

Genregulation der Genexpression im menschlichen Genom

Genesequenz von DNA oder RNA, die für ein Molekül kodiert, das eine Funktion hat.

Zu den Produkten gehören: siRNA, rRNA, miRNA, tRNA, mRNA. Genexpression, Informationen aus einem Gen werden bei der Synthese funktioneller Genprodukte verwendet. Molekulare Ebenen Ebene eins:

1-DNA, 2-Transkription

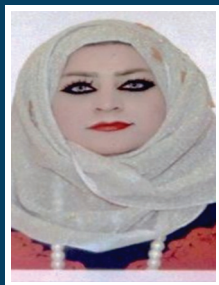
Ebene Zwei - 1-RNA, 2-Translation, 3-RNA

Gemeinsame Motive von Transkriptionsfaktoren

• Zinkfinger • Helix-Loop-Helix (HLH) • Leucin-Reißverschluss (LZ) • HMG-Box (Gruppe mit hoher Mobilität) • Gemeinsames Merkmal • Strukturell stabiles Gerüst • Spezifische DNA-Erkennungssequenzen sind korrekt positioniert, Unterdrückung der Transkription

Zellen besitzen auch negative regulatorische Elemente

Mechanismen: • Bindung an Promotorelemente. • Blockierung des Zusammenbaus des Präinitiationskomplexes. • Hemmung der Bindung oder Funktion von Transkriptionsaktivatoren. • Modifizieren von DNA und ihre Interaktion mit Nukleosomen. Einige Transkriptionsfaktoren aktivieren einige Gene und unterdrücken andere.



Forscher Dr. Nebras Rada Mohammed, Doktor der Biotechnologie mit den Schwerpunkten Gentechnik, Molekulargenetik und Proteintechnik sowie Mikrobiologie, Forscher, Schöpfer, Erfinder und Autor, Chefredakteur des Journals für Artikel und Erfindungen im American Goidi Journal, Dozent am University College of Al-Turath Univers.

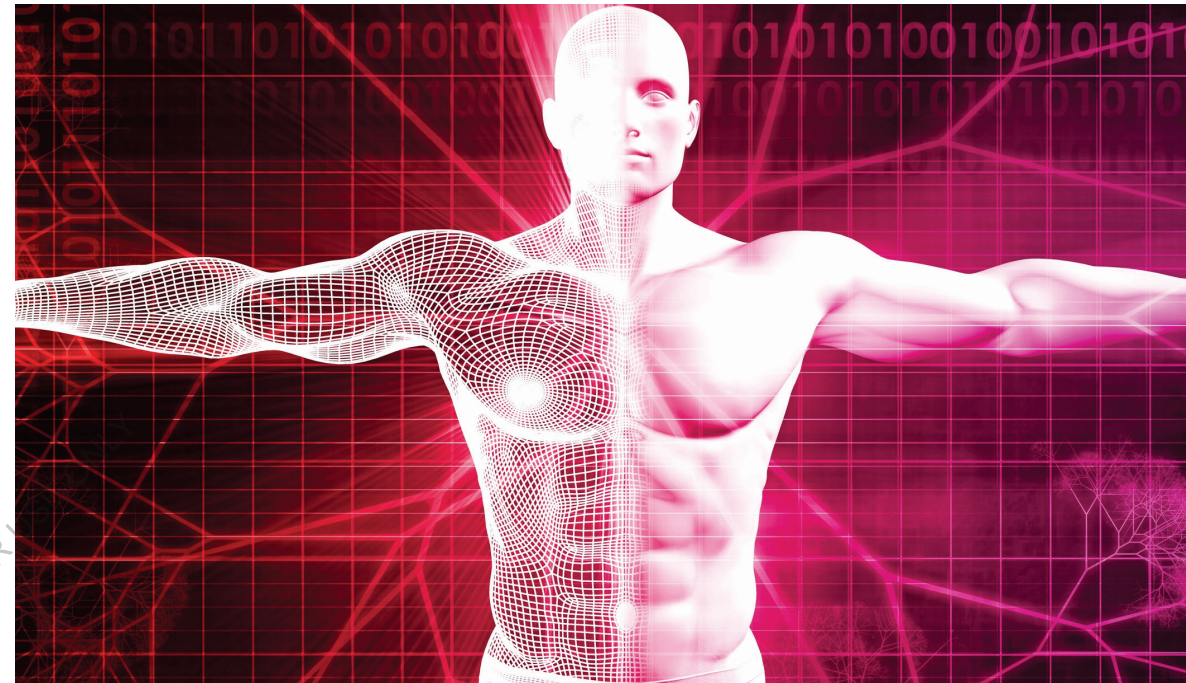


- V E R L A G -
Unser Wissen

Nebras Rada Mohammed



- V E R L A G -
Unser Wissen



Nebras Rada Mohammed

Genregulation der Genexpression im menschlichen Genom

Genregulation in der eukaryotischen Zelle

Nebras Rada Mohammed

Genregulation der Genexpression im menschlichen Genom

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

Nebras Rada Mohammed

Genregulation der Genexpression im menschlichen Genom

Genregulation in der eukaryotischen Zelle

FOR AUTHOR USE ONLY

SciencaScripts

Imprint

Any brand names and product names mentioned in this book are subject to trademark, brand or patent protection and are trademarks or registered trademarks of their respective holders. The use of brand names, product names, common names, trade names, product descriptions etc. even without a particular marking in this work is in no way to be construed to mean that such names may be regarded as unrestricted in respect of trademark and brand protection legislation and could thus be used by anyone.

Cover image: www.ingimage.com

This book is a translation from the original published under ISBN 978-620-5-49988-7.

Publisher:

Scientia Scripts

is a trademark of

Dodo Books Indian Ocean Ltd. and OmniScriptum S.R.L Publishing group

Str. Armeneasca 28/1, office 1, Chisinau-2012, Republic of Moldova, Europe

Printed at: see last page

ISBN: 978-620-5-26780-6

Copyright © Nebras Rada Mohammed

Copyright © 2022 Dodo Books Indian Ocean Ltd. and OmniScriptum S.R.L
Publishing group

FOR AUTHOR USE ONLY

Genregulation der Genexpression im menschlichen Genom

Genregulation in der eukaryotischen Zelle

Nebras Rada Mohammed

Al-Turath Universität Hochschule

Abteilung Biomedizinische Technik

E. Mail: nebrasrada5@gmail.com



Danksagung über Autor

Forscher Dr. Nebras Rada Mohammed, Doktor der Biotechnologie mit den Schwerpunkten Gentechnik, Molekulargenetik und Proteintechnik sowie Mikrobiologie, Forscher, Schöpfer, Erfinder und Autor, Chefredakteur des Journals für Artikel und Erfindungen im amerikanischen Goidi Journal, Dozent am Universitätskolleg der Al-Turath-Universität, Bachelor-Abschluss in Mikrobiologie und Master-Abschluss in Molekularbiologie in Mikrobiologie an der Al-Mustansiriya-Universität, Schlichter, internationaler Resident und Berater. Experte in medizinischen Laboratorien und Inhaberin eines Titels für ein

wissenschaftliches Projekt, Schiedsrichterin, angesehene Verlegerin, Unterstützerin wissenschaftlicher Plattformen, Vorsitzende eines Komitees in einer wissenschaftlichen Gesellschaft, Auszeichnung mit internationalen Preisen für geistiges Eigentum, dem Best Arab Woman Award 2020, dem Best Community Personality Award, dem Best Research Award 2019. Außerdem erhielt sie den Best Research Award 2020 und einen amerikanischen Preis für die Erfindung des Jahres 2020 von der amerikanischen Goidi der World Investment Commission in Amerika, hält den Titel des besten ausgezeichneten Erfinders weltweit von der World Investment Commission in Amerika und hält die ersten Plätze für Erfindungen in der Welt präsentiert.

Genexpression

Die Informationen eines **Gens** werden bei der Synthese von funktionellen Genprodukten verwendet.

Gen

DNA- oder RNA-Sequenz, die für ein Molekül mit einer Funktion kodiert.

Das Produkt umfasst:

1-SiRNA

2-rRNA

3-miRNA

4-tRNA

5- mRNA

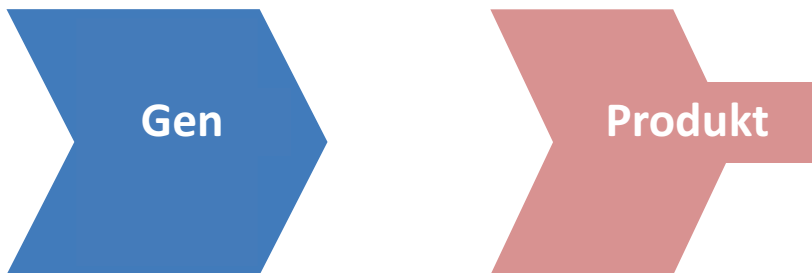


Abbildung (1): Die Genexpression umfasst Gen und Produkt.

Molekulare Ebenen

Stufe eins:

1-DNA

2-Transkription

Stufe zwei

1-RNA

2-Übersetzung

3-RNA

Transkriptions  **protein**

1-Enzym

2-Zellen-Signalisierung

3-Ligand

4-Strukturell

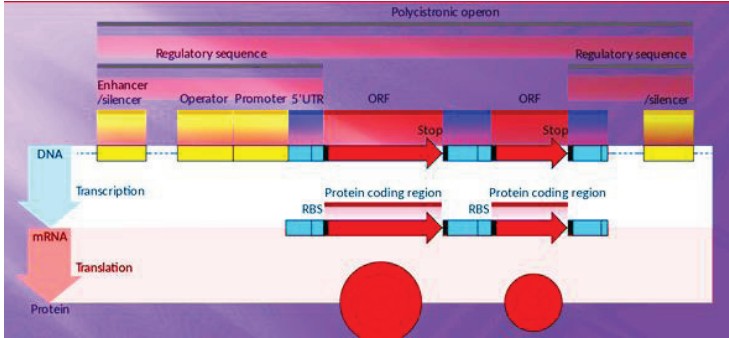


Abbildung (2): Strukturgen in einer prokaryotischen Zelle.

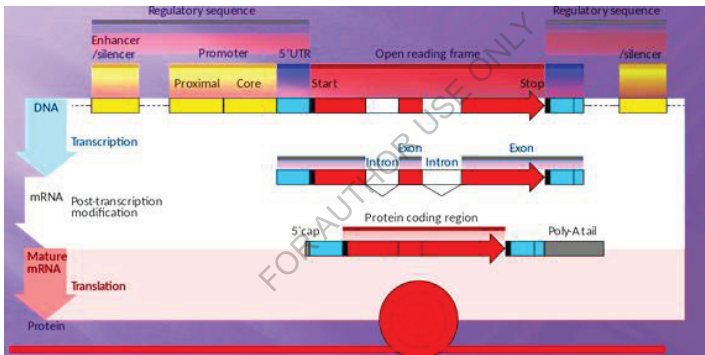


Abbildung (3): Strukturgen in der eukaryontischen Zelle.

