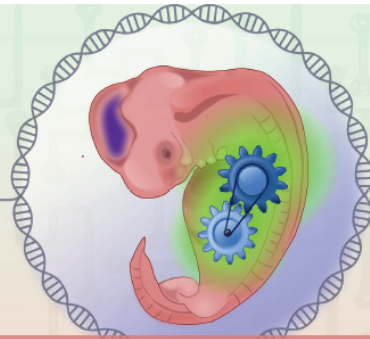


**Deletion**  
(διαγραφή)



# Ενισχυτοπάθειες (Enhanceropathies)

**EMBO**  
*Workshop*



## Enhanceropathies: Understanding enhancer function to understand human disease

25 – 28 May 2020 | Santander, Spain

### ORGANIZER

**Álvaro Rada-Iglesias**  
Institute of Biomedicine and  
Biotechnology of Cantabria, ES

### CO-ORGANIZERS

**Salvatore Spicuglia**  
INSERM, Aix-Marseille University, FR

**Susanne Mandrup**  
University of Southern Denmark, DK

### REGISTRATION

Application deadline

**3 April 2020**

Student/Postdoc ..... 525 EUR

Academic ..... 600 EUR

Industry ..... 750 EUR

### CONTACT

[alvaro.rada@unican.es](mailto:alvaro.rada@unican.es)

