

**SVEU ILIŠTE U ZAGREBU**  
**PRIRODOSLOVNO-MATEMATI KI FAKULTET**  
**BIOLOŠKI ODSJEK**

**Utjecaj okolišnih imbenika na izražajnost i penetrabilnost gena**  
**Environmental influences on gene expression and penetrance**

**SEMINARSKI RAD**

**Ime i prezime studenta: Petra Jaguš**  
**Preddiplomski studij molekularne biologije**  
**Mentor: prof.dr.sc. Mirjana Pavlica**  
**Zagreb, 2011.**

## Sadržaj

1. Uvod .....	3
2. Utjecaj koncentracije kisika na ekspresiju gena .....	5
2.1 Utjecaj hipoksije na izražajnost gena kod sisavaca .....	5
2.2. Kako biljke reagiraju na promjenu koncentracije kisika.....	8
4. Utjecaj temperature na izražajnost i penetrabilnost gena .....	9
4.1. Utjecaj temperature na ekspresiju gena kod sisavaca .....	9
4.2. Utjecaj temperature na ekspresiju gena kod biljaka.....	11
5. Literatura .....	14
6. Sažetak.....	16
7. Summary.....	17

# 1. Uvod

Evolucija na Zemlji koja je trajala ~ 4 milijarde godina stvorila je organizme koji imaju mogućnost spremanja, repliciranja i ekspresije biološke informacije pohranjene u DNA molekulama. Svaka DNA molekula unutar četiri slova abecede (G, C, A, T) specifično određuje koji će se proteini organizma sintetizirati, kada će se to dogoditi i gdje. Ta slova označavaju baze: gvanin, citozin, adenin i timin, koje sudjeluju u stvaranju nukleotidnih blokova koji čine molekulu DNA. Regije DNA koje kodiraju proteine nazivaju se genima. Informacija koja je pohranjena u DNA, prepisuje se u RNA, a zatim se koristi u stvaranju proteina (Hartwell i sur., 2008). Kada će se koji proteini stvoriti, ovisi o unutarstaničnim i vanstaničnim signalima. Sposobnost stanice da primi i pravilno reagira na signal, važno je za opstanje života organizma.

Učestalost ispoljavanja nekog gena u populaciji naziva se penetrabilnost. Penetrabilnost ovisi o genotipu (odnosima među genima) i okolini. Kada svi geni ispoljavaju određeni fenotip, kažemo da je njihova penetrabilnost 100%. Primjer potpune penetrabilnosti je ABO sustav krvnih grupa kod ljudi. Ekspresivnost gena predstavlja nivo do kojeg se penetrabilan gen ispoljava kod jedinke. Ekspresivnost, kao i penetrabilnost, ovisi o genotipu i okolini. Kada kažemo da se neki gen ekspresira, mislimo na ekspresiju informacije koju on posjeduje, tj. nastanak proteina. Postoje proteini koji se ekspresiraju u svim uvjetima, ali postoje i proteini koji se ekspresiraju samo na poticaj određenih signala. Sinteza proteina ne mora biti samo pozitivno regulirana, ona može biti i negativno regulirana, od strane nekih drugih proteina.

Signali mogu biti raznovrsni. To mogu biti promjene u pH vrijednosti medija oko stanice, dostupnost hrane i kisika, promjene u sadržaju iona ili hormona, kao i okolišni čimbenici poput intenzivnog zračenja, hladnoće, povišene temperature. Signali mogu biti i različiti lijekovi, hrana koju unosimo te ksenobiotici. Svaki signal predstavlja informaciju koju organizam detektira pomoću specifičnih receptora na staničnoj membrani i pretvara ju u staničan odgovor, koji uvijek uključuje neki kemijski proces. Ta se pretvorba signala u kemijsku promjenu unutar stanice naziva signalna transdukcija i zajedničko je svojstvo svih živih stanica (Nelson i Cox, 2008).

U ovom radu je prikazano kako hipoksija i temperatura djeluju na izražajnost i penetrabilnost gena kod sisavaca i biljaka; koji su signalni putovi uključeni u prenošenje i prepoznavanje signala iz okoliša te kako stanica na razini ekspresije gena odgovara na te promjene u okolišu.

