

GENETİK İFADENİN DÜZENLENMESİ

Gelişiminin ya da hayat döngüsünün herhangi bir zamanında bir hücrede ifade edile gen ürünlerinin miktar ve ifade zamanlarının geri döndürülebilir mekanizmalarla kontrolüdür. Genler protein yada RNA ürününe dönüşmesine rağmen mekanizma sadece protein kodlayıcı genlerin ifadesini düzenler. Vücuttaki her hücre aynı DNA'ya sahiptir.

O zaman hücreler nasıl birbirinden farklı olabilir? (hücre şekli, fonsiyonu vs.)

Gen regülasyonu!!! DNA transkripsiyon RNA translasyon → protein
(her aşamada)

1. sürekli olarak yapılan bir ürünün üretiminin baskılanması
BASKILANABİLİR sistem- genellikle hücre bir ürünü üretir, ancak ürüne ihtiyacı yoksa üretimi durdurur
ya da
2. sürekli üretilmeyen bir ürünün yapımının indüklenmesi ile olur
İNDUKLENEBİLİR sistem- hücre ürünü yalnızca ihtiyacı olduğunda oluşturur.

Gen ekspresyon sistemleri POZİTİF ya da NEGATİF kontrol altında çalışabilir, ve her tip genelde İNDUKLENEBİLİR ya da BASKILANABİLİR sistemlerle bağlıdır.

Gen ifadesinin düzenlenme basamakları

transkripsiyon-----→ posttranslasyonel modifikasyona kadar gerçekleşen basamaklardan herhangi birinde olabilir. Bunlar ;

- DNA yada kromatinin yapısal ve kimyasal modifikasyonu;
- [Transkripsiyon](#);
- [Translasyon](#);
- [Post-transkripsiyonel modifikasyonlar](#);
- RNA transportu;
- [mRNA yıkımı](#);
- Post-translasyonel modifikasyonlar;

DNA Modifikasyonu

Chemical modification of DNA

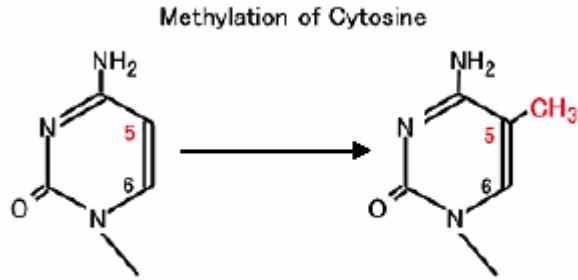
[DNA metilasyonu](#), prokaryot ve ökaryotlarda gen ifadesinin baskılanması için genel bir mekanizmadır. DNA metiltransferaz enzimi ile S-adenosil-metionin'den bir metil grubunun Sitozin rezidülerine transferi katalizlenir. Böylelikle Sitozin, 5-metilsitozin

haline gelir ve bu modifiye baz genomda CpG alanlarında çok fazla bulunur. Bu alanlar genomda yüksek bir sıklıkta bulunursa CpG adacıkları olarak adlandırılır.

DNA metilasyonu → sitozin –CH₃

-genleri inaktif hale getirir

-metillenmiş haldeyken transkripsiyon faktörleri DNA'ya bağlanamaz.

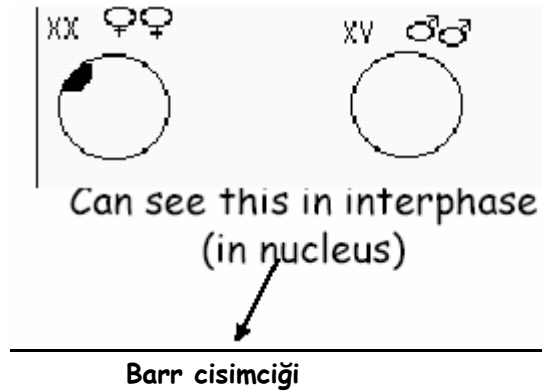


Tek bir gen metillenebilir → genellikle promotorda yada

Bütün kromozomlar metilasyonla inaktive edilebilir.

Bütün kromozom regülasyonu ----> (X kromozomu inaktivasyonu gibi)

Bir X kromozomu metillenir ve superkırımlı halde bulunur. Barr cisimciği adı verilir. Barr cisimciği halinde bulunan bu X kromozomundan transkripsiyon olmaz (Epigenetik kalıtım). DNA sekansı ile bağlantısı yoktur.



DNA'nın Yapısal modifikasyonu

DNA paketlenmesi transkripsiyon düzeyini belirleyen etkenlerden bir diğeridir. Histon proteinlerinin fosforilasyon yada metilasyon mekanizmaları ile süpercoil DNA formunu değiştirilebilir. Bu değişiklikler ifade düzeyini geçici (fosforilasyonla) yada daha kalıcı (metilasyon ile) olacak şekilde düzenler.

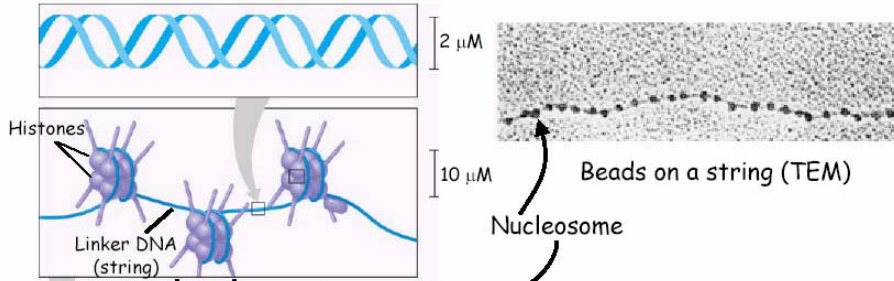
Histonların asetilasyonu da transkripsiyondaki diğer önemli düzenlenme mekanizmasıdır. Histone acetyltransferase enzimleri (HATs), DNA'yı histon kompleksinden ayırarak transkripsiyona izin verir. DNA metilasyonu ve histon asetilasyonu sıklıkla bir arada çalışır.

Chromatin

DNA-Protein (Histones) complex → DNA packing

Nucleosome → basic unit of DNA packing

DNA wrapped around histones → supercoiling



Note: Chromosome (in metaphase of cell cycle) can be 1-2 microns in diameter!!