Technik zur Messung von DNA und RNA (Genexpression)

1-Transkriptionsebene

A-Microarray

B-RT-qPCR

C-Gel-basierte PCR

2-Translationale Ebene

A-ELISA

B-Enzymaktivität

C-Western-Blotting-Verfahren

D-Immunofluoreszenz

FOR AUTHOR USE ONLY

Genregulierung

Transkriptionsfaktor-Motive

- Transkriptionsfaktoren gehören zu verschiedenen Klassen, die sich auf bestimmte Arten von Bindungsdomänen oder -motiven stützen.
- Viele enthalten eine A-Helix, die in die Hauptfurche der DNA eingefügt ist.
- Erkennt die besondere Nukleotidsequenz, die die Rille auskleidet
- Bindung zwischen aa und DNA

(einschließlich des DNA-Rückgrats) über:

- Van-der-Waals-Kräfte (hydrophobe Kräfte)
- Ionische Bindungen
- Und Wasserstoffbrücken

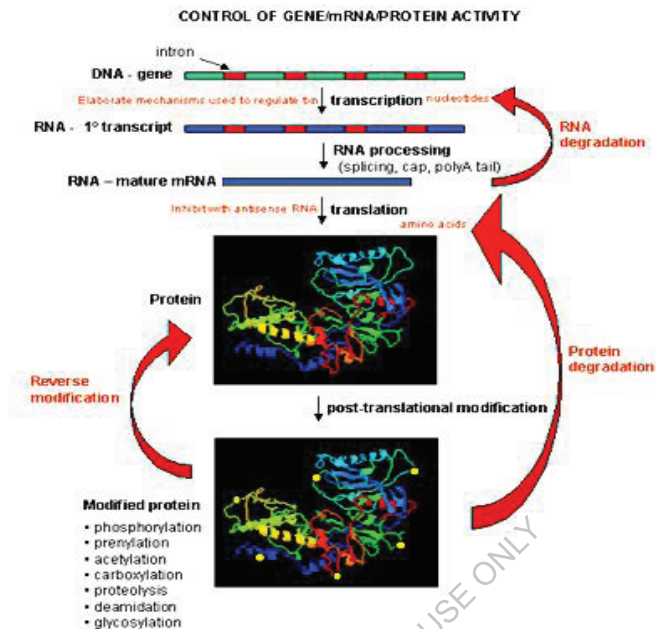


Abbildung (4): Kontrolle der Gen- / mRNA- und Proteinwirkung.

Doppelhelixstränge bilden das DNA-Rückgrat

Die Rillen sind ungleich groß, eine Rille, die Hauptrille, ist 22 Å breit, die andere, die Nebenrille, ist 12 Å breit. Die Verengung der Nebenrille bedeutet, dass die Kanten der Basen in der Hauptrille besser zugänglich sind.

Daher stellen Proteine wie Transkriptionsfaktoren, die an bestimmte Sequenzen in der doppelsträngigen DNA binden

können, normalerweise Kontakte zu den Seiten der Basen her, die in der Hauptfurche freiliegen.

Die Haupt- und Nebenfurchen werden immer so benannt, dass sie die Größenunterschiede widerspiegeln, die sich ergeben, wenn die DNA in die normale B-Form zurückgedreht wird.

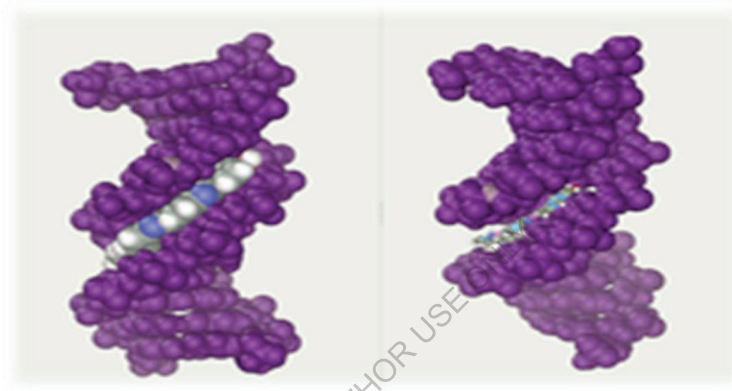


Abbildung (5): Doppelhelixstränge bilden das DNA-Rückgrat.

DNA-bindende Proteine

Sind Proteine, die aus DNA-bindenden Domänen bestehen und daher eine spezifische oder allgemeine Affinität entweder für einzel- oder doppelsträngige DNA haben. Sequenzspezifische DNA-Bindungsproteine interagieren in der Regel mit der Hauptfurche der B-DNA, da sie mehr funktionelle Gruppen freilegt, die ein Basenpaar identifizieren.

Es gibt jedoch einige bekannte DNA-bindende Liganden der Nebenrinne, wie z. B. netropsin Distamycin, Hoechst 33258, Pentamidin, DAPI und andere.

Kontrolle der Genexpression

Transkriptionsfaktor-Motive

Gemeinsame Motive von Transkriptionsfaktoren

- Finger aus Zink
- Helix-Schleifen-Helix (HLH)
- Leucin-Reißverschluss (LZ)
- HMG-Box (Hochmobilitätsgruppe)
- Gemeinsames Merkmal
- Strukturell stabiler Rahmen
- Spezifische DNA-Erkennungssequenzen sind korrekt positioniert

Finger aus Zink

Wie die Struktur in seiner DNA-Bindungsdomäne in der Nähe des Aminoterminus; diese Domäne hat sechs Cys-Reste, die zwei Zn² koordinieren.

Das Protein funktioniert als Homodimer (wobei die Dimerisierung durch Wechselwirkungen zwischen zwei Coiled Coils vermittelt wird) und bindet an eine palindromische DNA-

Sequenz von etwa 17 bp Länge. Zinkfingerdomänen (Znf) sind relativ kleine Proteinmotive, die mehrere Finger enthalten.

Sie wurden erstmals als DNA-bindendes Motiv im Transkriptionsfaktor TFIIIA identifiziert. Ein Zinkfinger ist ein kleines strukturelles Proteinmotiv, das sich durch die Koordination eines oder mehrerer Zinkionen auszeichnet (Zn^{2+}). Der Name Zinkfinger umfasst inzwischen eine Vielzahl unterschiedlicher Proteinstrukturen.

Stabilisierung des Falzes

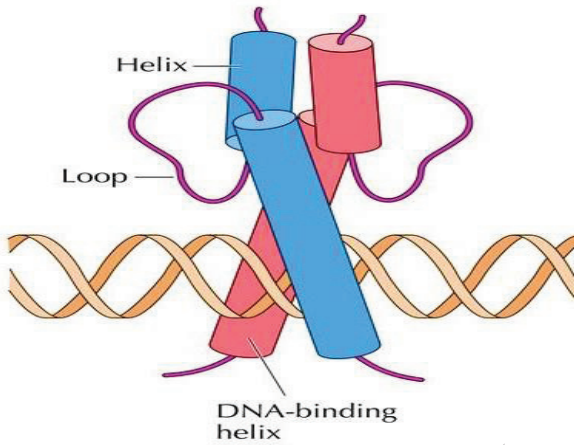
- Zn-Ion koordiniert mit zwei Cysteinen und zwei Histidinen.
- Jedes enthält mehrere Zinkfinger-Domänen.

Basische Helix-Schleifen-Helix (bHLH)

Ist ein Proteinstrukturmotiv, das eine der größten Familien dimerisierender Transkriptionsfaktoren charakterisiert, die diese Domäne enthalten und dimer sind, wobei jede Helix basische Aminosäurereste enthält, die die DNA-Bindung erleichtern. Sie sollte nicht mit der Helix-Turn-Helix-Domäne verwechselt werden.

- Zwei α -Helices, getrennt durch eine Schleife
- Oft geht ein Abschnitt mit basischen Aa voraus, die mit einer spezifischen Nukleotidkette interagieren
- Treten immer als Dimere auf
- Homodimere
- Heterodimere.

(D) Helix-loop-helix



© 2000 ASM Press and
Sinauer Associates, Inc.

Abbildung (7): **Basische Helix-Schleifen-Helix (bHLH).**

Leucin-Reißverschluss-Motiv

Leucine alle sieben aa entlang einer α -Helix. Alle Leucine weisen in die gleiche Richtung. Zwei α -Helices können sich zusammenschließen und eine Spirale bilden. Basis-Aa auf der gegenüberliegenden Seite der Spulen

(C) Leucine zipper

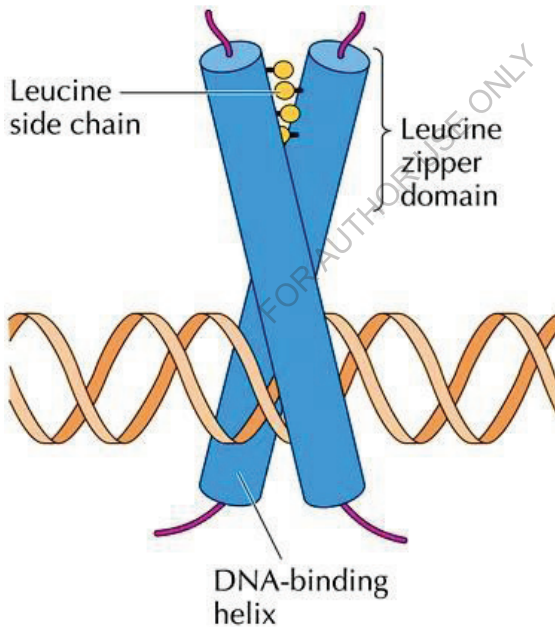


Abbildung (8): Leucin-Reißverschluss-Motiv

Das bZIP

Die Domäne ist 60 bis 80 Aminosäuren lang und besteht aus einer hoch konservierten DNA-bindenden Basisregion und einer vielfältigeren Leucin-Reißverschluss-Dimerisierungsregion. Der Leucin-Reißverschluss ist ein häufiges dreidimensionales Strukturmotiv in Proteinen und heißt so, weil Leucine alle sieben Aminosäuren in der Dimerisierungsdomäne vorkommen.

Die Lokalisierung der Leucine ist entscheidend für die DNA-Bindung an die Proteine. Leucin-Zipper kommen sowohl in eukaryotischen als auch in prokaryotischen regulatorischen Proteinen vor, sind aber hauptsächlich ein Merkmal von Eukaryoten. Sie können auch einfach als ZIPs bezeichnet werden, und ZIP-ähnliche Motive wurden auch in anderen Proteinen als Transkriptionsfaktoren gefunden und werden als eines der allgemeinen Proteinmodule für Protein-Protein-Interaktionen angesehen.

Das bZIP interagiert mit der DNA über seine

N-terminal, wo die Lysine und Arginine lokalisiert sind; diese basischen Reste interagieren in der Hauptfurche der DNA und bilden sequenzspezifische Wechselwirkungen. Der Leucin-Reißverschluss befindet sich im C-terminalen Bereich des bZIP

und bildet eine amphipathische Alpha-Helix. Der Mechanismus der Transkriptionsregulation durch bZIP-Proteine ist eingehend untersucht worden. Die meisten bZIP-Proteine zeigen eine hohe Bindungsaffinität für die ACGT-Motive, zu denen CACGTG (G-Box), GACGTC (C-Box), TACGTA (A-Box), AACGTT (T-Box) und ein GCN4-Motiv, nämlich TGA(G/C)TCA, gehören. Eine kleine Anzahl von bZIP-Faktoren wie OsOBF1 kann auch palindromische Sequenzen erkennen. Die anderen, darunter LIP19, OsZIP-2a und OsZIP-2b, binden jedoch nicht an DNA-Sequenzen. Stattdessen bilden diese bZIP-Proteine Heterodimere mit anderen bZIPs, um die Transkriptionsaktivitäten zu regulieren.

Hochmobilitätsgruppe (HMG)

Wie funktionieren die Transaktivatoren in der Ferne?

Die Antwort

Die DNA wird in Schleifen gelegt, so dass die verschiedenen Proteinkomplexe direkt interagieren können. Die Schleifenbildung wird durch bestimmte Nicht-Histon-Proteine gefördert, die im Chromatin reichlich vorhanden sind und unspezifisch an die DNA binden. Diese HMG-Proteine (High Mobility Group) spielen eine wichtige strukturelle Rolle bei der

Umgestaltung des Chromatins und der Transkriptionsaktivierung.

DNA-bindende Transaktivatoren haben eine modulare Struktur

DNA-bindende Transaktivatoren haben in der Regel eine bestimmte Strukturdomäne für die spezifische DNA-Bindung und eine oder mehrere zusätzliche Domänen für die Transkriptionsaktivierung oder für die Interaktion mit anderen regulatorischen Proteinen. Die Interaktion zwischen zwei regulatorischen Proteinen wird häufig durch Domänen vermittelt, die Leucin-Zipper oder Helix-Loop-Helix-Motive enthalten, drei verschiedene Arten von Strukturdomänen, die bei der Aktivierung durch DNA-bindende Transaktivatoren verwendet werden: Gal4p, Sp1 und CTF1.