## 2. Utjecaj koncentracije kisika na ekspresiju gena

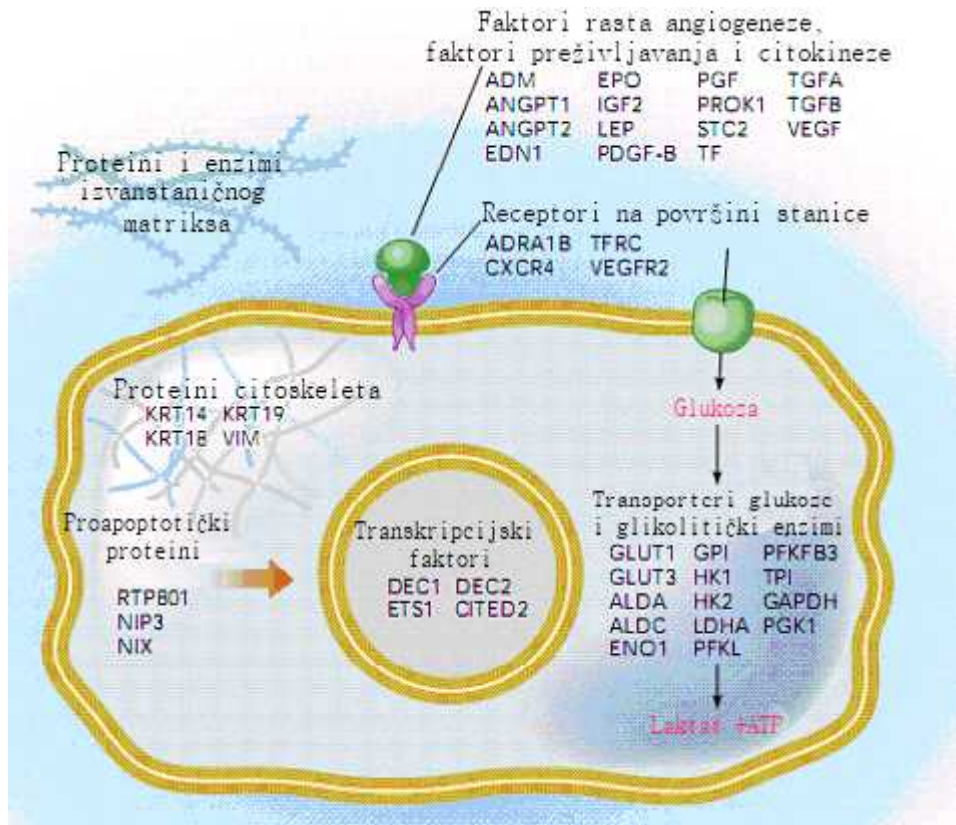
Višestani nim organizmima na Zemlji kisik je nužan za život. Konzumacija kisika je bitna za dobivanje visokoenergetskih spojeva. Konzumacija kisika se poveća s masom i metaboličkom aktivnošću u organizmu. Iako nam je kisik nužan, pristup kisiku mora biti limitiran zbog reaktivnih oblika kisika (ROS) koji oštećuju stanične makromolekule (Semenza, 2004). Kako bi se obranili od ROS-a i održali homeostazu kisika na tkivnoj razini, organizmi su razvili sofisticiranu fiziološku mrežu. Ona uključuje primanje, vezanje, transport i dostavu kisika do svih organa u organizmu. Važan dio te mreže je mogućnost organizma da osjeti nedostatak kisika i da pravilno reagira u što kraćem vremenskom periodu odgovori na njega (Giaccia i sur., 2004).

### 2.1 Utjecaj hipoksije na izražajnost gena kod sisavaca

Da bi se stanice adaptirale na uvjete smanjene količine kisika (hipoksični uvjeti), moraju prvo „osjetiti“ promjenu, a potom brzo odgovoriti na nju. To najprije uključuje transkripcijske i posttranskripcijske mehanizme. Jedan od kandidata za senzor količine kisika u stanicama, su enzimi iz grupe prolil hidroksilaza kojima je kisik nužan za aktivnost. Također, tu su i NAD(P)H oksidaze, koje reduciraju ROS stvorene u tijelu, ionski kanali osjetljivi na kisik i transportni lanac elektrona (Giaccia i sur., 2004).

Fiziološki odgovor na hipoksiju uključuje promjenu u ekspresiji gena. Primjerice, kapacitet krvi u prenošenju kisika, održava se preko proizvodnje eritropoetina (EPO), koji stimulira proliferaciju i preživljavanje crvenih krvnih stanica. Analizom *cis* djelujuće sekvence DNA koja je potrebna za povećanu transkripciju *EPO* gena kao odgovor na hipoksiju, identificiran je HIF-1 faktor („hypoxia-inducibile factor“). HIF se eksprimira u svim stanicama organizma, za razliku od gena *EPO* koji se eksprimira u bubregu, i ima funkciju kao glavni regulator kontrole kisika tijekom embrionalnog i postnatalnog razvoja organizma. Ovisno o staničnom tipu, HIF-1 aktivira preko 70 gena (Sl.1.). Većinom su to geni uključeni u važne

fiziološke procese, kao što su eritropoeza, angiogeneza i glikoliza. Ti procesi predstavljaju sistematsku, tkivno specifičnu i unutarstaničnu adaptaciju organizma na hipoksiju (Semenza, 2004).