### SPEAKERS

**Ana Claudia Marques**  
University of Lausanne, CH

**Ana Pombo**  
Max Delbrück Center for  
Molecular Medicine, DE

**Axel Visel**  
DOE Joint Genome Institute, US

**Bart Deplancke**  
Swiss Federal Institute of  
Technology in Lausanne, CH

**Christa Bückler**  
Max F. Perutz Laboratories, AT

**Christopher Glass**  
University of California San  
Diego, US

**Darío Lupiáñez**  
Max Delbrück Center for  
Molecular Medicine, DE

**Gerd Blobel**  
University of Pennsylvania, US

**Gioacchino Natoli**  
Humanitas University, IT

**Joanna Wysocka**  
Stanford University, US

**Jorge Ferrer**  
Centre for Genomic Regulation,  
ES

**Joris Van Arensbergen**  
Netherlands Cancer Institute, NL

**José Luis  
Gómez-Skarmeta**  
Centro Andaluz de Biología del  
Desarrollo, ES

**Judith Zaugg**  
European Molecular Biology  
Laboratory, DE

**Marian Ros**  
Institute of Biomedicine and  
Biotechnology of Cantabria, ES

**Pelin Sahlén**  
Royal Institute of Technology, SE

**Robin Andersson**  
University of Copenhagen, DK

**Stefan Mundlos**  
Max Planck Institute for  
Molecular Genetics, DE

**Tatjana  
Sauka-Spengler**  
University of Oxford, UK

**Wendy Bickmore**  
University of Edinburgh, UK

**Wouter de Laat**  
Hubrecht Institute, NL

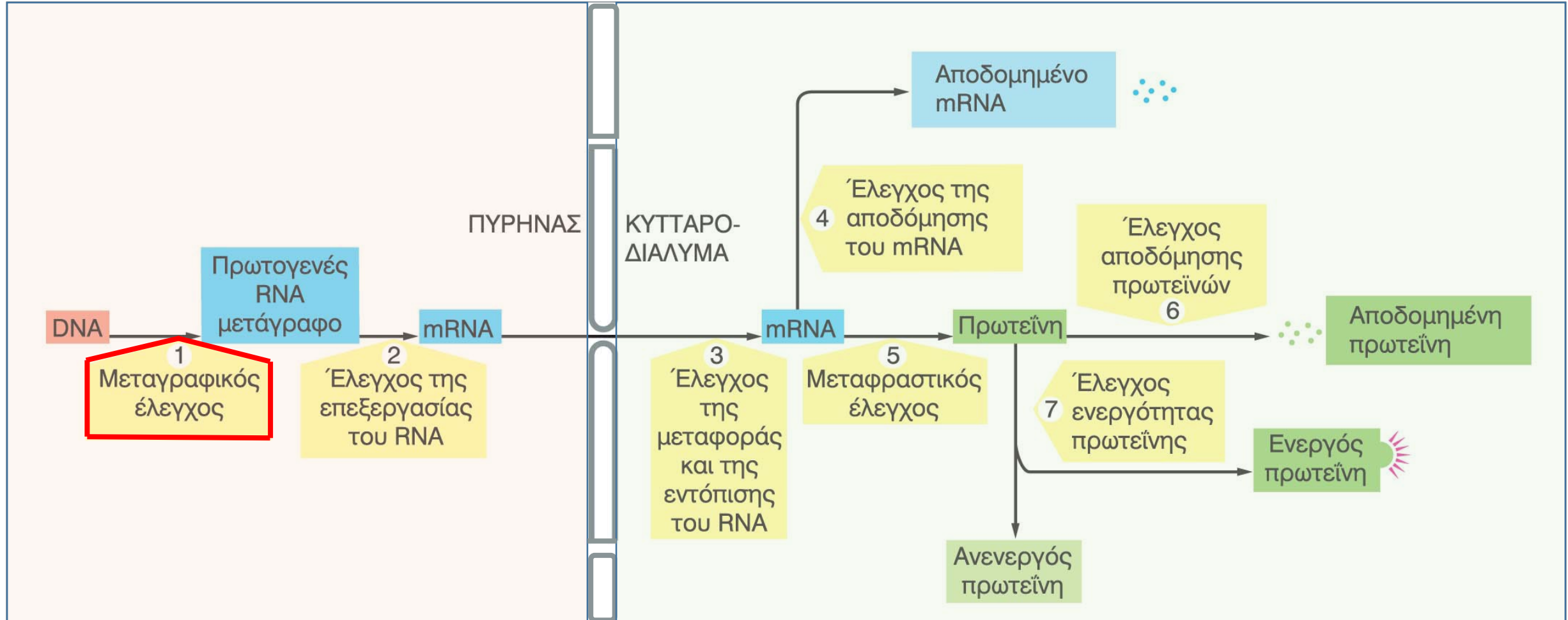


[meetings.embo.org/event/20-enhanceropathies](https://meetings.embo.org/event/20-enhanceropathies)

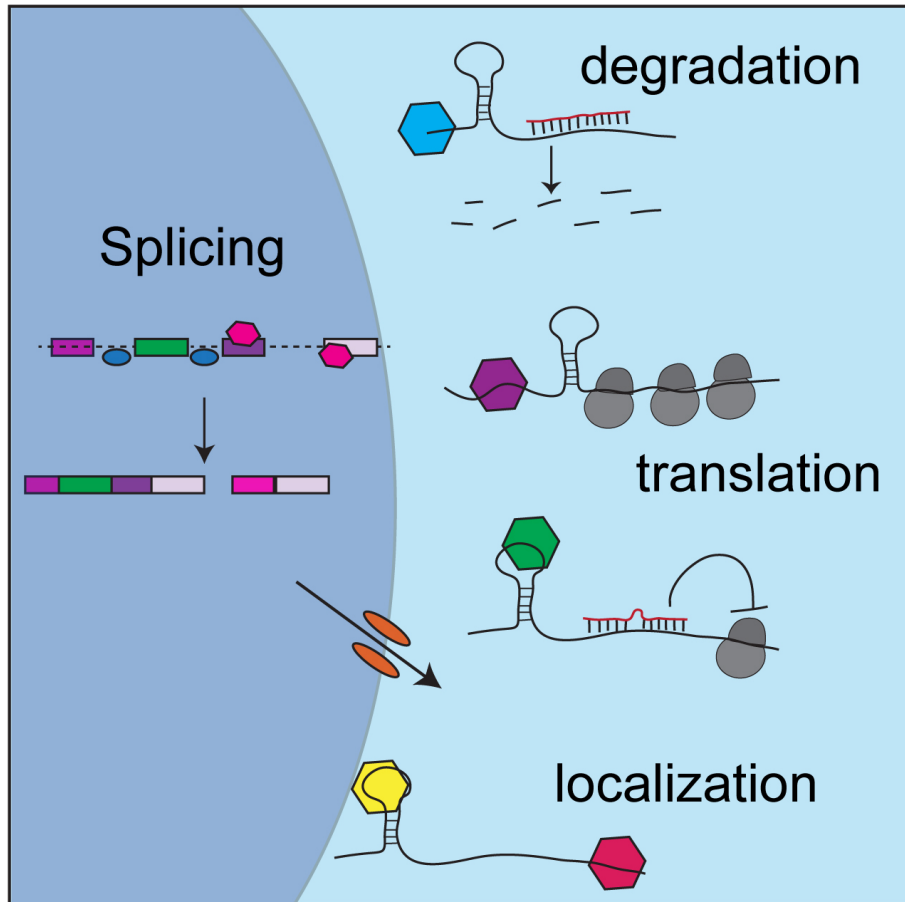
**Table S1. Genes Encoding Transcription Factors, Cofactors, Chromatin Regulators, and Noncoding RNAs Implicated in Human Disease, Related to Figure 1 and Table 1**