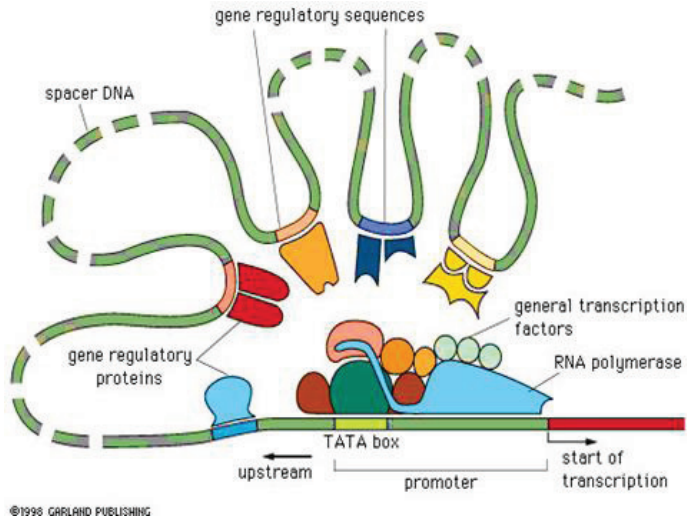


Abbildung (9): DNA-bindende Transaktivatoren haben eine modulare Struktur.

Diese zusätzlichen regulatorischen Sequenzen werden in höheren Eukaryonten üblicherweise als Enhancer und in der Hefe als Upstream Activator Sequences (UAS) bezeichnet.

Ein typischer Enhancer kann sich Hunderte oder sogar Tausende von Basenpaaren stromaufwärts von der Transkriptionsstartstelle befinden oder sogar stromabwärts, innerhalb des Gens selbst. Die erfolgreiche Bindung des aktiven RNA-Polymerase-II-Holoenzym an einen seiner Promotoren erfordert in der Regel die Wirkung von drei anderen Proteinen:

- (1) Basale Transkriptionsfaktoren, die an jedem Pol-II-Promotor benötigt werden.

(2) DNA-bindende Transaktivatoren, die an Enhancer oder UAS (Upstream Activator Sequences) binden und die Transkription erleichtern.

(3) Ko-Aktivatoren

DNA-bindende Transaktivatoren

Die Anforderungen an Transaktivatoren variieren stark von einem Promotor zum anderen. Von einigen Transaktivatoren ist bekannt, dass sie die Transkription an Hunderten von Promotoren erleichtern, während andere spezifisch für einige wenige Promotoren sind.

Viele Transaktivatoren reagieren empfindlich auf die Bindung von Signalmolekülen und sind in der Lage, die Transkription als Reaktion auf eine veränderte zelluläre Umgebung zu aktivieren oder zu deaktivieren. Einige Enhancer, die von DNA-bindenden Transaktivatoren gebunden werden, sind recht weit von der TATA-Box des Promotors entfernt

Enhancer und Schalldämpfer

Verbessernde Maßnahmen

- Aktivierung der Transkription

- Die Expression von Genen wird auch durch weiter entfernte DNA-Elemente, so genannte **Enhancer**, reguliert.
- Sie können experimentell verschoben werden, ohne ihre Fähigkeit zur Verstärkung der Genexpression zu beeinträchtigen.
- Kann 1000 oder 10000 Basenpaare stromaufwärts oder stromabwärts des Gens liegen.
- Wie?
- In unmittelbarer Nähe des Gens kann die DNA Schleifen bilden.
- Promotoren und Enhancer, die durch Sequenzen, so genannte **Isolatoren**, von anderen Genen abgegrenzt sind.
- Die Bindung eines Transkriptionsfaktors an einen Enhancer erhöht die Transkriptionsrate
- Diese Hochregulierung kann das 10- bis 1.000-fache betragen.
- Die Bindung eines Transkriptionsfaktors an einen Silencer senkt die Transkriptionsrate
- Dies wird als Down-Regulierung bezeichnet.
- Viele Antwortelemente sind orientierungsunabhängig oder bidirektional

- Sie können in Vorwärts- oder Rückwärtsrichtung funktionieren.
- Die meisten Response-Elemente befinden sich innerhalb weniger hundert Nukleotide stromaufwärts des Promotors
- Einige sind jedoch an verschiedenen anderen Standorten zu finden
- Mehrere tausend Nukleotide entfernt
- Stromabwärts vom Promotor
- Sogar innerhalb von Introns!

TFIID und Vermittler

- Die meisten regulatorischen Transkriptionsfaktoren binden nicht direkt an die RNA-Polymerase
- Zwei häufige Proteinkomplexe, die die Wirkungen von regulatorischen Transkriptionsfaktoren vermitteln, sind:
 1. TFIID
 2. Vermittler

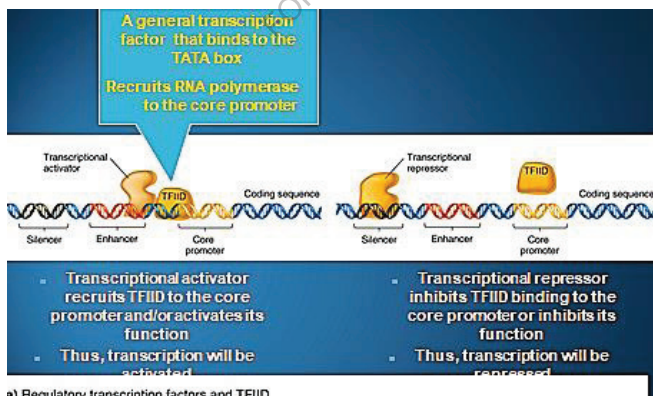
Vermittler

Ein weiterer wichtiger Co-Aktivator besteht aus 20 oder mehr Polypeptiden in einem Proteinkomplex namens Mediator; die 20 Kernpolypeptide sind von Pilzen bis zum Menschen hoch konserviert. Mediator bindet sich eng an die carboxylterminale Domäne (CTD) der größten Untereinheit von Pol II. Der Mediator-Komplex ist sowohl für die basale als auch für die regulierte Transkription an den von Pol II genutzten Promotoren erforderlich und stimuliert auch die Phosphorylierung der CTD durch TFIIF. An einigen Promotoren sind sowohl Mediator als auch TFIID erforderlich. Wie bei TFIID interagieren auch einige DNA-bindende Transaktivatoren mit einer oder mehreren Komponenten des Mediator-Komplexes. Co-Aktivator-Komplexe wirken an oder in der Nähe der TATA-Box des Promotors.

Co-Aktivator-Protein-Komplexe

Die meisten Transkriptionen erfordern die Anwesenheit zusätzlicher Proteinkomplexe. Einige wichtige regulatorische Proteinkomplexe, die mit Pol II interagieren, sind sowohl genetisch als auch biochemisch definiert worden. Diese Co-Aktivator-Komplexe fungieren als Vermittler zwischen den DNA-bindenden Transaktivatoren und dem Pol-II-Komplex.

Der am besten charakterisierte Co-Aktivator ist der Transkriptionsfaktor TFIID. In Eukaryoten ist TFIID ein großer Komplex, der TBP und zehn oder mehr TBP-assoziierte Faktoren (TAFs) umfasst. Einige TAFs ähneln Histonen und spielen möglicherweise eine Rolle bei der Verdrängung von Nukleosomen während der Aktivierung der Transkription. Viele DNA-bindende Transaktivatoren helfen bei der Initiierung der Transkription, indem sie mit einem oder mehreren TAFs interagieren. Das Erfordernis von TAFs zur Initiierung der Transkription kann von einem Gen zum anderen sehr unterschiedlich sein. Einige Promotoren benötigen TFIID, andere nicht, und wieder andere benötigen nur Untergruppen der TAF-Untereinheiten von TFIID.



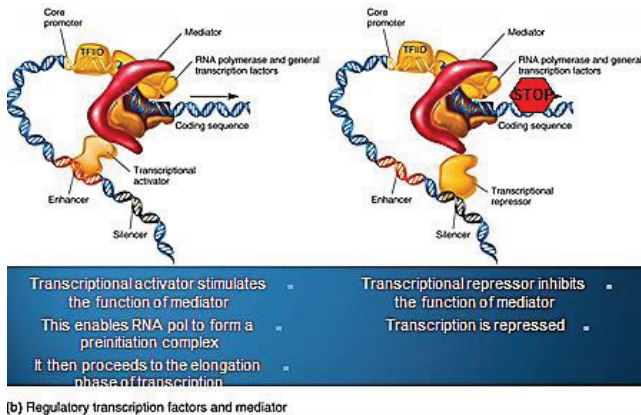


Abbildung (10): Co-Aktivator-Protein-Komplexe.

Regulierung der regulatorischen Transkriptionsfaktoren

Es gibt drei gängige Möglichkeiten, wie die Funktion von regulatorischen Transkriptionsfaktoren beeinträchtigt werden kann:

1. Bindung eines Effektormoleküls.
2. Protein-Protein-Wechselwirkungen.
3. Kovalente Modifikation.

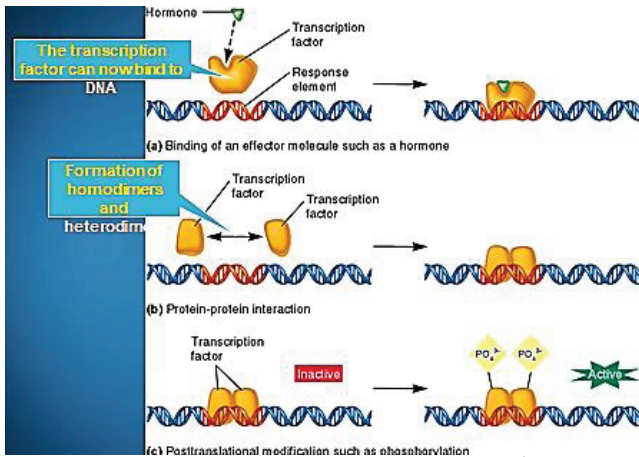


Abbildung (11): Regulierung der regulatorischen Transkriptionsfaktoren.

Wirkung des Transkriptionsfaktors

Ein Transkriptionsfaktor, der an einen Enhancer gebunden ist, kann über die folgenden Mechanismen wirken:

1. Rekrutierung allgemeiner Transkriptionsfaktoren und der DNA-Polymerase II an den Kernpromotor.
2. Stabilisierung der Transkriptionsmaschinerie, die sich im Kernpromotor befindet.
3. Über einen Vermittler, einen so genannten **Co-Aktivator**.

Co-Aktivatoren sind große Komplexe mit 15 bis 20 Untereinheiten. Binden nicht direkt an die DNA. Interagieren mit einer Reihe von Transkriptionsfaktoren.

Struktur der Transkriptionsfaktoren

- Enthält verschiedene Bereiche, die die verschiedenen Funktionen vermitteln, mindestens zwei Bereiche
- DNA-Bindungsdomäne
- Aktivierungsbereich
- Bilden häufig Dimere
- Beispiel
- Glucocorticoid-Rezeptor
- Bindet DNA am Glucocorticoid-Response-Element (GRE)
- Ligandenbindende Domäne/DNA-bindende Domäne/Aktivierungsdomäne

Transkriptionsfaktor-Bindungsselement

- GRE
- Ein Palindrom
- Zweifache Natur ist wichtig
- Paare von GR-Polypeptiden binden sich an die DNA und bilden Dimere

- 5'-AGAACA_nnnTGTTCT-3'
- 3'-TCTTGT_nnnnACAAGA-5'

Unterdrückung der Transkription

Die Zellen verfügen auch über negative regulatorische Elemente

Mechanismen:

- Bindung an Promotorelemente.
- Blockierung des Aufbaus des Präinitiationskomplexes.
- Hemmung der Bindung oder Funktion von Transkriptionsaktivatoren.
- Modifizierung der DNA und ihre Interaktion mit Nukleosomen.