**Slika 1.** Geni koje aktivira HIF-1 („hypoxia inducibile factor-1“)

(Izvor: Semenza, 2004.).

HIF-1 je heterodimer koji se sastoji od dvije podjedinice: HIF-1 $\alpha$  i HIF-1 $\beta$ . Amino-terminalni dijelovi podjedinica sadrže specijalne motive: „helix-loop-helix“ (HIF-1 $\alpha$ ) i ARNT-„aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator“ (HIF-1 $\beta$ ). Ti dijelovi povezuju se u dimere s HLH („helix-loop-helix“) proteinima te zajedno s ARNT („aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator“) sudjeluju u vezanju na DNA kao heterodimer (Ryan i sur., 1998). Karboksilni kraj HIF-1 $\alpha$  sadrži dvije transaktivacijske domene koje posreduju u interakciji s koaktivatorom,

npr. CREB proteinom (CBP) i p300. Koaktivatori stupaju u interakciju i sa općim transkripcijskim faktorima koji su vezani za polimerazu II (Semenza, 2004). Dok HIF-1 podjedinica ima konstitutivnu ekspresiju, ekspresija HIF-1 podjedinice je precizno regulirana staničnom koncentracijom kisika. HIF-1 podjedinica se nakuplja u uvjetima hipoksije, dok se za vrijeme reoksidacije brzo degradira, što rezultira vrlo kratkim vremenom poluživota (<5 min.) mjerenim u kulturi stanica nakon izlaganja uvjetima hipoksije. Također, podjedinica se stabilizira u prisutnosti divalentnih kationa i željezovih helatora (Giaccia i sur., 2004).

HIF-2 je produkt *EPAS1* gena te je funkcionalno i strukturno povezan s HIF-1 i može stupati u interakciju s HIF-1 podjedinicom. HIF-2 nije prisutan u svim stanicama te može biti deaktiviran kao rezultat citoplazmatske sekvenciranja (Semenza, 2004).

Regulacija i podjedinice ovisna je o hidroksilaciji prolina i asparagil kiselinskih ostataka. Enzim koji to radi pripada grupi enzima 2-oksoglutarat-ovisnih dioksigenaza. Pronađene su 3 prolina hidroksilaze: PHD-1, PHD-2 i PHD-3. U uvjetima normalne koncentracije kisika, hidroksilacija HIF-1 na tri različita prolinska ostatka važna je za njegovu degradaciju pomoću 26S proteosoma. Kada stanica dođe u uvjete hipoksije, HIF se stabilizira i hidroksilacija više nije moguća. U procesu degradacije sudjeluje VHL („von Hippel-Lindau tumor supresor protein“). Stanice koje nisu imale funkcionalni VHL, imale su konstitutivnu ekspresiju HIF-1 i gena na koje HIF-1 djeluje i u uvjetima normalne koncentracije kisika (Semenza, 2004).

Istraživanja su pokazala da hidroksilacija jednog prolina utječe na hidroksilaciju druga dva, što pokazuje kompleksnost regulacije HIF-a. Sama hidroksilacija ovisi o staničnom tipu, stadiju razvoja, a može biti i pod utjecajem transkripcijskih i posttranskripcijskih događaja (Giaccia i sur., 2004).

Proučavajući siRNA, otkrivena je važna hidroksilaza, PHD2 koja je ovisna o kisiku u uvjetima njegove normalne koncentracije. Stišavanjem aktivnosti enzima PHD2, možemo stabilizirati HIF-1. Međutim, njezina transkripcija je ovisna o HIF-u, iz čega možemo zaključiti da postoji autoregulacijski put kontrole razine HIF proteina (Giaccia i sur., 2004).

Odgovor stanica na hipoksiju je dobro reguliran sustav, pogotovo kod embrionalnog razvoja, dok kod nekih bolesti, poput raka, nije. HIF je najvjerojatnije samo jedan od proteina čija aktivnost ovisi o količini kisika u stanicama. Osim toga organeli poput mitohondrija i endoplazmatskog retikuluma te ionski kanali, također sudjeluju u odgovoru stanice na količinu

kisika. Daljnjim istraživanjima s transgenim i „knockout“ miševima, trebali bi se dobiti to niji odgovori što sve sudjeluje u odgovoru stanice na hipoksiju i kojim unutarstani nim mehanizmima se to regulira. Provode se i istraživanja da li hipoksija može koristiti u lije enju raka te kako bi se to moglo primijeniti u terapiji oboljelih (Giaccia sur., 2004).