Disease	Gene	Phenotype	Commonly associated defect
<b>Cancer</b>			
<i>Transcription Factors</i>			
AR	Susceptibility to prostate cancer	Polynucleotide tract mutation	
ATF1	Multiple types	Fusion protein due to translocation	
CEBPA	Leukemia, acute myeloid	Loss of function mutations	
CREB1	Histiocytoma, angiomatoid fibrous	Fusion protein due to translocation	
ESR1	Breast cancer	Loss of function mutations; amplification	
EWSR1	Ewing sarcoma, neuroepithelioma	Fusion protein due to translocation	
FOXO1	Rhabdomyosarcoma, alveolar	Fusion protein due to translocation	
GATA1	Leukemia, megakaryoblastic	Loss of function mutations	
GATA3	Multiple types	Loss of function mutations	
HNF1A	Hepatic adenoma, renal cell carcinoma	Loss of function mutations	
HNF1B	Renal cell carcinoma	Loss of function mutations	
IKZF1	Leukemia, acute lymphoblastic	Loss of function mutations	
IRF1	Multiple types	Loss of function mutations	
IRF4	Multiple myeloma	Overexpression	
KLF6	Gastric cancer, pancreatic cancer	Loss of function mutations	
LMO1	Leukemia, T-cell acute lymphoblastic	Misexpression due to translocation	
LVL1	Leukemia, T-cell acute lymphoblastoid	Misexpression due to translocation	
MYC	Multiple types	Overexpression	
NRA43	Chondrosarcoma, extraskeletal myxoid	Fusion protein due to translocation	
PAX3	Rhabdomyosarcoma 2, alveolar	Fusion protein due to translocation	
PAX5	Lymphoplasmacytoid lymphoma	Loss of function mutations	
PAX7	Rhabdomyosarcoma 2, alveolar	Fusion protein due to translocation	
PBX1	Leukemia, acute pre-B-cell	Fusion protein due to translocation	
PHOX2B	Neuroblastoma	Loss of function mutations	
PML	Leukemia, acute promyelocytic	Fusion protein due to translocation	
RUNX1	Leukemia, acute myeloid	Loss of function mutations; misexpression due to translocation	
SMAD4	Multiple types	Loss of function mutations	
SMAD7	Susceptibility to colon cancer	Loss of function mutations	
STAT5B	Leukemia, acute promyelocytic	Fusion protein due to translocation	
TAL1	Leukemia, T-cell acute lymphocytic	Mutation in upstream region; misexpression due to translocation	
TP53	Multiple types	Loss of function mutations	
WT1	Wilms tumor, mesothelioma	Loss of function mutations	
ZBTB16	Leukemia, acute promyelocytic	Fusion protein due to translocation	
<i>Cofactors</i>			
AIP	Pituitary adenoma	Loss of function mutations	
CBFB	Myeloid leukemia	Fusion protein due to translocation	
CDK8	Colon cancer, melanoma	Amplification	
CREBBP	Leukemia, acute myelogenous	Fusion protein due to translocation	
CTNNB1	Multiple types	Loss of function mutations	
ELL	Leukemia	Fusion protein due to translocation	
EP300	Colorectal cancer	Loss of function mutations	
MED1	Multiple types	Misexpression	
MED12	Uterine leiomyomas; prostate	Mutations of coding region	
NCOA4	Thyroid carcinoma, papillary	Fusion protein due to translocation	
VHL	Multiple types	Loss of function mutations	
<i>Chromatin Regulators</i>			
ARID1A	Multiple types	Loss of function mutations	
BMI1	Multiple types	Loss of function mutations	
EZH2	Multiple types	Loss of function mutations	
<i>Noncoding RNA</i>			
ANRIL	Multiple types		
HOTAIR	Multiple types		
let-7	Multiple types		
miR-15a/16-1	Chronic lymphocytic leukemia		
miR-17-92	Multiple types		
miR-21	Multiple types		
miR-26a	Glioblastoma		
<b>Immunity</b>			
<i>Transcription Factors</i>			
AIRE	autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome	Loss of function mutations	
FOXC2	Lymphedema-distichiasis syndrome	Loss of function mutations	
FOXD3	Susceptibility to autoimmune disease 1	Promoter mutation	
FOXP1	T-cell immunodeficiency, congenital alopecia, and nail dystrophy	Loss of function mutations	
FOXP3	Immunodysregulation, polyendocrinopathy, and enteropathy, X-linked	Loss of function mutations	
IRF5	Susceptibility to inflammatory bowel disease 14; susceptibility to systemic lupus erythematosus 10	Promoter mutation that increases expression; splice site mutations that increase variety of isoforms	
RFX5	Bare lymphocyte syndrome	Loss of function mutations	
STAT1	Susceptibility to infection	Loss of function mutations	
STAT3	Hyper-IgE recurrent infection syndrome	Loss of function mutations	
STAT4	Susceptibility to systemic lupus erythematosus 11	Point mutations	
STAT5B	Growth hormone insensitivity with immunodeficiency	Loss of function mutations	
TBX21	Asthma and nasal polyps	Promoter mutation that increases expression	