Einige Transkriptionsfaktoren aktivieren bestimmte Gene und unterdrücken andere.

Mechanismen der Transkriptionsunterdrückung

- Bindung an Promotorelemente
- Blockierung des Aufbaus des Präinitiationskomplexes.

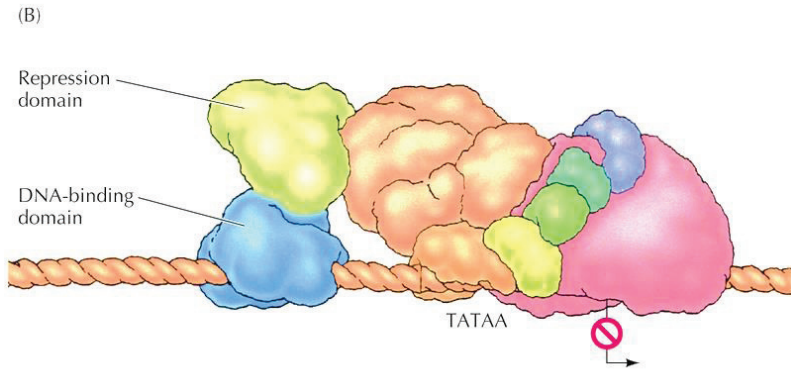


Abbildung (12): Mechanismen der Transkriptionsunterdrückung.

FOR AUTHOR USE ONLY

Hemmung der Bindung oder Funktion von Transkriptionsaktivatoren

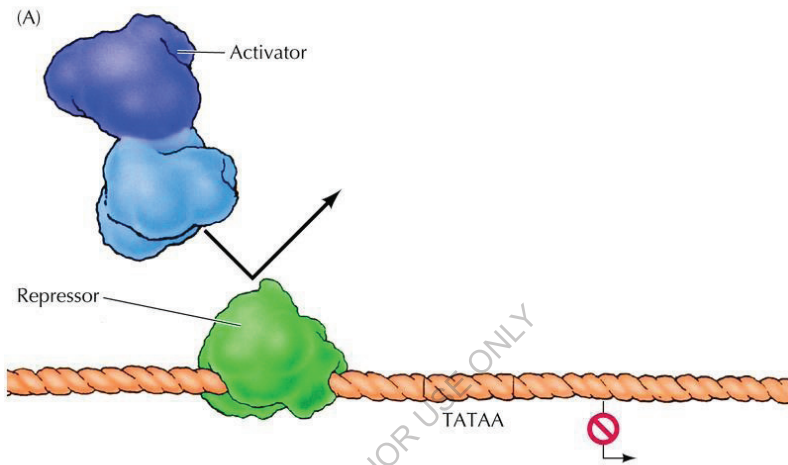


Abbildung (13): Hemmung der Bindung oder Funktion von Transkriptionsaktivatoren.

Unterdrückung der Transkription

- DNA-Methylierung
- Methylgruppen können an Cytosin (C5-Position) gebunden sein
- Methyltransferasen
- Methylgruppen bilden eine Markierung
- Bei Säugetieren immer Teil einer symmetrischen Abfolge
- Konzentriert in CG-reichen Domänen
- Häufig in Promotorregionen

FOR AUTHOR USE ONLY

Methylierung der Promotor-DNA korreliert stark mit der Genunterdrückung

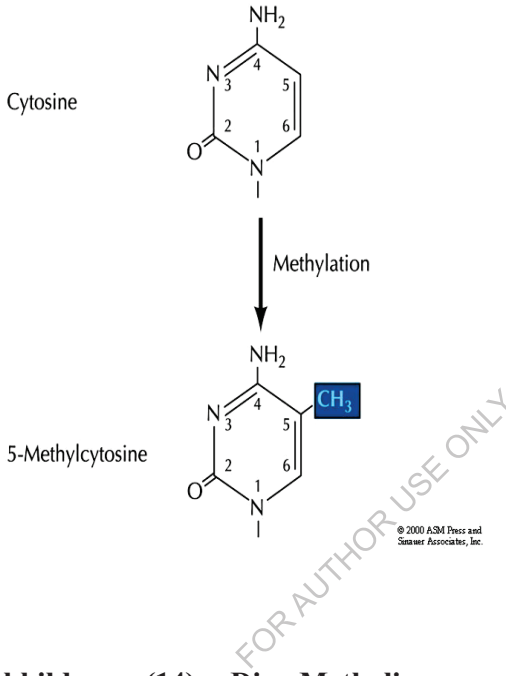


Abbildung (14): Die Methylierung der Promotor-DNA korreliert stark mit der Genunterdrückung.

DNA-Methylierung

- Hält ein Gen im inaktiven Zustand, anstatt eine Genunterdrückung einzuleiten - Beispiel:
- Die Inaktivierung von Genen eines X-Chromosoms bei weiblichen Säugetieren erfolgt vor einer Methylierungswelle
- Veränderungen des DNA-Methylierungsgrads im Laufe des Lebens
- Frühe Zygote - die meisten Methylierungsmarkierungen entfernt
- Implantation - eine neue Welle der Methylierung erfolgt
- Wichtiges Beispiel - Genomic Imprinting.

Genomische Prägung

- Bestimmte Gene sind während der frühen Entwicklung aktiv oder inaktiv
- Je nachdem, ob es sich um väterliche oder mütterliche Gene handelt
- z. B. - IGF-2 ist nur in den Genen des männlichen Elternteils aktiv
- Das Gen wird je nach elterlicher Herkunft *geprägt*

- Säugetiergenom hat > 100 geprägte Gene in Clustern
- Geprägt durch selektive Methylierung eines der Allele
- Genomische Prägung.
- Im frühen Embryo wirken sich die Wellen der Demethylierung und der neuen Methylierung nicht auf die Methylierung der geprägten Gene aus.

Somit sind dieselben Allele von der Zygote bis zum Erwachsenenstadium des Individuums betroffen.

Chromatinstruktur und Transkription

Die DNA ist nicht nackt, sondern um Histonkomplexe gewickelt und bildet Nukleosomen.

Wie sind Transkriptionsfaktoren und RNA-Polymerasen in der Lage, mit DNA zu interagieren, die eng mit Histonen verbunden ist?

- Offenbar hemmt die Nukleosomenstruktur die Initiierung der Transkription.
- Die Initiierung der Transkription erfordert den Zusammenschluss großer Komplexe, und Nukleosomen blockieren den Zusammenschluss am Kernpromotor.

Die Regulierung der Genexpression

2. Kontrolle auf Transkriptionsebene

Nachdenken über Genregulation

Das Leben des Menschen beginnt mit einer einzigen Zelle; die gesamte genetische Information, die für die Entwicklung eines Erwachsenen erforderlich ist, befindet sich in unserem Genom. Embryonale Zellen durchlaufen eine Differenzierung, um spezifische Zelltypen wie Muskel-, Nerven- und Blutzellen hervorzubringen. Die verschiedenen Zelltypen sind das Ergebnis einer unterschiedlichen Genexpression, die für die Erhaltung aller Zelltypen erforderlich ist. Bestimmte Proteine können nur in bestimmten Zelltypen nachgewiesen werden. Wie wird die Genexpression reguliert? Die Regulierung der Genexpression ist sehr komplex und wird derzeit nur oberflächlich verstanden.

Kontrolle der Genexpression

- 1- Die Synthese eines Proteins erfolgt in einzelnen Schritten
- 2-Verschiedene Ebenen, auf denen Kontrollmechanismen funktionieren
- 3-Transkriptionskontrolle
- 4-RNA-Verarbeitungskontrolle
- 5-Übersetzungskontrolle

6-Protein-Aktivitätskontrolle.

Transkriptionsfaktoren nutzen eine Vielzahl von Mechanismen zur Regulierung der Genexpression

- 1- Stabilisierung oder Blockierung der Bindung der RNA-Polymerase an die DNA.
- 2-Katalysieren die Acetylierung oder Deacetylierung von Histonproteinen.

Der Transkriptionsfaktor kann dies entweder direkt tun oder andere Proteine mit dieser katalytischen Aktivität rekrutieren. Viele Transkriptionsfaktoren nutzen den einen oder den anderen von zwei gegensätzlichen Mechanismen zur Regulierung der Transkription.

Histon-Acetyltransferase 1-(HAT)-Aktivität -
Acetylierung von Histonproteinen, wodurch die Assoziation von DNA und Histonen geschwächt wird, was die DNA für die Transkription zugänglicher macht und so die Transkription hochreguliert.

Histon-Deacetylase-2 (HDAC)-Aktivität - deacetyliert Histonproteine, wodurch die Verbindung zwischen DNA und Histonen verstärkt wird, wodurch die DNA für die Transkription weniger zugänglich wird und die Transkription herunterreguliert wird.

3-Rekrutierung von Co-Aktivator- oder Corepressor-Proteinen an den DNA-Komplex des Transkriptionsfaktors.

Transkriptionelle Regulierung

Kontrolle der Geschwindigkeit der Gentranskription, z. B. durch Unterstützung oder Verhinderung der Bindung der RNA-Polymerase an die DNA. Diese Kontrolle ermöglicht es der Zelle oder dem Organismus, auf eine Vielzahl von **intra- und extrazellulären Signalen zu** reagieren und somit eine Antwort zu geben. Einige Beispiele hierfür sind die Produktion von mRNA, die für Enzyme kodiert, um sich an eine veränderte Nahrungsquelle anzupassen, die Produktion von Genprodukten, die an zellzyklusspezifischen Aktivitäten beteiligt sind, und die Produktion von Genprodukten, die für die zelluläre Differenzierung in höheren Eukaryonten verantwortlich sind.

Kontrolle auf Transkriptionsebene

Die differentielle Gentranskription ist der wichtigste Mechanismus der selektiven Proteinsynthese. Sie wird von einer großen Zahl von Proteinen gesteuert, die als Transkriptionsfaktoren bekannt sind.

Transkriptionsfaktoren (TFs) sind Proteine, die an die DNA binden und die Genexpression steuern.

Die Sequenzen, an die sie binden, sind **Transkriptionsfaktor-Bindungsstellen (TFBS)**, die eine Art von cis-regulatorischer Sequenz sind.

Enhancer oder cis-regulatorische Module/Elemente (CRM/CRE) sind nicht-kodierende DNA-Sequenzen, die mehrere Aktivator- und Repressor-Bindungsstellen enthalten. Enhancer sind zwischen 200 bp und 1 kb lang und können entweder proximal, 5' stromaufwärts des Promotors oder innerhalb des ersten Introns des regulierten Gens, oder distal, in Introns benachbarter Gene oder intergenen Regionen weit entfernt vom Locus, liegen.

Transkriptionsfaktoren

Transkriptionsfaktoren sind Proteine, die die Fähigkeit der RNA-Polymerase zur Transkription eines bestimmten Gens beeinflussen.

Zwei Funktionsklassen von Transkriptionsfaktoren

Allgemeine Transkriptionsfaktoren

1 - Erforderlich für die Bindung von RNA pol an den Kernpromotor und dessen Übergang zur Elongationsphase.

2-Sind für die basale Transkription notwendig.

Regulatorische Transkriptionsfaktoren

(spezifisch)

Dienen der Regulierung der Transkriptionsrate von nahegelegenen Genen. Sie beeinflussen die Fähigkeit von RNA pol, die Transkription eines bestimmten Gens zu

beginnen. Faktor Strukturtyp Erkennungssequenz Bindet als
SP1 Zinkfinger 5'-GGGCGG-3' Monomer AP-1 Basischer
Reißverschluss 5' TGA(G/C)TCA- 3' Dimer.