## 2.2. Kako biljke reagiraju na promjenu koncentracije kisika

Stres mogu uzrokovati razli iti okolišni imbenici koji imaju nepovoljan utjecaj na sve organizme uklju uju i i biljke. U ve ini se slu ajeva u inak stresa na biljke odnosi na njihovo preživljavanje, rast, odnosno akumulaciju biomase ili primarne procese asimilacije (primanje ugljikova dioksida i mineralnih tvari) koji su u vezi s ukupnim rastom biljke. Biljke su u odre enoj mjeri otporne na stres, te se mogu uspješno prilagoditi uvjetima stresa.

Korijenje iz tla prima dovoljne koli ine kisika za aerobno disanje. Kod visokih temperatura dolazi do nastanka problema, jer se kisik iz tla može brzo iscrpiti te se rast i preživljavanje biljaka u takvim uvjetima jako smanji.

Promjene u stopi disanja i metabolizmu korijena zbivaju se ak i prije nego se sav kisik iz tla oko korijena iscrpi. Padom koncentracije kisika ispod kriti ne, središnji dio korijena postaje anoksi an (potpuno bez kisika) ili hipoksi an (smanjena koli ina kisika). (Pevalek-Kozlina, 2003). Promjene u ekspresiji gena pri prelasku iz aerobnog metabolizma u fermentaciju, zbivaju se na razini transkripcije (transkripcijski faktori) i translacije (transkripcija nekih gena te e u istoj mjeri kao u aerobnim uvjetima, ali nastala mRNA se slabo prevodi u produkt).

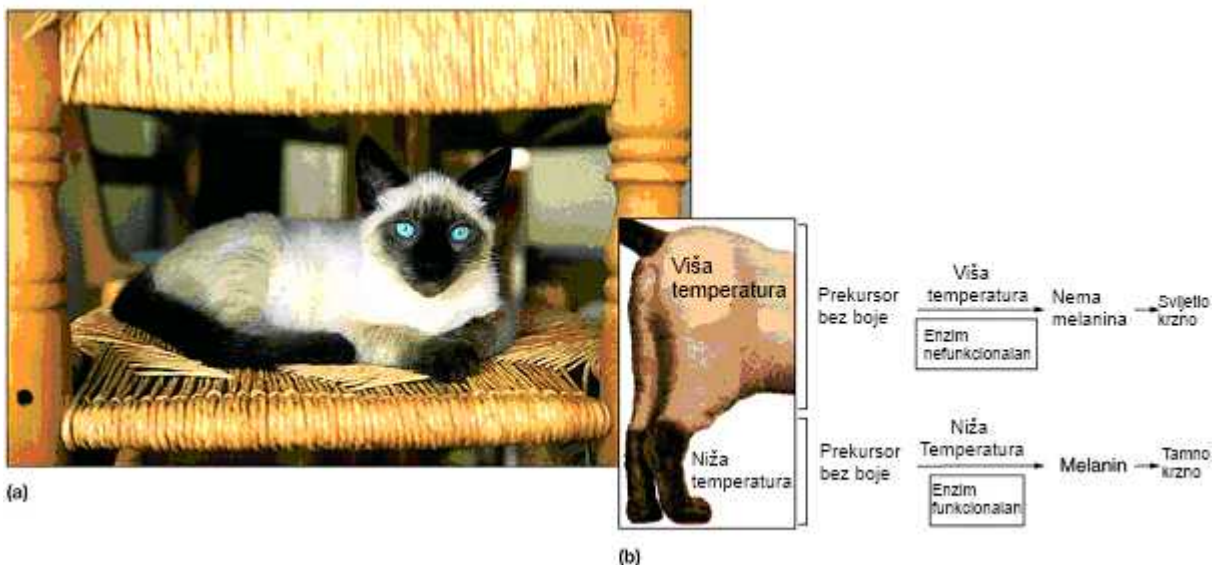
U uvjetima stresa dolazi do nakupljanja mRNA stresnih proteina, što zna i da se doga aju promjene u koli ini stresnih proteina. Prou avaju i *ADH* gene kod riže i uro njaka, otkriveni su anaerobni stres element i „G-box element“ za koje se veže *cis* transkripcijski faktor, aktiviraju i gene za stresne proteine (Pevalek-Kozlina, 2003). Geni, koji kodiraju stani ne proteine u normalnim uvjetima za vrijeme anoksije, konstitutivno se ekspimiraju, ali se njihova mRNA slabo veže za ribosome. U uvjetima anoksije translacija stresnih proteina je puno efikasnija. Nakon uspostavljanja uvjeta normalne koli ine kisika, stresni proteini i mRNA brzo nestaju (Taiz i Zeiger, 2002).