DNA paketlenmesi gen ekspresyonunu nasıl etkileyebilir?

Fiziksel olarak gizlenen genler → erişilebilirlik etkilenir RNA polimeraz'ın erişimi engellenir.

Transkripsiyon faktörleri DNA-histon etkileşimini bozarak RNA polimeraz'ın çalışmasını sağlar.

Geniş ölçekte gen ifadesinin regülasyonu genellikle DNA-kromatin modifikasyonlarıyla sağlanır.

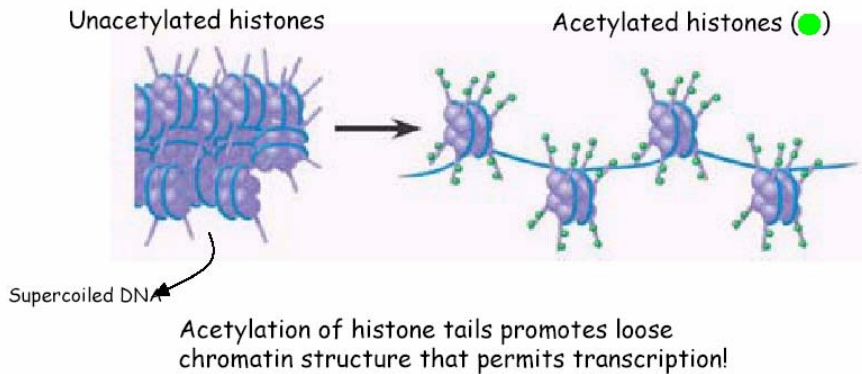
DNA metilasyonu

sitozin → $-CH_3$

+

Histon asetilasyonu

$-COCH_3$ grupları histonlara eklenir (transkripsiyona izin verir).



TRANSKRİPSİYON DÜZEYİNDE REGÜLASYON

Transkripsiyon düzeyinde regülasyon → transkripsiyonun ne zaman olacağı ve ne kadar RNA molekülü yapılacağına kontrolüdür. Bir genin regülasyonu en az 5 mekanizma ile regüle edilebilir:

Spesifite faktörleri RNA polimerazın promotora bağlanma affinitesini değiştiren (azaltan yada artıran) proteinlerdir (örn. **sigma faktör**).

Repressörler RNA polimerazın promotor bölgeye ulaşmasını engellerler. Repressörler, DNA üzerinde spesifik bölgelere bağlanırlar. Prokaryotlarda bu bölgeler **operatörler** olarak adlandırılır ve genel olarak promotor bölgeye yakındır. **Bir repressör proteinin transkripsiyonu bloke etmesine negatif regülasyon denir.** Repressör'ün DNA'ya bağlanması, genellikle protein veya küçük bir protein olan ve repressöre bağlanarak konformasyonel değişikliğe sebep olan **efektör**'ler ile düzenlenir.

Bazal Faktörler RNA polimeraz enzimine bağlanan ve transkripsiyonu başlatan proteinler.

Aktivatörler RNA-promotor etkileşimini arttırırlar. **RNA polimeraz aktivitesinin artmasına pozitif regülasyon denir.** Bazı ökaryotik aktivatörler promotor bölgeden uzakta enhancer olarak adlandırılan DNA bölgelerine bağlanarak transkripsiyonun hızını etkiler.

- **Enhancerlar** repressör yada aktivatörleri (trans-acting faktörleri) bağlayan, genin içinde promotöründe yada çok uzağında yerleşim gösterebilen spesifik DNA dizileri. (cis-acting elementler)

Gen Regülasyonu “nasıl cevap verdiği”ne göre” özetlenebilir:

İNDUKLENEBİLİR sistemler- hücre herhangi bir genin ürününü yalnızca ihtiyacı olduğunda oluşturur. Örn. DNA hasar enzimlerini kodlayan genlerin DNA hasarında miktarlarının artması gibi.

BASKILANABİLİR sistemler- genellikle hücre bir ürünü üretir, ancak ürüne ihtiyacı yoksa üretimi durdurur.

Bir genin değişmeyen ekspresyonuna “**constitutive**” **gen ekspresyonu** denir.
Housekeeping genler: Bir tür veya organizmanın her hücresi için her zaman sabit düzeylerde eksprese olan genlerdir. Örn. sitrik asid döngüsü genleri

Gen ekspresyon sistemleri POZİTİF ya da NEGATİF kontrol altında çalışabilir, ve her tip genelde İNDUKLENEBİLİR ya da BASKILANABİLİR sistemlerle bağlıdır.

İNDÜKLENEBİLİR GENLER- OPERON MODELİ

Operon - Nedir?

Gen ifadesinin transkripsiyon düzeyinde düzenlenmesi için operon modeli tanımlanmıştır. Operon, tek promotorun kontrolü altında bulunan ve çok sayıda genin (cluster) ifadesini düzenleyen bir sistemdir.

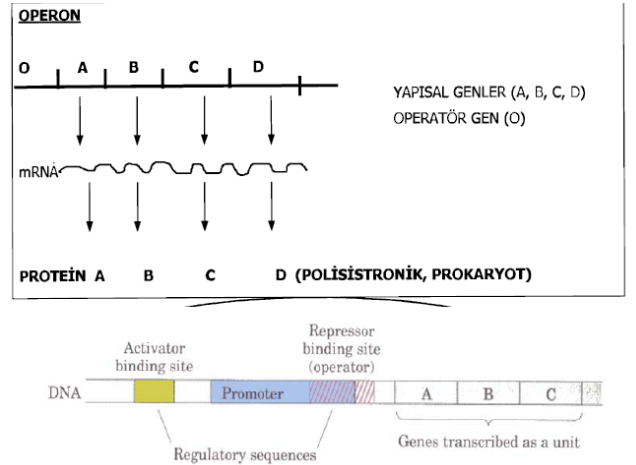
Bir polisistronik mRNA ve onun düzenleyici elementlerinden meydana gelir (!!bu nedenle sadece prokaryotlarda operon var).

Operonda yer alan genler tipik olarak ortak bir metabolik yolda fonksiyon görürler.