Einfacher Reißverschluss

5'-ATTGCGCAAT-3'

Hitzeschockfaktor Basisreißverschluss 5'-XGAAX- 3'

Trimer

ATF/CREB Basisreißverschluss 5'-TGACGTCA-3' Dimer
c-Myc Grundlegende Helix-Schleifen-Helix 5'-CACGTG-3'
Dimer Oct-1 Helix-Turn-Helix 5'-ATGCAAAT-3' Monomer
NF-1 Neuartig 5'-TTGGCXXXXXGCCAA-3'Dimer

Struktur des Projektträgers

Die nächstgelegene stromaufwärts gelegene Sequenz, die TATA-Box, ist das Hauptelement des Promotors des Gens. Der Bereich von der TATA-Box bis zum Beginn der Transkription ist der *Kernpromotor*. Ort des Zusammenbaus des Prä-Initiationskomplexes. RNA-Polymerase II und allgemeine Transkriptionsfaktoren

Zwei weitere Promotorsequenzen

1-CAAT-Box

2-GC-Box

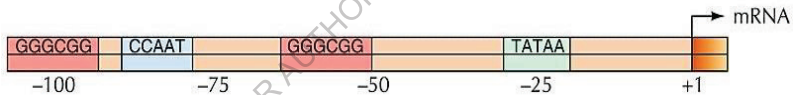


Abbildung (15): Zwei weitere Promotorsequenzen.

Regulatorische Transkriptionsfaktoren erkennen cis-regulatorische Elemente, die sich in der Nähe des Kernpromotors befinden

Diese Sequenzen werden als Response-Elemente, Kontrollelemente **oder** regulatorische Elemente bezeichnet. Die Bindung dieser Proteine an diese Elemente beeinflusst die Transkription eines zugehörigen Gens. Ein regulatorisches Protein, das die Transkriptionsrate erhöht, wird als Aktivator bezeichnet.

FOR AUTHOR USE ONLY

Die Sequenz, die er bindet, wird als Enhancer bezeichnet

Ein regulatorisches Protein, das die Transkriptionsrate senkt, wird als Repressor bezeichnet. Die Sequenz, an die es bindet, wird als Silencer bezeichnet.

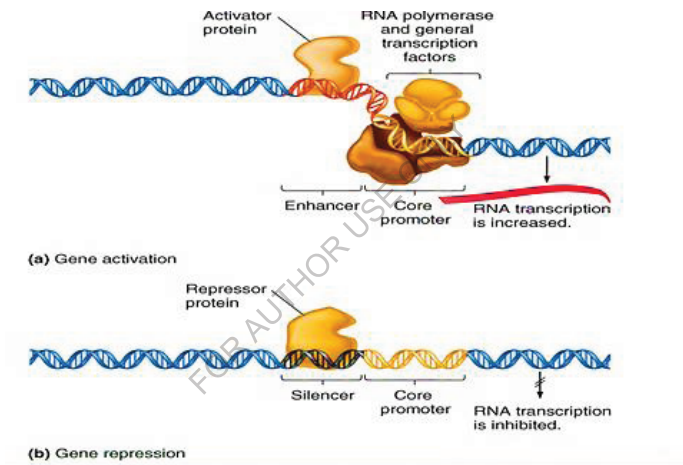
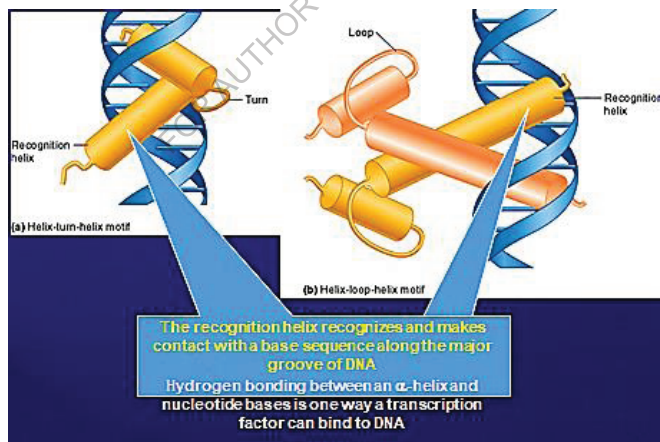


Abbildung (16): Zwei weitere Promotorsequenzen.

Strukturelle Merkmale von regulatorischen Transkriptionsfaktoren

Transkriptionsfaktorproteine enthalten Regionen, so genannte Domänen, die spezifische Funktionen haben. Eine Domäne könnte für die DNA-Bindung zuständig sein. Eine andere könnte eine Bindungsstelle für Effektormoleküle darstellen. Ein Motiv ist eine Domäne oder ein Teil davon, der in vielen verschiedenen Proteinen eine sehr ähnliche Struktur aufweist.

Motive sind strukturelle Merkmale und Domänen sind funktionelle Bereiche (die nicht unbedingt mit der Größe zusammenhängen).



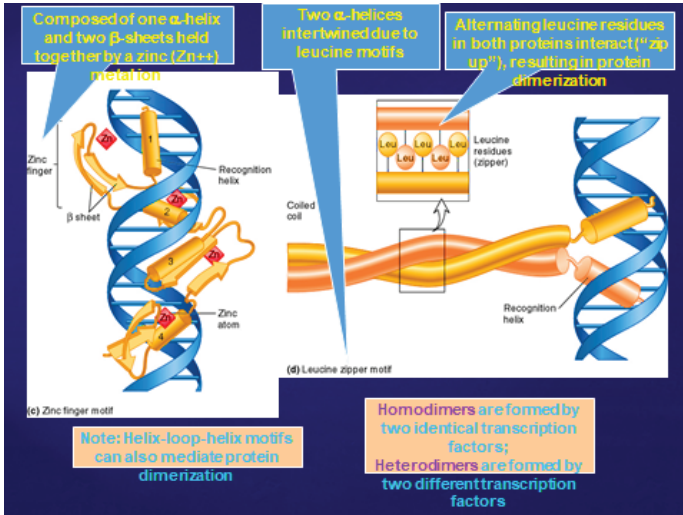


Abbildung (17): Strukturelle Merkmale von regulatorischen Transkriptionsfaktoren.

Transkriptionsfaktor-Motive

Transkriptionsfaktoren gehören zu mehreren Klassen, die sich auf bestimmte Arten von Bindungsdomänen oder -motiven stützen. Viele enthalten eine A-Helix, die in die Hauptfurche der DNA eingefügt ist. Erkennen die besondere Nukleotidsequenz, die die Furche auskleidet. Bindung zwischen aa und DNA (einschließlich des DNA-Rückgrats) über:

- 1- Van-der-Waals-Kräfte (hydrophobe Kräfte)
- 2- Ionische Bindungen
- 3 Und Wasserstoffbrücken.

Kontrolle der Genexpression

- 1-Transkriptionsfaktor-Motive
- 2-Gemeinsame Transkriptionsfaktormotive
- 3-Zink-Finger
- 4-Helix-Schleifen-Helix (**HLH**)

Das Motiv ist durch zwei α -Helices gekennzeichnet, die durch eine Schleife verbunden sind. Im Allgemeinen sind Transkriptionsfaktoren, die diese Domäne enthalten, dimer,

wobei jeweils eine Helix basische Aminosäurereste enthält,
die die DNA-Bindung erleichtern.

1-Leucin-Reißverschluss (**LZ**)

2-HMG-Box

3-Gemeinsames Merkmal

4-Strukturell stabiler Rahmen

5-spezifische DNA-Erkennungssequenzen sind korrekt
positioniert.

DNA-Bindungsmotive

1-Zink-Finger

2-Leucin-Reißverschlüsse

3-Helix-Dreh-Helix

4-Helix-Schleifen-Helix

Finger aus Zink

Zinkfingerdomänen (Znf) sind relativ kleine Proteinmotive, die mehrere Finger enthalten. Sie wurden erstmals als DNA-bindendes Motiv im Transkriptionsfaktor TFIIIA identifiziert. Ein Zinkfinger ist ein kleines strukturelles Proteinmotiv, das sich durch die Koordination eines oder mehrerer Zinkionen (Zn^{2+}) auszeichnet, wobei der Name Zinkfinger mittlerweile eine Vielzahl unterschiedlicher Proteinstrukturen umfasst.

Struktur der Transkriptionsfaktoren

Enthält verschiedene Domänen, die die verschiedenen Funktionen vermitteln, mindestens zwei Domänen, DNA-Bindungsdomäne, Aktivierungsdomäne, bildet häufig Dimere. Beispiel Glucocorticoid-Rezeptor, bindet DNA am Glucocorticoid-Response-Element (GRE), Ligandenbindende Domäne / DNA-bindende Domäne / Aktivierungsdomäne.

Transkriptionsfaktor-Bindungsselement

5'-AGAACA_{nnn}TGTTCT-3'

3'-TCTTGT_{nnnn}ACAAGA-5

1-A Palindrom

2-Die doppelte Natur ist wichtig

3-Paare von GR-Polypeptiden binden sich an DNA und bilden Dimere

Unterdrückung der Transkription

Die Zellen verfügen auch über negative regulatorische Elemente. Mechanismen:

1-Bindung an Promotorelemente.

2-Blockierung des Zusammenbaus des Präinitiationskomplexes.

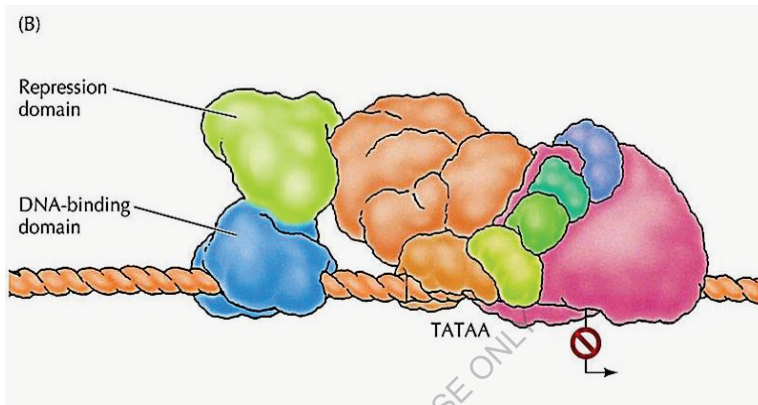
3-Hemmung der Bindung oder Funktion von Transkriptionsaktivatoren. 4-Modifizierung der DNA und ihrer Interaktion mit Nukleosomen.

5 - Einige Transkriptionsfaktoren aktivieren einige Gene und unterdrücken andere.

Mechanismen der Transkriptionsunterdrückung

1-Bindung an Promotorelemente

2-Blockierung des Zusammenbaus des Präinitiationskomplexes



Hemmung der Bindung oder Funktion von Transkriptionsaktivatoren.

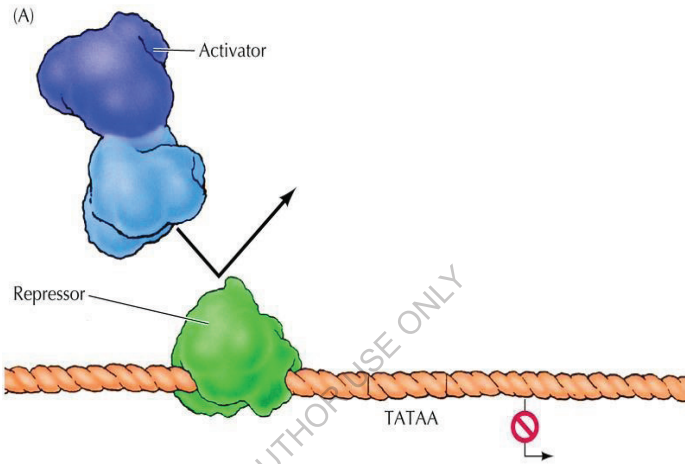


Abbildung (21): Mechanismen der Transkriptionsunterdrückung

Unterdrückung der Transkription

DNA-Methylierung. Methylgruppen können an Cytosin (C5-Position) angehängt werden. Methyltransferasen. Methylgruppen bilden eine Markierung. Bei Säugetieren immer Teil einer symmetrischen Sequenz. Konzentriert in CG-reichen Domänen. Oft in Promotorregionen. Methylierung der Promotor-DNA steht in enger Beziehung zur Genunterdrückung.