### 3. Utjecaj temperature na izražajnost i penetrabilnost gena

#### 3.1. Utjecaj temperature na ekspresiju gena kod sisavaca

Temperatura je okolišni imbenik koji se u inak lako može vidjeti u fenotipu. Jedan od primjera su domaće sijamske mačke. One su homozigoti za jedan od multiplih alela gena koji kodira enzim bitan u stvaranju tamnog pigmenta melanina. Melanin se ne proizvodi kod normalne temperature tijela mačke (trup), već se enzim aktivira tek kod nižih temperatura tijela na dijelovima poput ušiju, njuške, repa, i potkoljenica nogu. Rezultat toga je produkcija pigmenta melanina i tamnija obojanost tih dijelova tijela mačke (Sl.2.) (Hartwell i sur., 2008).



**Slika 2.** a) Sijamska mačka b) Produkcija melanina ovisna o temperaturi (Izvor: Hartwell i sur., 2008.).

Osim kod mačaka, temperatura može utjecati i na boju krzna miševa te na promjenu u obojenosti kod mužjaka ribe *Gambusia holbrooki*. Melanin se proizvodi u procesu

pretvaranja tirozina u kateholamin 3,4- dihidroksi-fenilalanin, a potom u dopamin. Oba procesa katalizirana su tirozin hidroksilatom (TH), koji je pod utjecajem temperature. Kod povišene temperature može doći do pogrešnog smatanja TH enzima i time do bljebe i pigmentacije, kao kod Himalajskog miša ili ribe *Gambusia holbrooki*. Pretpostavlja se da je sličan mehanizam u produkciji melanina prisutan i kod sijamskih mačaka (Horth, 2006)