Sistron, bir protein molekülüne ait subünitenin yapısını şifreleyen, genetik ifadenin en küçük ünitesi olarak davranan genetik birimdir.

Ökaryotlarda bir protein molekülünün her alt ünitesi veya her bir polipeptit zinciri için ayrı mRNA'lar transkribe edilmekte, prokaryotlarda ise bir protein molekülünün tüm alt üniteleri veya tüm polipeptit zincirler için bir tek mRNA transkribe edilmektedir.

Bir başka deyişle ökaryotlarda bir mRNA, bir polipeptit içindir; prokaryotlarda ise bir mRNA, birçok polipeptit zincir içindir. Bu nedenle ökaryotlar monosistronik olarak, prokaryotlar ise polisistronik olarak tanımlanırlar



Bir operonun bileşenleri:

Promotor; üzerinde RNA polimeraz bağlanma bölgesi ve cAMP+reseptör protein bağlanma bölgesi olmak üzere iki bölge içerirler

Repressor; operatöre bağlanarak transkripsiyonu baskılayan protein

Operatör (kontrol bölgesi); yapısal genlerin fonksiyonunu denetlerler

Kodlayıcı sekanslar; mRNA'yı oluştururlar

Terminatör

İNDÜKLENEBİLİR SİSTEM-LAKTOZ OPERONU

Lac operonunda bulunan genlerle E.coli, ORTAMDA GLUKOZ OLMADIĞINDA laktozdan enerji elde etmek için 3 enzim sentezlemelidir. Bu sisteme Lac Operonu denir. Operonun bileşenleri;

A-YAPISAL GENLER

1. **beta galaktosidaz- "z geni"**: laktozu glukoz ve galaktoza ya da allolaktoza katabolize eder.
2. **beta galaktosid permeaz-"y geni"**: laktozun hücreye alınmasını sağlar.
3. **beta galaktosid asetil transferaz-"a geni"**: hücrede bulunabilecek diğer galaktosid şekerleri asetiller (laktoz metabolizması sonucu açığa çıkan atıkların uzaklaştırılması)

Hepsi aynı promotorun kontrolündedir.

B- REGÜLATOR GEN

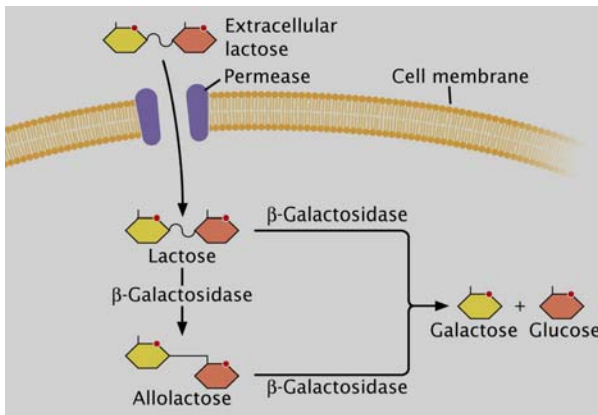
lac operonunun yukarısında BAĞIMSIZ gen vardır ("i" olarak gösterilir), özgül BASKILAYICI (repressör) PROTEİN'i kodlar, bu protein lac operonunun operatorüne bağlanabilir.

C-OPERATÖR- repressör proteinin bağlandığı bölge

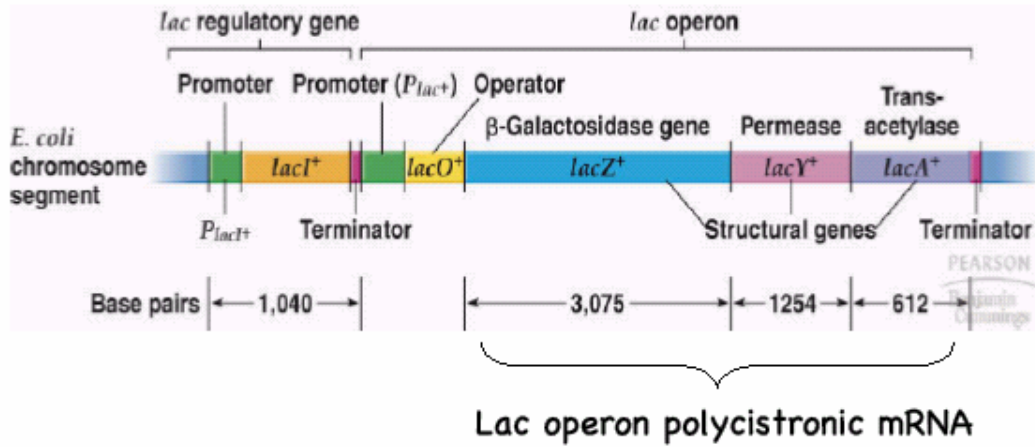
D-INDUCER *E.coli lac operonunda, indukleyici (gizemli molekül) laktozun izomeridir...ALLOLAKTOZ* Laktoz (ALLOLAKTOZ) yukarıdaki 3 farklı enzimin 1000 kat fazla oranda sentezlenmesini (ifade) edilmesini uyarır.