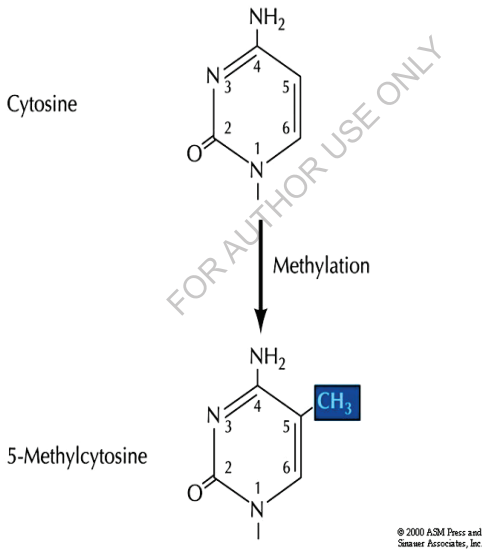


Abbildung (22): Unterdrückung der Transkription

DNA-Methylierung

Hält ein Gen im inaktiven Zustand, anstatt eine Genunterdrückung einzuleiten - Beispiel:

1-Inaktivierung von Genen eines X-Chromosoms bei weiblichen Säugetieren erfolgt vor einer Methylierungswelle.

2 - Veränderungen der DNA-Methylierungswerte im Laufe des Lebens. 3 - Frühe Zygote - die meisten Methylierungsmarken sind entfernt.

4-Implantation - eine neue Welle der Methylierung tritt auf.
5-Wichtiges Beispiel - Genomisches Imprinting.

Genomische Prägung

Bestimmte Gene sind während der frühen Entwicklung aktiv oder inaktiv.

Je nachdem, ob es sich um väterliche oder mütterliche Gene handelt.

z. B. - IGF-2 ist nur in dem Gen des männlichen Elternteils aktiv. Das Gen wird entsprechend der elterlichen Herkunft *geprägt*.

Das Säugetiergenom hat > 100 geprägte Gene in Clustern. Geprägt durch selektive Methylierung eines der Allele.

Genomische Prägung

Im frühen Embryo wirken sich die Wellen der Demethylierung und der neuen Methylierung nicht auf die Methylierung der geprägten Gene aus.

Somit sind dieselben Allele von der Zygote bis zum Erwachsenenstadium des Individuums betroffen.

Chromatinstruktur und Transkription

Die DNA ist nicht nackt, sondern um Histonkomplexe gewickelt und bildet Nukleosomen.

Wie sind Transkriptionsfaktoren und RNA-Polymerasen in der Lage, mit DNA zu interagieren, die eng mit Histonen verbunden ist?

Offenbar hemmt die Nukleosomenstruktur die Initiierung der Transkription.

Die Initiierung der Transkription erfordert den Zusammenschluss großer Komplexe, und Nukleosomen

blockieren den Zusammenschluss am Kernpromotor.

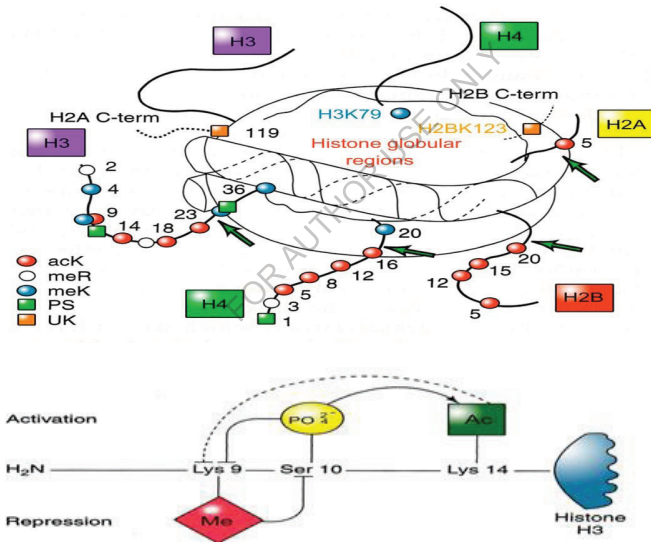
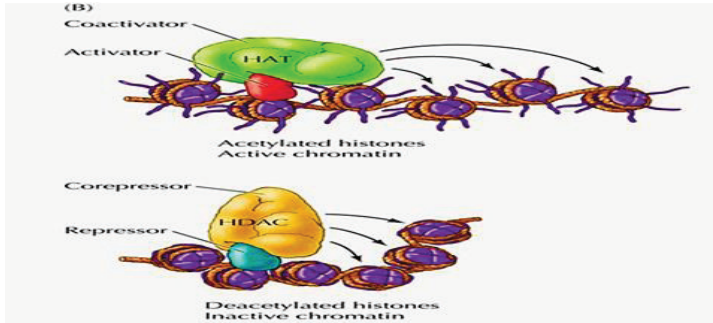


Abbildung (24): Kontrolle der Acetylierung, Deacetylierung. Zentrale Histonmodifikationen, azyliertes Lysin (ack), methyliertes Arginin (meR), methyliertes Lysin (mek), phosphoryliertes Serin (ps) und ubiquitäres Lysin (uk).

Steroidhormone und regulierende Transkriptionsfaktoren

Regulatorische Transkriptionsfaktoren, die auf Steroidhormone reagieren, werden als Steroidrezeptoren bezeichnet. Das Hormon bindet sich tatsächlich an den Faktor. Die Wirkung eines Steroidhormons besteht letztlich darin, die Gentranskription zu beeinflussen. Steroidhormone werden von endokrinen Drüsen produziert. Sie werden in den Blutkreislauf ausgeschieden. Dann werden sie von den Zellen aufgenommen. Zellen reagieren auf Steroidhormone auf unterschiedliche Weise. Glucocorticoide. Sie beeinflussen den Nährstoffstoffwechsel in den meisten Zellen. Sie fördern die Glukoseverwertung, die Fettmobilisierung und den Proteinabbau. Gonadokortikoide. Dazu gehören Östrogen und Testosteron. Sie beeinflussen das Wachstum und die Funktion der Keimdrüsen.

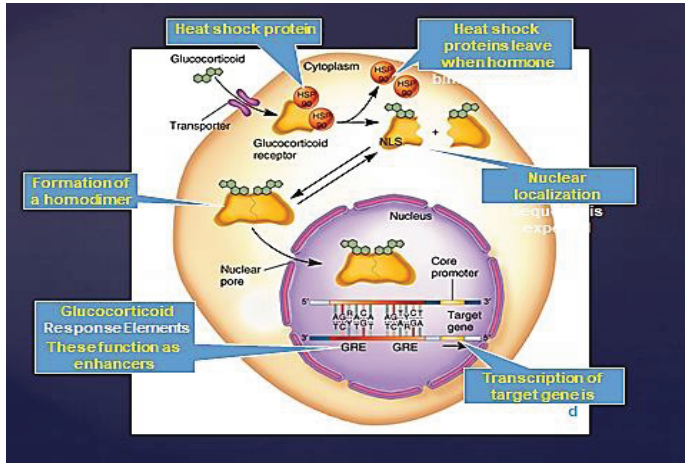


Abbildung (25): Steroidhormone und regulierende Transkriptionsfaktoren.

Das CREB-Protein

Das CREB-Protein ist ein weiterer regulatorischer Transkriptionsfaktor, der in lebenden Zellen wirkt.

CREB ist ein Akronym für cAMP response element binding. Das CREB-Protein wird als Reaktion auf Zellsignalmoleküle aktiviert, die einen Anstieg von Camp verursachen. Zyklisches Adenosinmonophosphat. Das CREB-Protein erkennt ein Response-Element mit der Konsenssequenz 5'-TGACGTC-3'. Dieses Element wird als cAMP-Reaktionselement (CRE) bezeichnet.

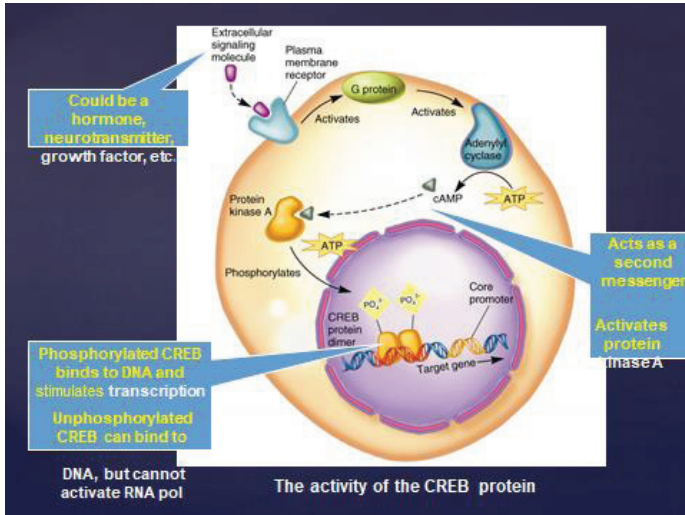


Abbildung (26): Das CREB-Protein

Regulierung der Genexpression

Umfasst ein breites Spektrum von Mechanismen, die von den Zellen genutzt werden, um die Produktion bestimmter Genprodukte (Proteine oder RNA) zu erhöhen oder zu verringern, und wird informell als **Genregulation** bezeichnet.

Praktisch jeder Schritt der Genexpression kann moduliert werden, von der Transkriptionsinitiierung über die RNA-Prozessierung bis hin zur posttranslationalen Modifikation eines Proteins.

Oft kontrolliert ein Genregulator einen anderen und so weiter in einem genregulatorischen Netzwerk.

Die erste

Die Entdeckung eines Genregulationssystems wird allgemein als die Identifizierung des **lac-Operons** im Jahr 1961 angesehen, das von

François Jacob und Jacques Monod, wonach einige am Laktosestoffwechsel beteiligte Enzyme von **E. coli** nur in Gegenwart von Laktose und in Abwesenheit von Glukose exprimiert werden.

Die Genexpression in Bakterien wird durch das Operon-Modell gesteuert

Die Bedeutung der genetischen Regulierung wird durch die Verleihung der Nobelpreise in diesen Disziplinen deutlich.

1. **Jacob und Monod** erhielten 1965 den Nobelpreis für die Entdeckung der prokaryotischen Regulation.
2. 2006 Chemie: **Roger Kornberg**, Studien zur eukaryotischen Genregulation;
2006 Medizin: **Andrew Fire, Craig Mello** entdecken die RNA-Interferenz

Genexpression

Der Prozess, bei dem die Information eines Gens in die Strukturen und Funktionen einer Zelle umgewandelt wird, indem ein biologisch funktionsfähiges Molekül aus Protein oder RNA (Genprodukt) hergestellt wird.

Es wird davon ausgegangen, dass es an verschiedenen Stellen der Sequenz, die zur Proteinsynthese führt, kontrolliert wird.



Abbildung (27): Regulierte Genexpression bei verschiedenen Genen in verschiedenen Stadien.

In mehrzelligen Organismen steuert die Genregulation

Zelldifferenzierung und Morphogenese im Embryo, die zur Entstehung verschiedener Zelltypen mit unterschiedlichen Genexpressionsprofilen aus derselben Genomsequenz führen. Dies erklärt, wie die Evolution auf molekularer Ebene tatsächlich funktioniert, und steht im Mittelpunkt der Wissenschaft der evolutionären Entwicklungsbiologie ("evo-devo"). Das auslösende Ereignis, das zu einer Veränderung der Genexpression führt, ist die Aktivierung oder Deaktivierung von Rezeptoren.