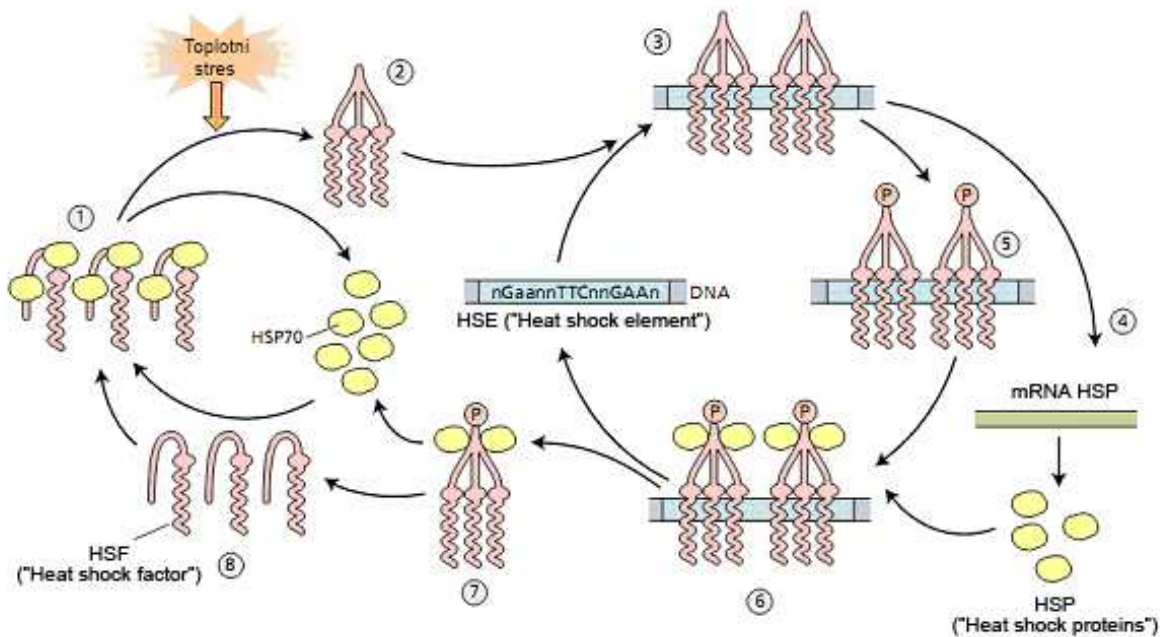
Temperatura je važna i kod determinacije spola u gmazova. Razlika u temperaturi na kojoj se inkubiraju jaja, ovisi dali će se izležiti i jedinke muškoga ili ženskoga spola. Takav mehanizam u determinaciji spola prisutan je kod krokodila, kornjaka i guštera. Kod životinja, kod kojih temperatura pri kojoj se inkubiraju jaja ovisi o spolu, važan je termosenzitivan period embrionalnog razvoja. Koje temperature daju prednost kojem spolu, ovisi o vrsti životinje, ali ako se jaja inkubiraju na temperaturi između tih dviju, iz jaja će se izleći i muški, i ženski potomci, nikada hermafroditi. Važnu ulogu u spolnoj determinaciji ima hormon estrogen i enzim aromataza koja pretvara androgen (muški spolni hormon) u estrogen. Ako se kod nediferenciranih gonada ne proizvodi estrogen, doći će do razvoja ovarija, u protivnome će se razviti testisi. Stoga temperatura ima veliki utjecaj na aktivnost i sintezu aromataze, čija je promjena u aktivnosti vode do promjene u proizvodnji određenih hormona, a time i do različitog razvoja spola životinja (Teller, 2010). Istraživanja na tom području idu u smjeru pronalaska gena kod gmazova koji su slični genima kod sisavaca, a uključeni su u diferencijaciju gonada. Jedan takav gen *SRY*, koji je povezan s diferencijacijom Sertolijevih stanica, ima svoje homologe i kod gmazova. To je familija *SOX* gena. *SOX9* gen nije povezan sa spolnom diferencijacijom, ali je kod nekih gmazova njegova ekspresija povećana u testisima, ali ne i u ovarijima na kraju razdoblja temperature koja definira spolove. Pretpostavlja se da je estrogenski receptor pod utjecajem enzima aromataze, čija je mRNA pod negativnim utjecajem *AHM* gena (homolog *DAX1* gena, bitnog za sprečavanje razvoja ovarija) i pod pozitivnim utjecajem cAMP-a i *SOX 9* gena. *DAX1* u interakciji s *SFI* („steroidogenic factor 1“) kod sisavaca sprečava razvoj muških jedinki. Da li je taj mehanizam prisutan i kod gmazova još nije poznato te su potreban daljnja istraživanja kako bi se to konačno odredilo koji su receptori važni za temperaturnu diferencijaciju spola (Pieau i sur., 1999).

### **3.2. Utjecaj temperature na ekspresiju gena kod biljaka**

Biljke su se prilagodile temperaturnim uvjetima okoliša, stoga i niske, i visoke temperature, koje se razlikuju od njihovih standardnih temperatura pri kojima rastu, mogu uzrokovati oštećenja kod biljaka.

Povišena temperatura dovodi do nastanka ROS-a. Kako bi se stanica obranila od reaktivnih kisikovih radikala, javljaju se antioksidativni enzimi (glutation reduktaza, askorbat peroksidaza). U uvjetima povišene temperature dolazi do pojačane transkripcije tih enzima. Međutim, postoji limitirajuća temperatura do koje su ti enzimi aktivni i nakon koje se smanjuje njihova produkcija. Limitirajuća temperatura ovisi o vrsti biljke, vremenu izloženosti biljke na povišenu temperaturu i samoj vrijednosti povišene temperature (Yu-Hua i sur., 2008).

U uvjetima temperaturnog stresa, koji nije letalan za stanicu, dolazi do povećanja proizvodnje HSP („heat shock proteins“) proteina (Sl.3.). U normalnim uvjetima transkripcijskim faktorom HSF („heat shock factor“) je monomer koji se ne može vezati za DNA i na taj način potaknuti transkripciju. U uvjetima stresa monomeri se povezuju u trimere i vežu se na specifična mjesta u DNA, HSE („heat shock element“). Jednom vezani trimeri za HSE, fosforiliraju se i potiču transkripciju mRNA HSP-a. Kada se HSP70 veže za HSF, dolazi do disocijacije kompleksa HSF/HSE te se potom HSF reciklira u svoj monomerni oblik. HSP-ovi se akumuliraju pod utjecajem HSF sve dok ih ne bude dovoljno da se vežu na HSF i sprečavaju daljnju produkciju samih sebe (Taiz i Zeiger, 2002).



**Slika 3.** Proizvodnja HSP-a („heat shock proteins“) i vezanje HSP-a i HSF-a („heat shock factor“) na DNA u uvjetima povišene temperature (Izvor: Tiaz i Zeiger, 2002.)