e.g + inducer expression

- inducer no
expression



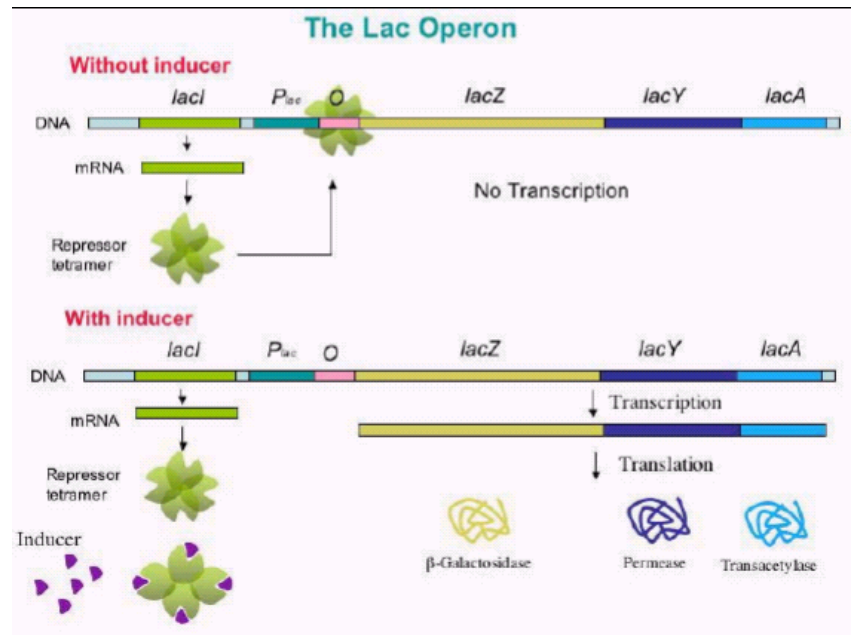
The Lac Operon



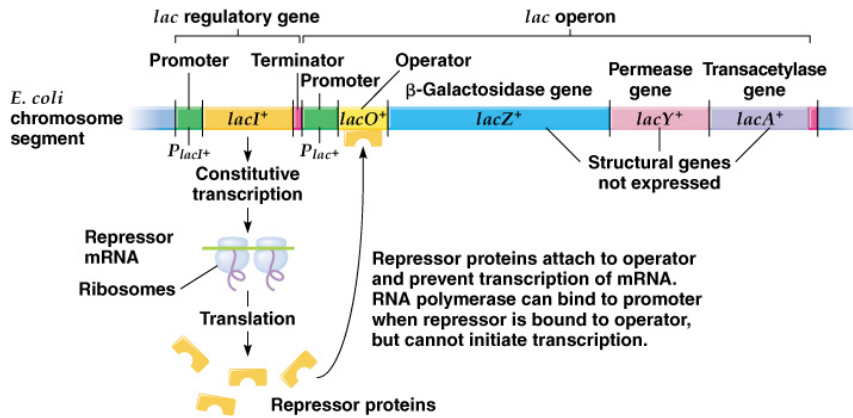
lacI Geninin Kodladığı Protein Lac Operonunun Promotorundaki operatör bölgeye bağlanır. LacI, Lac repressor protein olarak da bilinir.

Repressör protein, allosterik (şekil değiştirme) bir proteindir ve inducer olarak bilinen *gizemli bir molekül için* bağlanma bölgesine sahiptir.

Bağlanma olduğunda, **İNDUCER-ALLALAKTOZ** baskılayıcının bağlanma özelliklerini değiştirir bu da operonun Operatorünün serbest kalmasına neden olur



1. Laktoz olmadığı zaman sistem kapatılır--Lac operonunun negatif kontrolü



2. Ortamda laktoz varsa; sistem açılır

Laktozun bir kısmı kendiliğinden allolaktoza dönüşür

Allolaktoz, baskılayıcının allosterik bağlanma bölgesine bağlanır, bu da operonun promoter/operatorün serbest kalmasına yol açar.

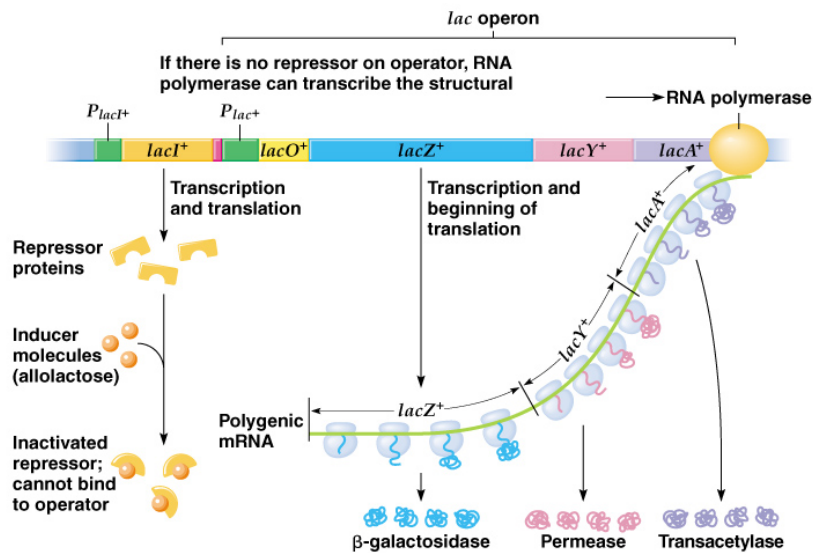
RNA polimeraz bu halde operonla ilişki kurabilir ve laktoz gerçekleşir.

Sistem pozitif feedback ile yönetilir. Hücrede laktoz oldukça beta galaktosidaz yeterli olacak allolaktoz isomerizasyonu gerçekleştirir ve tüm baskılayıcı proteinler operatore bağlanmadan tutulur ve transkripsiyon devam eder.

Hücrede laktoz konsantrasyonu düştükçe allolaktoz (inducer) repressör proteinleri bırakır, beta galaktosidaz enerji için allolaktozları parçalayabilir.

Bağlanmadığında, repressör protein operatorü kapatır ve 3 enzim geninin transkripsiyonu durur.

Operonun transkripsiyon ve translasyonu derhal durdurulur ancak bir süre için üretilen enzimlerden bazıları hücrede bulunur, bunlar degrade ya da inaktive olurlar. Kalan beta galaktosidazlar E.coli yeniden laktozla karşılaştığında, başlangıç için araç olabilir. (laktoz->allolaktoz)



3. Katabolik represyon (Glukoz etkisi)- Lac operonunun pozitif regülasyonu

Laktozun tek başına C kaynağı olduğu durumlarda Pozitif kontrol gözlenir.