Die eukaryotische Genexpression wird in vielen Phasen reguliert

- Alle Organismen müssen regulieren, welche Gene zu einem bestimmten Zeitpunkt exprimiert werden.
- In mehrzelligen Organismen ist die Regulierung der Genexpression für die Zellspezialisierung unerlässlich

Genexpression

1. Räumlich :

Nicht jedes Genprodukt wird in jedem Zelltyp benötigt

2. Zeitlich :

Unterschiedliche Gene werden zu unterschiedlichen Zeiten exprimiert:

- **Umweltreize**
- **Hormone**
- **Besonders bei der Entwicklung von Geweben und Organen zu beobachten**

Räumliche und zeitliche Beispiele

- Räumliche
 - Tubulin in Pflanzen
 - Mikrotubuli an vielen Orten zu finden
 - TUA1- Pollenkörner; TUB1-Wurzeln
- Zeitliche
 - Globin-Gene
 - Tetramer (dann Häm-Gruppe hinzufügen)
 - Einige im Embryo, Fötus und nach der Geburt
 - Pseudogene - dupliziertes Gen mit Endsignal

Im Weltraum:

Jeder farbige Streifen in diesem Fliegenembryo zeigt die Expression eines anderen Gens oder einer anderen Gruppe von Genen. Die räumliche Regulierung dieser Gene ermöglicht die Aufteilung des Embryos in verschiedene Regionen, aus denen sich der Kopf, die inneren Organe, der Bauch usw. entwickeln.

In Hülle und Fülle:

Beachten Sie, wie das Gen, dessen Expression blau dargestellt ist, innerhalb seiner Expressionsdomäne von starker (fetter Pfeil) zu schwacher (dünner Pfeil) Expression variiert. Diese Unterschiede in der Stärke der Genexpression haben wichtige funktionelle Konsequenzen.

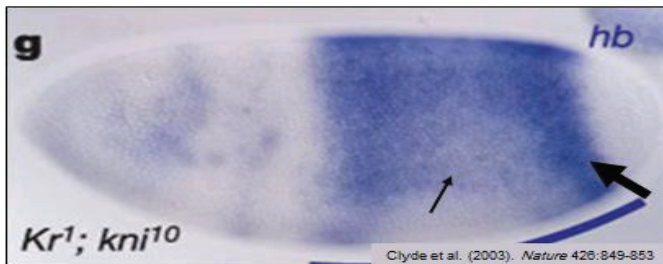


Abbildung (28): Genexpression

Die Genregulierung ist nicht nur während der Entwicklung wichtig, sondern auch bei der Vermittlung gemeinsamer

Variationen zwischen Individuen, bei Krankheiten und Geburtsfehlern und in der Evolution.

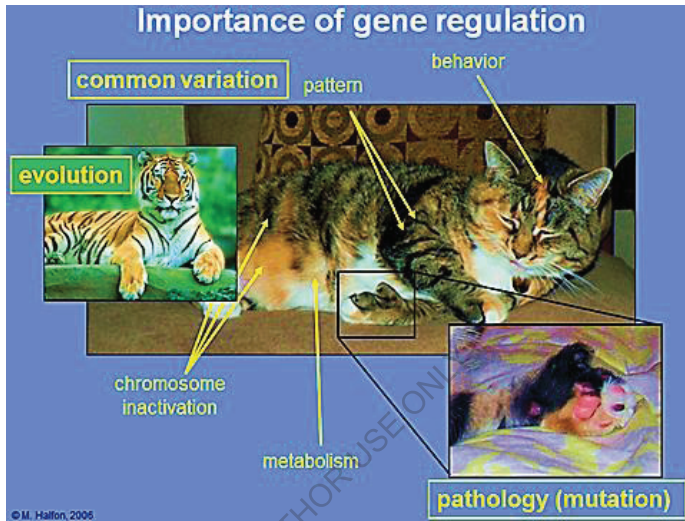


Abbildung (29): Bedeutung von Genregulation, Evolution, gemeinsamer Variation, Chromosomeninaktivierung, Stoffwechsel, Pathologie (Mutation) und Verhalten.

Genkontrolle

In einem vielzelligen Organismus gibt es viele verschiedene Zelltypen (weiße Blutkörperchen, Neuronen, Epithelzellen).

2. Jeder Zelltyp entsteht durch die selektive Expression einer Untergruppe von Genen im Genom.

3. In vielen Fällen kann das genetische Programm, das eine Zelle für einen bestimmten Zelltyp prädestiniert, so umprogrammiert werden, dass sie zu einem anderen Zelltyp wird.

4. Viele biochemische Prozesse sind allen Zelltypen gemeinsam, so dass die meisten Gene in allen Zelltypen exprimiert werden, z. B. Enzyme des glykolytischen Stoffwechsels, Aktin.

5. Andere biochemische Prozesse sind spezifisch für bestimmte Zellen, z. B. das Hämoglobin in den roten Blutkörperchen.

6. In vielen Fällen werden diese gewebespezifischen Gene in einem oder wenigen Zelltypen stark und in anderen überhaupt nicht exprimiert.

Zelluläre Differenzierung bei höheren Eukaryoten

1. Jede Säugetierzelle enthält denselben vollständigen Satz an Genom, unabhängig davon, aus welchem Gewebe oder Organ sie stammt (zwei Kopien, außer haploide Zellen). Der Zellkern enthält alle notwendigen Informationen, die in der DNA kodiert sind, um die Bildung eines ganzen Organismus zu steuern.

2. Die verschiedenen Arten von Säugetierzellen exprimieren jedoch sehr unterschiedliche Proteine, obwohl jede Zelle die gleiche Anzahl von Genen besitzt.

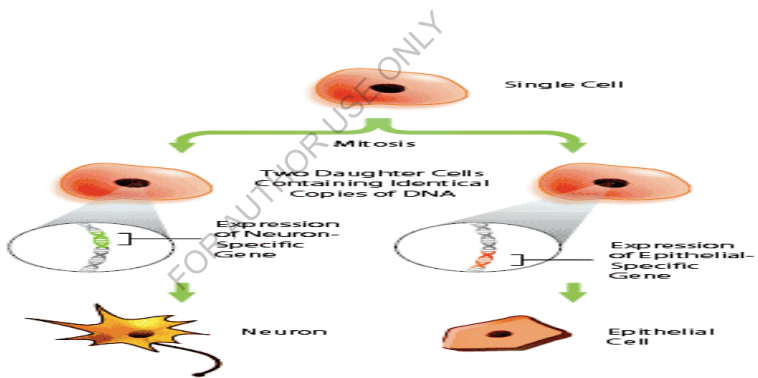


Abbildung (29): Zelluläre Differenzierung bei höheren Eukaryonten.

Zelluläre Differenzierung bei höheren Eukaryoten

3. In addition, the same type of cells can have different patterns of protein synthesis during different developmental stages, for example the globin genes

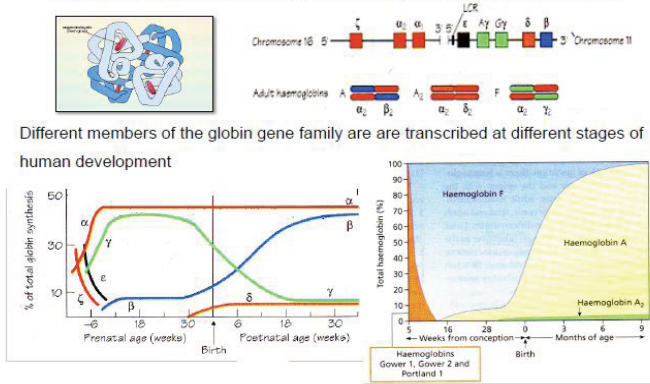


Abbildung (30): Zelluläre Differenzierung bei höheren Eukaryoten

Eukaryontische Organismen haben viele Vorteile von der Regulierung ihrer Gene

- Zum Beispiel
- Sie können auf Veränderungen in der Nährstoffverfügbarkeit reagieren
- Sie können auf Umweltbelastungen reagieren
- Bei Pflanzen und Tieren erfordern die Vielzelligkeit und die komplexere Zellstruktur auch ein viel höheres Maß an Genexpression.

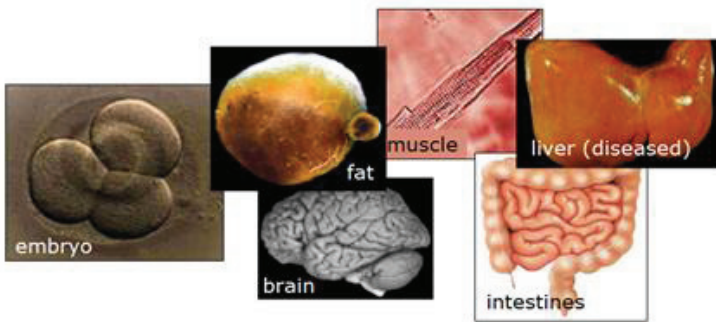


Abbildung (31): Genregulation und Ernährungsentwicklung (Organe, Zelltypen).

Die Genregulierung ist notwendig, um sicherzustellen

1. Expression von Genen in einem genauen Muster während der verschiedenen Entwicklungsstadien des Lebenszyklus.

Einige Gene werden nur im Embryonalstadium ausgedrückt, während andere nur im Erwachsenenalter zum Ausdruck kommen.

2. Unterschiede zwischen verschiedenen Zelltypen

Dass Nerven- und Muskelzellen so unterschiedlich aussehen, liegt eher an der Genregulation als an Unterschieden im DNA-Gehalt.

REGULATION OF GENE EXPRESSION

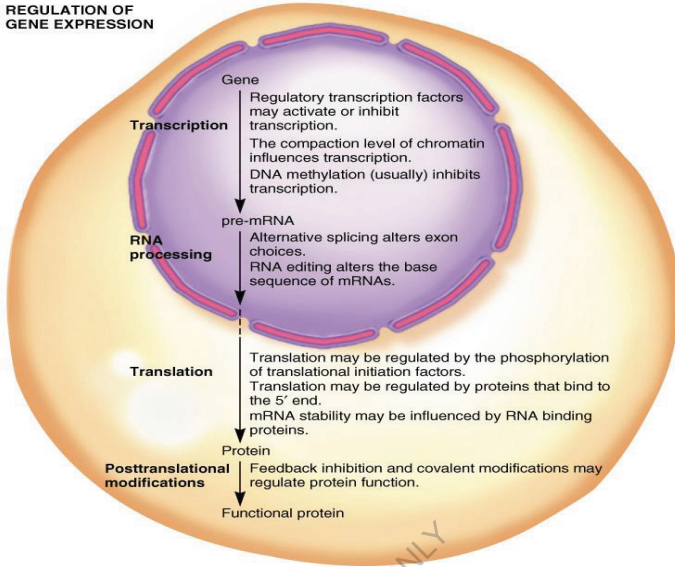


Abbildung (32): Die Genregulierung ist notwendig, um sicherzustellen.

Die Definition der genetischen Regulierung

Im engeren Sinne:

Regulierung der Transkription

In einem weiteren Sinne:

Regulierung der Expression und Funktion von Genprodukten (RNAs und Proteine).

Warum wird die Expression von Genen reguliert?

1. Nicht alle Proteine werden ständig benötigt. Es ist wirtschaftlich, Proteine nach Bedarf in bedarfsgerechten Mengen herzustellen.
2. Sie ist für die Zelldifferenzierung erforderlich. Obwohl alle Zellen eines Organismus dieselbe DNA haben, erfüllen die Zellen verschiedener Gewebe unterschiedliche Funktionen und benötigen unterschiedliche Proteine, um diese Funktionen zu erfüllen. Einige Gene werden in verschiedenen Zellen nach unterschiedlichen Mustern an- und andere abgeschaltet.

An die Prinzipien der Genexpression verstehen?

Wie in den meisten Bereichen der Wissenschaft gibt es auch in der wissenschaftlichen Forschung zwei Motivationen:

Die Freude an der Entdeckung oder Anwendung wissenschaftlicher Ergebnisse in der Praxis.

Nach den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen bestimmt die Genexpression und nicht die Genstruktur den Phänotyp.

Unser Genom ist fast identisch mit dem des Schimpansen, aber einige wichtige Gene werden anders exprimiert.