Zajedničko svojstvo toplotnog stresa i stresa uzrokovanog hladnoćom i smrzavanjem je ekspresija određenih gena i sinteza proteina. Razlika je u tome što se za vrijeme stresa uzrokovanog hladnoćom ne smanjuje ekspresija uobičajenih („housekeeping“) staničnih proteina, kao kod toplotnog stresa.

„Antifreeze“ proteini su važni kod aklimatizacije na niske temperature. Oni se vežu na površinu kristala leda nastalog na području stanične stijenke i omogućuju im prostora te sprečavaju njihov rast i širenje u unutrašnjost biljke. Također, tekućina u ovoj fazi daje svojstvo termalne histereze (prijelaz iz tekućeg u čvrsto stanje događa se pri nižim temperaturama nego prijelaz iz čvrstog u tekuće) pa se zbog toga ponekad zovu proteini termalne histereze (THPs) (Taiz i Zeiger, 2002).

Mnogi geni, inducirani niskim temperaturama, aktivirani su pomoću transkripcijskih aktivatora „C-repeat binding factors“ (CBF1, CBF2 i CBF3 ili DREB1b, DREB1c, DREB1a). CBF transkripcijski faktori vežu se za CRT/DRE konzerviranu sekvencu. DRE je alternirajuća

sekvenca s 9 nukleotida te je vezanje CBF za nju neovisno o signalnim putovima u koje je uključena ABA. CBF1 je poseban po tome što ga jedino inducira hladnoća, a ne i osmotski i solni stres kao CBF2 i CBF3. Zbog toga je pod utjecajem posebnog transkripcijskog aktivatora ICE1. ICE1 se aktivira prije CBF3-a (Yang i sur., 2005).

Možemo zaključiti da CBF ima važnu ulogu u regulaciji i integraciji aktivnosti različitih gena koji se javljaju kao odgovor na niske temperature. Geni koje CBF regulira prisutni su u korijenu, listu i stabljici. Od tri *CBF* gena, najranije i najjače, kao odgovor na niske temperature, eksprimira se CBF2, što su pokazala istraživanja na vrsti *Arabidopsis thaliana*. Isto tako, istraživanja su pokazala da su sva tri *DREB1* gena vrlo blisko povezana i između njih nema introna. Takve multigene familije već su ranije opaženi motiv kod gena koji se javljaju kao odgovor na stres (Shinwari i sur., 1998).

## 4. Literatura

Giaccia A. J., Celeste Simon M., Johnson R., 2004. The biology of hypoxia: the role of oxygen sensing in development, normal function, and disease. *Genes & Development* 18, 2183-2194.

Hartwell L. H., Hood L., Goldberg M. L., Reynolds A. E., Silver L. M., Verses R. C., 2008. *Genetics: From Genes to Genomes*, III izdanje, McGraw-Hill, NY., str. 1-13; str. 45-81.

Horth L., 2006. A sex-linked allele, autosomal modifiers and temperature-dependence appear to regulate melanism in male mosquitofish (*Gambusia holbrooki*). *The Journal of Experimental Biology* 209, 4938-4945.

Nelson L. D., Cox M. M., 2008. *Lehninger: Principles of Biochemistry*, V izdanje W. H. Freeman and Company, NY., str. 183-234.

Pevalek-Kozlina B., 2002. *Fiziologija bilja*, 1. izdanje, Profil, Zagreb., str. 496-531.

Pieau C., Dorizzi M., Richard-Mercier N., 1999. Temperature-dependent sex determination and gonadal differentiation in reptils. *Cellular and Molecular Life Science* 55, 887-900.

Ryan H. E., Lo J., Johnson R. S., 1998. HIF-1 is required for solid tumor formation and embryonic vascularization. *The EMBO Journal* 17, 3005-3015.

Semenza G. Y., 2004. Hydroxylation of HIF-1: Oxygen Sensing at the Molecular Level. *Physiology* 19, 176-182.

Shinwari Z. K., Nakashima K., Miura S., Kasuga M., Seki M., Yamaguchi-Shinozaki K., Shinozaki K., 1998. An Arabidopsis Gene Family Encoding DRE/CRT Binding Proteins Involved in Low-Temperature-Responsive Gene Expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 250, 161-170.

Taiz L., Zeiger E., 2002. *Plant Physiology*, III izdanje, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, Massachusetts. str. 591-620.

Teller C., 2010. The Evolutionary Significance of Temperature-Dependent Sex Determination in Reptiles. *Rollins Undergraduate Research Journal*: Vol 2. Iss.1, Art. 5.