<i>Cofactors</i>			
CIITA	Bare lymphocyte syndrome, type II, complementation group A	Loss of function mutations	
NFKBIA	Anhidrotic ectodermal dysplasia with T-cell immunodeficiency	Loss of function mutations	
<i>Chromatin Regulators</i>			
DNMT3B	Immunodeficiency-centromeric instability-facial anomalies syndrome 1	Loss of function mutations	
<i>Noncoding RNA</i>			
miR-146a	Systemic lupus erythematosus	Lower expression	
miR-155	Multiple sclerosis	Higher expression	
<b>Neurological</b>			
<i>Transcription Factors</i>			
AR	Spinal and bulbar muscular atrophy	Polynucleotide expansion	
ASCL1	Congenital central hypoventilation syndrome; Haddad syndrome	Loss of function mutations	
EGR2	Multiple types of neuropathy	Loss of function mutations	
EN2	Autism	Loss of function mutations	
FOXP1	Rett syndrome	Loss of function mutations	
FOXP2	Speech language disorder	Loss of function mutations	
NKX2-1	Choreoathetosis, hypothyroidism, neonatal respiratory distress	Loss of function mutations	
XBP1	Susceptibility to major affective disorder 7	Mutation in promoter	
<i>Cofactors</i>			
IKBKAP	Dysautonomia, familial	Loss of function mutations	
TBP	Spinocerebellar ataxia 17; susceptibility to	Polynucleotide expansion	
<b>Fusion protein due to translocation</b>			
Loss of function mutations			
Loss of function mutations			
Loss of function mutations			
<i>Chromatin Regulators</i>			
DNMT1			
MECP2			
<i>Noncoding RNA</i>			
BACE1-AS			
miR-9			
miR-30e			
miR-107			
miR-137			
<b>Development</b>			
<i>Transcription Factors</i>			
ALX1	Frontonasal dysplasia 3	Loss of function mutations	
ALX3	Frontonasal dysplasia 1	Loss of function mutations	
ALX4	Frontonasal dysplasia 2; parietal foramina 2	Loss of function mutations	
AR	Androgen insensitivity	Loss of function mutations	
ARX	Multiple disorders related to brain formation	Loss of function mutations; polynucleotide expansion	
ATOH7	Congenital eye defects	Loss of upstream enhancer	
CRX	Multiple disorders related to eye function	Loss of function mutations	
DLX3	Amelogenesis imperfecta; trichodontosus syndrome	Loss of function mutations	
DLX5	Split-hand/foot malformation	Loss of function mutations	
ESR1	Estrogen resistance	Loss of function mutations; gain of function mutations	
ESRRB	Deafness	Loss of function mutations	
FOX1	Multiple disorders related to eye function	Loss of function mutations	
FOX2	Bamforth-Lazarus syndrome	Loss of function mutations	
FOX3	Multiple disorders related to eye function	Loss of function mutations	
FOX2	Eyelid development; premature ovarian failure 3	Loss of function mutations	
FOX2	Mental retardation with language impairment and autistic features	Loss of function mutations	
GATA3	Hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal dysplasia	Loss of function mutations	
GLI2	Holoprosencephaly 9	Loss of function mutations	
GLI3	Multiple disorders, most involving polydactyly	Loss of function mutations	
GLIS2	Nephronophthisis 7	Loss of function mutations	
GRHL2	Deafness	Loss of function mutations	
HES7	Spondylocostal dysostosis	Loss of function mutations	
HESX1	Disorders of pituitary gland, septooptic dysplasia	Loss of function mutations	
HOXA1	Multiple disorders related to brainstem development	Loss of function mutations	
HOXA11	Radioulnar synostosis with amegakaryocytic thrombocytopenia	Loss of function mutations	
HOXA13	Guttacher syndrome; Hand-foot-uterus syndrome	Loss of function mutations	
HOXA2	Microtia, hearing impairment, cleft palate	Loss of function mutations	
HOXD10	Foot deformity	Loss of function mutations	
HOXD13	Multiple disorders related to limb development	Polyalanine tract expansion; loss of function mutations	
HR	Hair loss	Loss of function mutations	
HSF4	Cataract	Loss of function mutations	
IRF6	Multiple disorders related to orofacial cleft development	Loss of function mutations	
IRX5	Hamamy syndrome	Loss of function mutations	
LHX3	Combined pituitary hormone deficiency	Loss of function mutations	
LHX4	Combined pituitary hormone deficiency	Loss of function mutations	
MAF	Cataract	Loss of function mutations	
MEF2C	Chromosome 5q14.3 deletion syndrome; mental retardation, stereotypic movements, epilepsy, and/or cerebral malformations	Loss of function mutations	
MITF	Pigmentation, eye and ear defects	Loss of function mutations	
MSX1	Multiple disorders related to	Loss of function mutations	