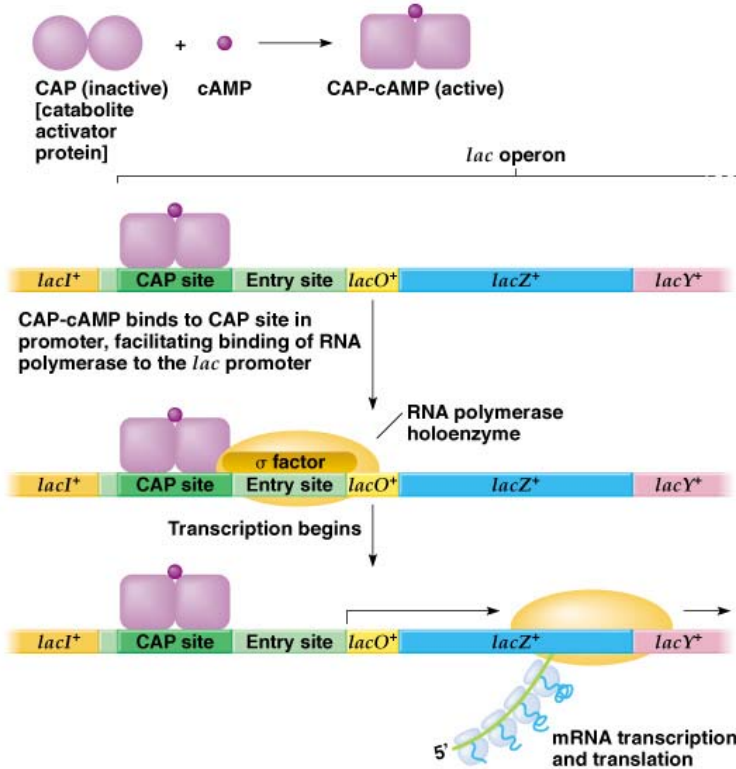
Glukoz laktoza göre daha çok tercih edilen bir şekerdir. Glukoz varsa hücre glukozu kullanır, glukoz yoksa ve laktoz varsa enzimlerle parçalayarak kullanır.

Olağan şartlarda, lac operonu RNA polimeraza karşı yüksek bir ilgiye sahip değildir, baskılayıcı olmasa da

- Lac promoterine yakın bir başka bölge, **cap site**, katabolik aktivator proteine (CAP) karşı ilgiye sahiptir.
- Sadece CAP proteini cap site'ye bağlandığında RNA polimeraz lac promotor için yüksek ilgiye sahip olur ve çok hızlı transkripsiyon gözlenir. Nasıl olur?
 - Hücrede glukoz konsantrasyonu düştüğünde, hücrede cAMP konsantrasyonu yükselir (açlık sinyali), cAMP-CAP ile bir kompleks oluşturur
 - CAP-cAMP kompleksi cap site'ye bağlanır ve RNA polimeraz için daha çekici olur
 - Hücrede glukoz konsantrasyonu yüksekse, cAMP konsantrasyonu düşüktür. Bu durumda CAP ile kompleks yapmak için uygun az sayıda cAMP vardır az da olsa önemlidir

Bundan dolayı lac operonu sadece

- a. glukoz konsantrasyonu düşükse ve
 - b. laktoz varsa
- yüksek oranda transkribe edilir.



AMP-CAP kompleksi cap site'ye bağlandığında lac operonu için "süper-indükleyici" rolü oynar. bu etkileşim tipi **POZİTİF REGÜLASYONUN** bir tipidir: protein kompleksi ilâştirilmesiyle transkripsiyonun indüklenmesi (zıt olarak baskılayıcı proteinin bağlanmasıyla transkripsiyonun engellenmesi)

Francois Jacob ve Jacques Monod (Pasteur Institute, Paris, France)

E. coli'de *lac* operon organizasyonu ve kontrol mekanizmalarını aydınlatmak için farklı tipte mutasyon taşıyan *lac* operonu çalıştılar.

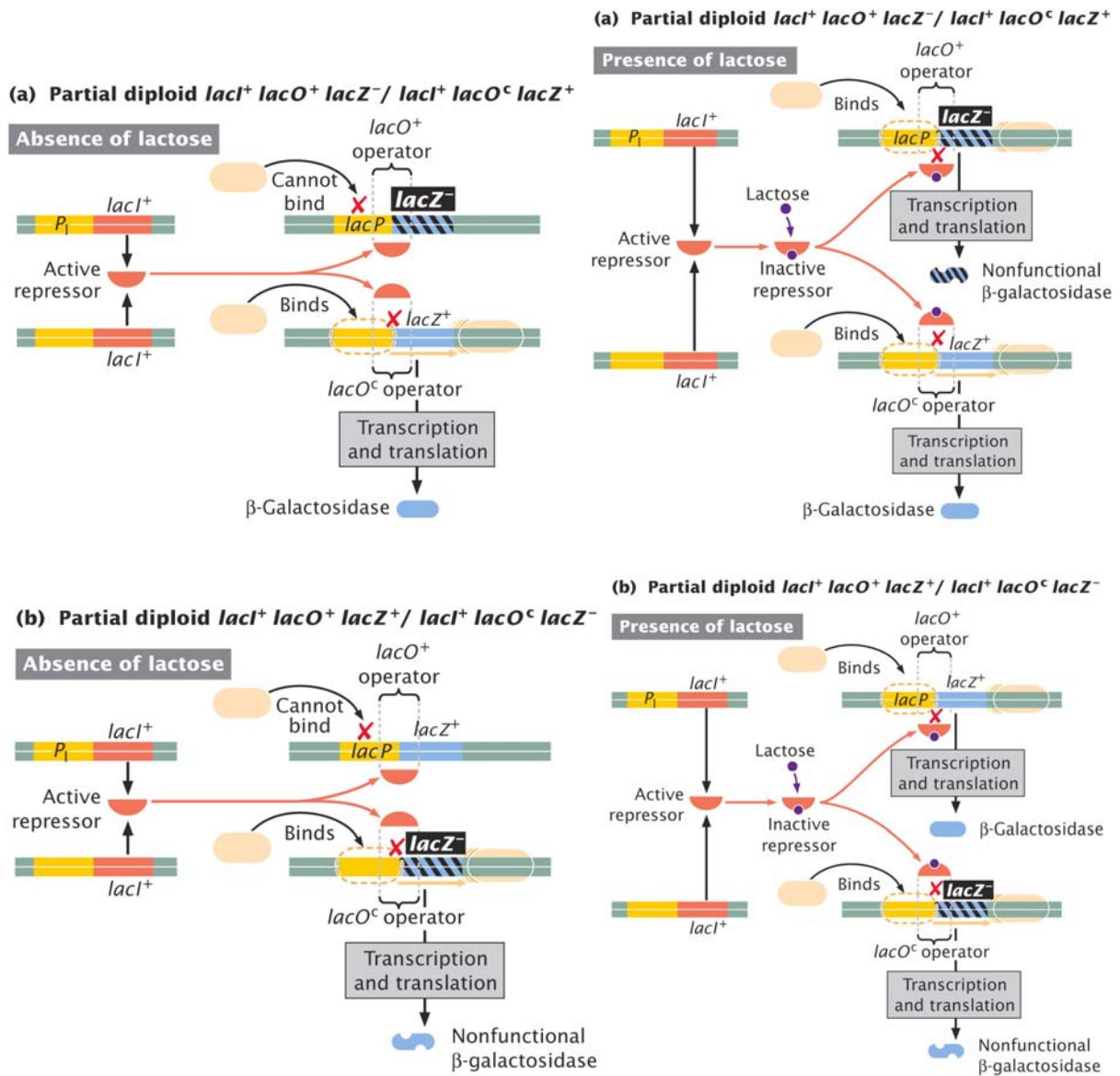
Nobel Ödülü → 1965.