Yang T., Zhang L., Zhang T., Zhang H., Xu S., An L., 2005. Transcriptional regulation network of cold-responsive genes in higher plants. *Plant Science* 169, 987-995.

Yu-Hua M., Feng-Wang M., Jun-Ke Z., Ming-Jun L., Yong-Hong W., Dong L., 2008. Effects of high temperature on activities and gene expression of enzymes involved in ascorbate-glutathione cycle in apple leaves. *Plant Science* 175, 761-766.

## 5. Sažetak

Molekula DNA sadrži informacije koje oblikuju žive organizme. Te informacije pohranjene su u genima koji kodiraju proteine. Uestalost ispoljavanja nekog gena u populaciji nazivamo penetrabilnost. Ekspresivnost gena predstavlja nivo do kojeg se penetrabilan gen ispoljava kod jedinke. Ekspresivnost i penetrabilnost ovise o genotipu i okolini. Kada kažemo da se neki gen eksprimira, mislimo na ekspresiju informacije koju on posjeduje, tj. nastanak proteina. Enzimi su specijalizirani proteini koji predstavljaju središnji dio svih biokemijskih procesa. Svaka stanica, ovisno o svojoj funkciji u organizmu, ima različitu ekspresiju gena.

Kisik je bitan za sve aerobne organizme na Zemlji. Organizmi se stoga moraju prilagoditi stanju hipoksije, kako bi obavili svoje biološke funkcije i nastavili pravilan rast i razvitak. Kod sisavaca HIF-1 faktor („hypoxia-inducible factor“) ima funkciju kao glavni regulator kontrole kisika tijekom embrionalnog i postnatalnog razvoja organizma. HIF-1 ima dvije podjedinice  $\alpha$  i  $\beta$ . Regulacija podjedinica ovisna je o hidroksilaciji prolina i asparagil kiselinskih ostataka. Kod biljaka u uvjetima hipoksije dolazi do prelaska s aerobnog metabolizma na fermentaciju te dolazi do bolje translacije stresnih proteina.

Temperatura je također važan okolišni čimbenik koji utječe na ekspresiju gena. Kod sisavaca vidljive su promjene u fenotipu (boja krmca kod sijamskih macaka), a kod gmazova je spol ovisan o temperaturi inkubacije jaja. Temperatura ima utjecaj i na ekspresiju gena kod biljaka. Zajedničko svojstvo toplotnog stresa i stresa uzrokovanog smrzavanjem i hladnoćom je ekspresija određenih gena i sinteza proteina HSPs („heat shock proteins“). Razlika je u tome što se za vrijeme stresa uzrokovanog hladnoćom ne smanjuje ekspresija uobičajenih („housekeeping“) proteina.



## 6. Summary

The biological information fundamental to life is encoded in the DNA molecule. The DNA regions that encode proteins are called genes. The degree to which a gene is expressed in the phenotype is called penetrance. Gene expression is the extent to which the penetrable gene is expressed in an individual. Expression and penetrance depend on genotype and environment. When we say that gene is expressed, we mean that the expression of information which it possesses, i.e. the formation of proteins. Enzymes are highly specialized proteins with catalytic power. Because of that they are crucial to every biochemical process. Each cell, depending on its function in the body, has a different gene expression. The expression of genes in an organism can be influenced by the environment, including the external world in which the organism is located or developing, as well as the organism's internal world, which includes such factors as hormones or metabolism.

Oxygen is essential for the development and growth of multicellular organisms. Organisms must therefore be adapted to hypoxia, to preserve their biological functions and continue proper growth and development. In mammals, HIF-1 factor ("hypoxia-inducible factor") is a main oxygen control regulator during embryonic and postnatal development of the organism. HIF-1 has two subunits,  $\alpha$  and  $\beta$ . Subunit regulation depends on hydroxylation of prolyl and asparagil acid residues. In plants under hypoxia condition, a transition from aerobic metabolism to fermentation occurs, and there is a better translation of stress proteins. Organisms have developed a sophisticated physiological network to maintain oxygen homeostasis at the tissue level. One of the critical aspects of this network is the ability to sense and respond to low-oxygen conditions. Adaptation to hypoxia at the organism level includes regulation of many proteins at the level of gene expression.

Temperature is an important environmental factor that affects gene expression. In mammals temperature have a visible effect on phenotype (coat colour of Siamese cats), and in many reptiles sex determination is temperature dependent. Expression of certain genes and synthesis of specific proteins are common to both heat and cold stress in plants. The difference is that during the stress caused by coldness the expression of common ("housekeeping") proteins is not reduced.