# Σημεία ελέγχου της έκφρασης ευκαρυωτικών γονιδίων



# Μετα-μεταγραφικές ρυθμίσεις αλλάζουν το αποτέλεσμα της γονιδιακής έκφρασης



Μπορεί να δρουν ιστοειδικά και να αυξάνουν την ποικιλότητα της γονιδιακής έκφρασης

- **Εναλλακτική εκτομή και συρραφή εξωνίων (splicing)**
- **Αποικοδόμηση mRNA** (καλύπτρα, πολυ-A ουρά την παρεμποδίζουν)
- **Ριβοδιακόπτες:** βραχείες αλληλουχίες RNA που αλλάζουν τη διαμόρφωσή τους όταν προσδένονται σε μικρά μόρια πχ μεταβολίτες και ρυθμίζουν τη μεταγραφή ή τη μετάφραση
- **Πρωτεΐνες καταστολείς** μπορούν να παρεμποδίζουν την έναρξη της **μετάφρασης** με το να προσδένονται σε ειδικές αλληλουχίες στην 5' UTR του mRNA)
- **Μικρά ρυθμιστικά RNA** ελέγχουν την έκφραση χιλιάδων γονιδίων

# Μετα-μεταφραστικές τροποϊσεις αλλάζουν την ενεργότητα και αφθονία μιας πρωτεϊνης