MUTANTLAR

Lac operonu konstitutif mutantları- (gen ekspresyonu sürekliye konstitutiftir bir ürünün üretimiyle düzenlenmez) bunlarda yapısal genlerde mutasyon vardır ve 3 enzim sürekli transkribe olur. Sistemin özgülüğünü açıklayan araçlardır.

operator ve promoter mutantlar

Yapay olarak üretilen merozigotlar (kısmi diploidler, yapay olarak F faktörle bir mutant gen hücreye sokulur) gen haritalanmasında kullanılır.



BASKILANABİLİR GENLER-TRİPTOFAN OPERONU

E. coli Trp operonu; ilk kez Charles Yanofsky ve ark. tarafından çalışılmıştır. Trp operonu ~7kb uzunluğunda bir bölgeye yayılmıştır ve trp amino asitinin sentezi için gerekli olan 5 geni içerir (*trpA-E*). Normal şartlar altında, hücre sürekli triptofana ihtiyaç duyar, birçok hücrel ürünün önemli bir öncüsüdür. Buna göre normal koşullarda trp operatörü serbesttir ve RNA polimeraz için devamlı olarak uygundur.

A-YAPISAL GENLER

trpA-E kodlayıcı genleridir.

Lider bölge (*trpL*) *trpA-E* kodlayıcı genleri ve operatör bölge arasında yerleşmiştir.

trpL geni içinde ise attenuator bölge (*att*) yer alır.

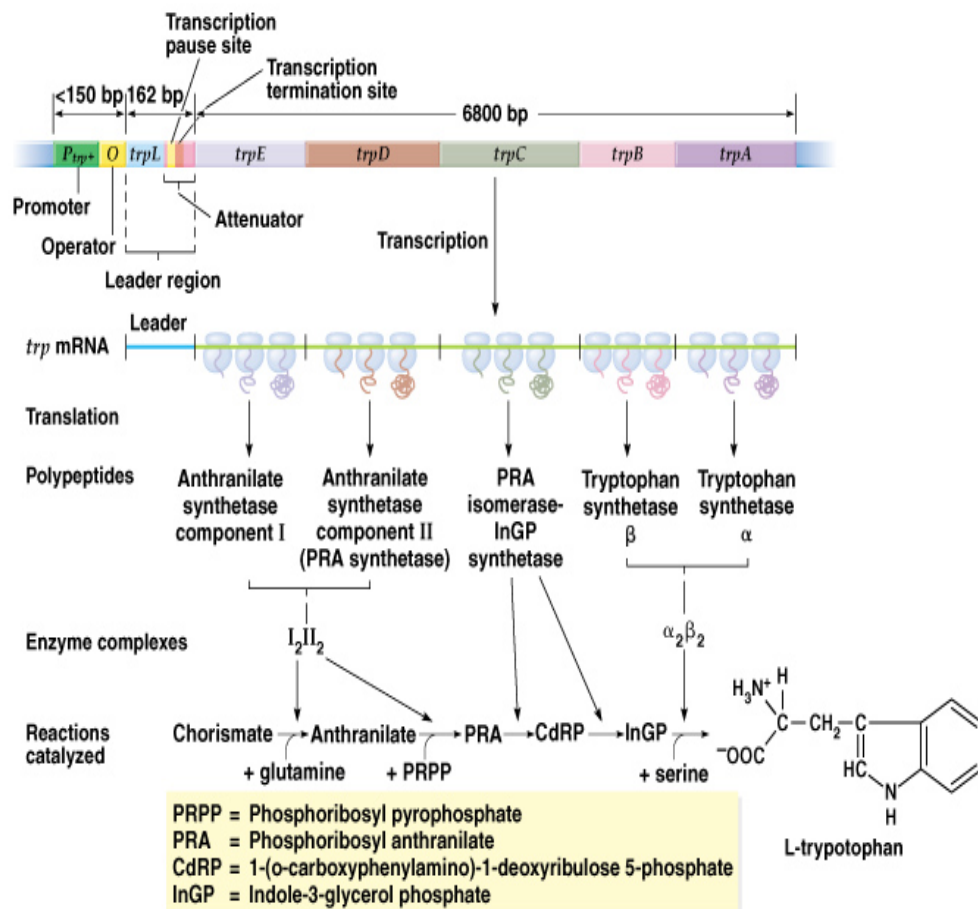
B- REGÜLATOR GEN

TrpR (repressor protein geni) promotorun upstream bölgesindedir.

C-OPERATÖR- repressör proteinin bağlandığı bölge

D- Co-Repressor *triptofandır*. Hücrede trp fazla olduğunda, bir kısmı serbest olan REGÜLATOR PROTEİN'e (R) bağlanır ve onu aktive eder.

e.g. + co-repressor no expression
- co-repressor expression



trp operon regülasyonu

1. Repressor/operator ilişkisi ile
2. Sentezine başlanmış olan transkriptin terminasyonu ile (attenüasyon) olur.

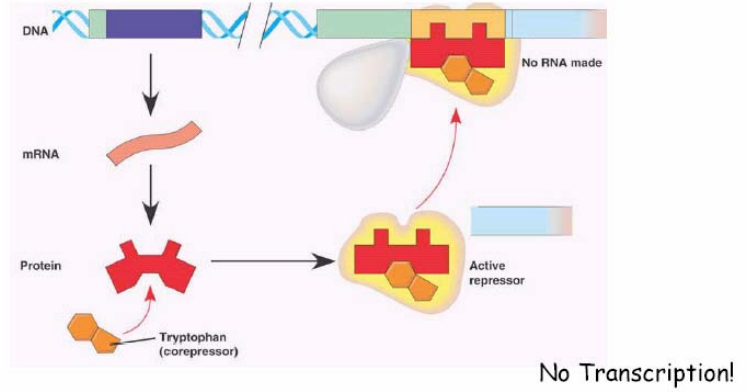
1.Repressor/operator ilişkisi

Hücrede Trp varsa,

Hücrede trp varsa, trp'nın bir kısmı serbest olan trpR geni ürünü REGÜLATOR PROTEİN'e (R) bağlanır ve onu aktive eder

R-trp kompleksi trp operatorüne karşı yüksek affiniteye sahiptir. İlişki kurduklarında, RNA polimerazın etkileşimini bloke ederler ve transkripsiyonu durdururlar. operon "kapatılır"

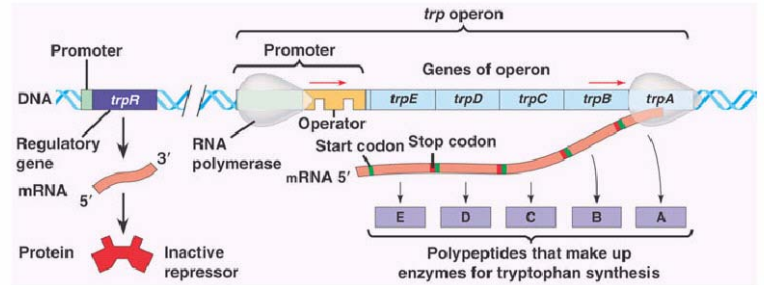
Operonun ürününün (trp) üretimin baskılanmasında sorumlu olması sebebiyle triptofan bir **korepressor**'dür.



Hücrede Trp konsantrasyonu çok azaldığında

Trp, regulator proteinden ayrılır, "naked" R proteini operatore karşı olan affinitesini kaybeder ve ayrılır.

RNA polimeraz yeniden operonla ilişki kurar, 5 genin kodladığı enzimler transkribe olur.



Transcription happens!

2. Sentezine başlanmış olan transkriptin terminasyonu ile (attenüasyon) trp operonunun kontrolü

trp operonu azaltıcı (attenuator) kontrol ile idare edilir. Yankofsky, et al. Trp operonunun (translasyon seviyesinde) attenuator tipte kontrolünü rapor etmiştir.

mRNA transkripti DNA'nın attenuator bölgesindeki komplementer 4 "velcro" bölgeden (bu bölgeler birbirlerine farklı şekillerde bağlanabilirler) transkribe olur.

Lider bölge (trpL) occurs between trpA-E kodlayıcı genleri ve operatör bölge arasında yerleşmiştir.

trpL geni içinde ise attenuator dizi (att) yer alır. Bu attenuator bölgenin bir kısmı (lider peptid geni, 27-68. bazlar) 14 amino asit uzunluğunda küçük bir polipeptid kodlar. Protein iki bitişik triptofanı içerir. Lider transkript iki yoldan biriyle translasyona uğrar, bu hücredeki uygun trp miktarıyla doğrudan ilişkilidir. (bundan dolayı tRNA^{trp}'lar protein kodlayan bölgeye triptofan eklemeye hazırdıratt dizisi başlama kodunu, 2 trp kodunu, dur kodunu ve 3 farklı alternatif ikincil yapı oluşturabilecek 4 sekans bölgesi içerir.

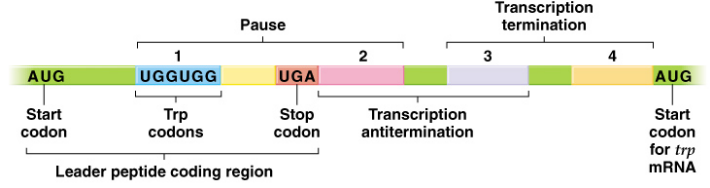
• **Secondary structure Sinyal**

Paired region 1-2 pause

Paired region 2-3 anti-termination

Paired region 3-4 termination

Organization of region:



Alternative RNA structures:

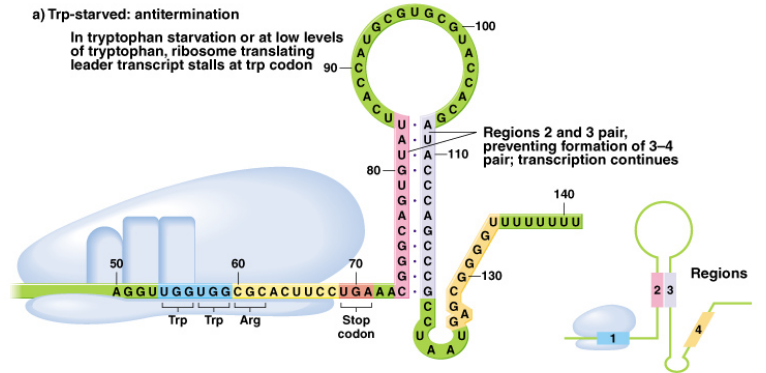


Ribozom attenuator bölgeyi transasyona uğrattırırken ikiz trp bölgesine ulaşır, iki durumdan biri gerçekleşebilir:

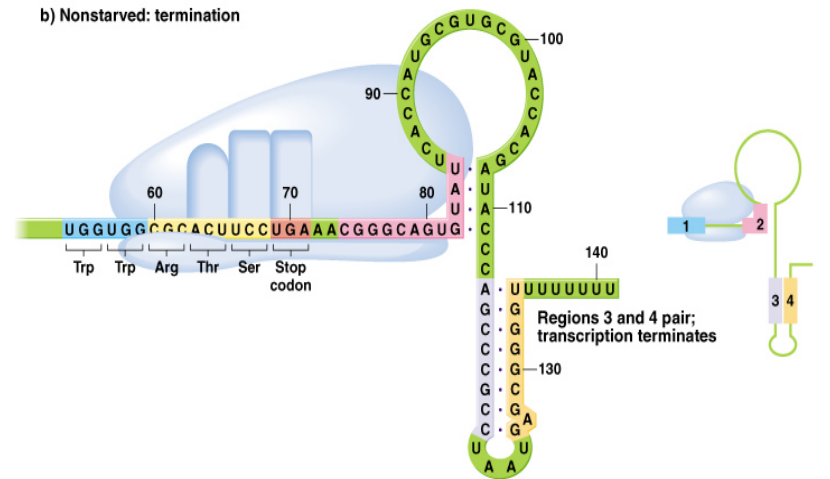
1. Ortamda trp miktarı fazlaysa ve hızlı transasyona yetecek tRNA_{trp} varsa, ribozom bölge 1-2'yi kendiliğinden örter. 3-4 bölgeleri ise LOOP yapar. Loop3-4 transasyona uğramaz. Trp miktarı yetecek kadardır ve transasyon durur.
2. Ortamda hazır bulunan tirptofan yetersizse, uygun tRNA_{trp} sağlanır ,ribozom tRNA_{trp}'yı beklerken bir gecikme olur ve bu arada 2-3 bölgeler loop yapar. 3. Bölge 4 ile loop yapamaz ve RNA pol 4. bölgenin ve ileirindeki genlerin sentezini gerçekleştirir.

a) Trp-starved: antitermination

In tryptophan starvation or at low levels of tryptophan, ribosome translating leader transcript stalls at trp codon



b) Nonstarved: termination



Post-transkripsiyonel Regülasyon

Bazı kanıtlara göre primer mRNA transkriptinin modifikasyona uğraması ya da uğramaması post-transkripsiyonel kontrol olduğunu gösterir

Capping, splicing ve PoliA eklenmesi (mRNA ömrü ile ilişkili) işleyişine bağlı olarak gen ekspresyonunun post-transkripsiyonel modifikasyonlarla değiştirilmesidir. snRNP'lerle ilişkide olduğunda mRNA nükleusu terk edemez (nüklear porlara bağlanamaz ve geçemez) snurp'lar intronlarla ilişki kurar, ancak splice olmuş mRNA nükleustan çıkabilir. (intronlar çıkamaz)

POST TRANSLASYONEL DÜZEYDE KONTROL → protein aktivitesinin düzenlenmesi

- Allosterik düzenleme-Eğer protein allosterik ise aktivite kontrol edilebilir. (proteinler genellikle hücrede mRNA'dan daha uzun ömürlüdür, bu hücre için avantajdır, bazı kontrol mekanizmalarıyla proteinleri düzenler)
- Hücrede lokalizasyon
- Dördüncül yapının oluşturulması
- Protein degradasyonu (MPF aktivitesinin sonlanması için siklin degradasyonu gibi)

BAZI HATIRLATMALAR

- Prokaryotlardan farklı olarak, ökaryotlarda (özellikle çok hücreli olanlar) gen ekspresyon olaylarının karmaşık dizisi, sadece metabolizmayı düzenlemede değil, aynı zamanda hücre tiplerinin, dokuların, organların ve organ sistemlerinin gelişimde de sürmelidir.
- Genom çok daha büyük,
- Çok hücreli hücre özelleşmesi (hücre farklılaşması yüzünden?)
- 25.000'den çok gen
- DNA'nın büyük kısmı protein ya da RNA kodlamıyor.

ANAHTAR! GEN İFADESİNİN DÜZENLENMESİ FARKLI BASAMAKLARDA

Benzerlikler

Tüm genlerin ürünleri her zaman gerekli değildir-
bu nedenle regülasyon gerekir.
Genler baskılanabilir ya da aktive edilebilir.

Farklılıklar

Operonlar çok nadirdir.

3 polimeraz ----RNA polimeraz I,II ve III

RNA polimerazlar sadece DNA'ya bağlanmaz

Transkripsiyon faktörleri gerekli!!

Sadece DNA promoter dizileri rol oynamıyor

- Proksimal kontrol sekansı
- Enhansır diziler
- Silencer diziler

Kromatin Regülasyonu

Proteinler, genlerin ifadesini düzenlemek için DNA'ya bağlanır.

Motif	lokalisasyonu	özellği	DNA'da bağlandığı bölge
Heliks-turn-helix	Bakteri regülatör proteinleri benzer motifler ökaryotlarda da var	İki alfa heliks taşır	Büyük oluk (major groove)
Zinc-finger	Ökaryotik regülatör proteinler	Aa halkası ve çinko	Büyük oluk
Steroid reseptör	Ökaryotik protein	İki alfa heliks ve çinko bulunur ve çinko 4 tane sistein birimiyle çevrilidir	Büyük oluk ve DNA omurgasına bağlanır
Lösin fermuarı	Ökaryotik transkripsiyon faktörleri	Lösin birimlerinin oluşturduğu heliks ve bazik bir koldan oluşur.	İki komşu büyük oluk
Heliks-loop-heliks	Ökaryotik protein	İki alfa heliks bir aminoasit halkasıyla ayrılır	Büyük oluk
homeodomain	Ökaryotik regülatör proteinler	Üç alfa heliks	Büyük oluk

belirli hücrel değişikliklere cevap olarak çok hızlı şekilde üretilen ürünler olmalıdır. NEDİR????

- olası cevap: **HORMONLAR**
- son bilgilere göre çok hücreli ökaryotlarda hormonlar gerektiğinde gen aktivasyonunun kısa süreli düzenleyicileri olarak davranırlar.
- Tanım olarak hormonlar bir yerde üretilir ve kullanılmak üzere başka bir yere aktif olarak taşınır
- Örneğin: çeşitli steroid hormonlar sitoplazmadaki s-özüml reseptörlerine bağlanırlar (SHR=steroid hormon reseptörü) bu reseptör-hormon kompleksi doğrudan DNA'ya bağlanır ve transkripsiyonu düzenler
- Başka bir örnek: başka hormonlar plazma membranındaki özgül reseptörlerine bağlanırlar. bu bağlanma adenilat siklazı (plazma membranına gömülü bulunan) aktive eder ve ATP, cAMP'ye dönüşür. cAMP, hormonun DNA'ya bağlanmasını etkiler