Das Verständnis der genetischen Regulierung wird in der Medizin der nahen Zukunft von entscheidender Bedeutung sein. Heutzutage werden DNA- und Proteinchips in großem Umfang eingesetzt:

1. Diagnostik.
2. Die Gentherapie wird das einzige Heilmittel für verschiedene Krankheiten sein.
3. Informationen über die Genexpression werden auch für die individuelle Gesundheitsfürsorge von Bedeutung sein.

Genregulation bei Eukaryoten

- Physiologische Aspekte:

➤ Tiere müssen viele verschiedene Zelltypen aus einem einzigen Ei erzeugen (Zeit und Raum).

➤ Verschiedene Zellen sind in unterschiedlichen

Gewebe/Organe und exprimieren unterschiedliche Proteine.

- Strukturelle Aspekte:

The language of regulation

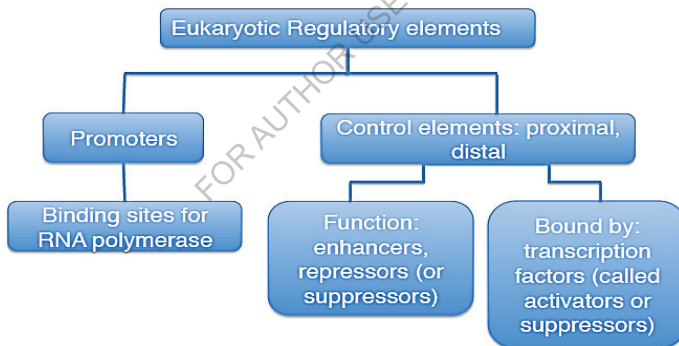


Abbildung (34): Genregulation bei Eukaryoten.

Verordnung

Bei Eukaryoten gibt es aufgrund der komplexen Organellen mehr Regulierungsmöglichkeiten als bei Prokaryoten.

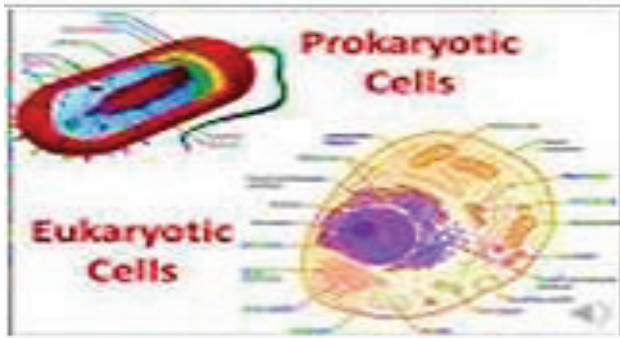


Abbildung (35): Regulierung in prokaryotischen Zellen.

Die Regulierung der Genexpression

1. Kontrolle auf genomischer Ebene

Es handelt sich um ein Silencing oder eine Expression in der Chromatinstruktur oder auf DNA-Ebene.

2. Kontrolle auf Transkriptionsebene

- Schaltet die Genexpression ein oder aus
- Wichtigster Kontrollpunkt für die meisten Gene

3. mRNA-Verarbeitung und Kontrolle des Nukleartransports

- Kontrolle darüber, wie das primäre RNA-Transkript gespleißt oder verarbeitet wird
- Einige RNAs werden selektiv ins Zytoplasma transportiert

4. Kontrolle des Translationsniveaus

- Auswahl der mRNAs, die von den Ribosomen übersetzt werden
- Kontrolle der mRNA-Stabilität

5. Post-Translationale Verarbeitung

- Auf der Ebene des Proteins

- Kann durch verschiedene Mechanismen wie Phosphorylierung, Ligandenbindung usw. verändert werden.
- Beeinflusst von den Raten des Proteinabbaus oder seiner subzellulären Lokalisierung.

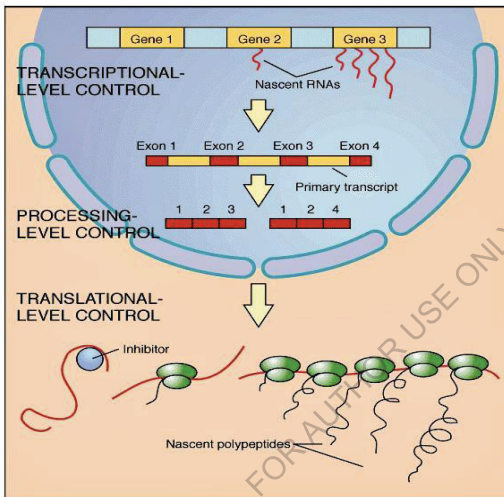


Abbildung (36): Die Regulation der Genexpression.

1. Kontrolle auf genomischer Ebene
 1. Im gesamten Genom gibt es transkriptionell aktive und inaktive Regionen.
 2. Wie werden diese Regionen kontrolliert?
 - A. Methylierung von Cytosinresten in der DNA

B. Histon-Modifikationen

i. Histon-Acetylierung

ii. Histon-Methylierung

C. Chromatin-Umbau

3. Dies sind die Arten der Epigenetik

Was ist Epigenetik?

- Veränderungen des Phänotyps (Erscheinungsbild) oder der Genexpression, verursacht durch

- Andere Mechanismen als Änderungen in der zugrunde liegenden DNA-Sequenz, daher die
- Name epi- (griechisch: über; oberhalb) -Genetik.

- Veränderungen können durch Zellteilungen für den Rest des Lebens der Zelle bestehen bleiben und auch mehrere Generationen überdauern.

Chromatinstruktur

- Die dreidimensionale Packung des Chromatins ist ein wichtiger Parameter, der die Genexpression beeinflusst
- Chromatin ist eine sehr dynamische Struktur, die zwischen zwei Konformationen wechseln kann
- Geschlossene Konformation
- Chromatin ist sehr dicht gepackt
- Die Transkription kann schwierig oder unmöglich sein
- Offene Form
- Chromatin ist stark erweitert
- Die Transkription kann erfolgen

Regulierung der Chromatinstruktur

Gene innerhalb von stark gepacktem Heterochromatin werden normalerweise nicht exprimiert. Chemische Veränderungen an Histonen und DNA des Chromatins beeinflussen sowohl die Chromatinstruktur als auch die Genexpression.

Veränderungen in der Chromatinstruktur

Veränderungen in der Chromatinstruktur können Veränderungen in der DNA-Struktur und/oder Veränderungen in der chromosomalen Verdichtung beinhalten.

Diese Änderungen umfassen:

1. Gen-Amplifikation
2. Gen-Umlagerung
3. DNA-Methylierung
4. Chromatinverdichtung

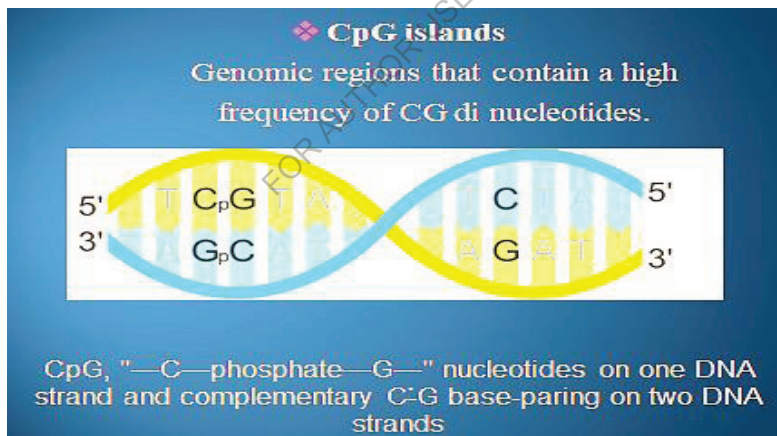


Abbildung (38): Veränderungen in der Chromatinstruktur

CpG-Inseln kommen insbesondere an oder in der Nähe von
Der Transkriptionsstartpunkt von Housekeeping-Genen

Housekeeping-Gen

Ein Gen, das an grundlegenden Funktionen beteiligt ist, wird für den Lebensunterhalt der Zelle benötigt. Housekeeping-Gene werden konstitutiv exprimiert

- **Luxus-Gen**

Sind diejenigen, die für spezielle Funktionen kodieren und (normalerweise) in großen Mengen in bestimmten Zelltypen synthetisiert werden.

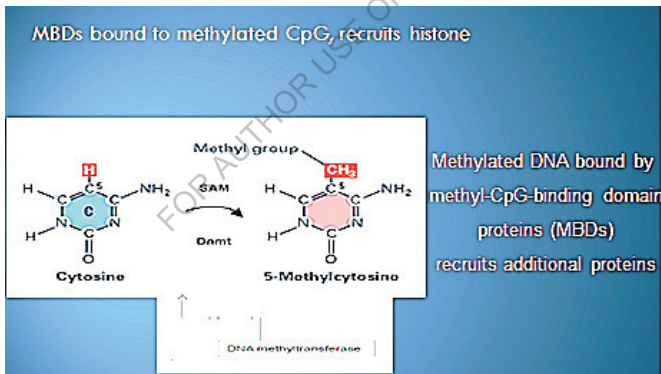


Abbildung (39): CpG-Inseln kommen vor allem an oder in der Nähe von.

Kontrolle auf genomischer Ebene :

(B) Histon-Modifikationen

Histon-Acetylierung

1. Histon-Acetyltransferase (HAT) acetylieren Histonproteine =
Gene transkriptionell aktiv.

Histon-Veränderungen

- Bei der **Histonacetylierung** werden Acetylgruppen an positiv geladene Lysine in Histonschwänzen angehängt.
- Dadurch wird die Chromatinstruktur gelockert und die Einleitung der Transkription gefördert.
- Das Hinzufügen von Methylgruppen (**Methylierung**) **kann Chromatin kondensieren.**
- die Anlagerung von Phosphatgruppen (Phosphorylierung) neben einer methylierten Aminosäure kann das Chromatin lockern.

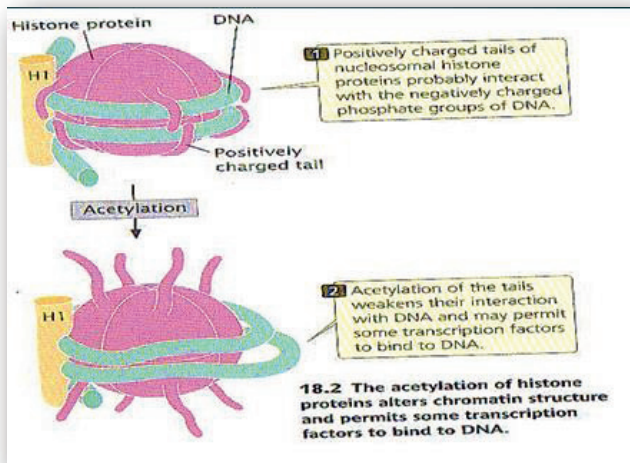


Abbildung (40): Histon-Modifikationen durch Acetylierung.

Kontrolle auf genomischer Ebene :

(B) Histon-Modifikationen

1-Deacytelasen (HDAC) - entfernt die

2-Acetylgruppe = Gene transkriptionell inaktiv.

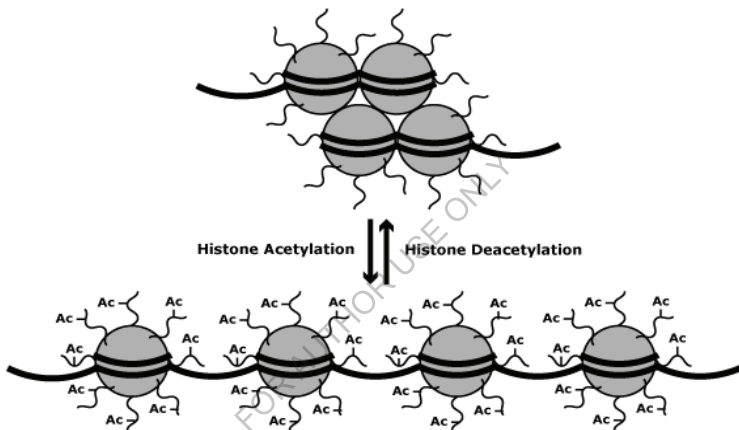
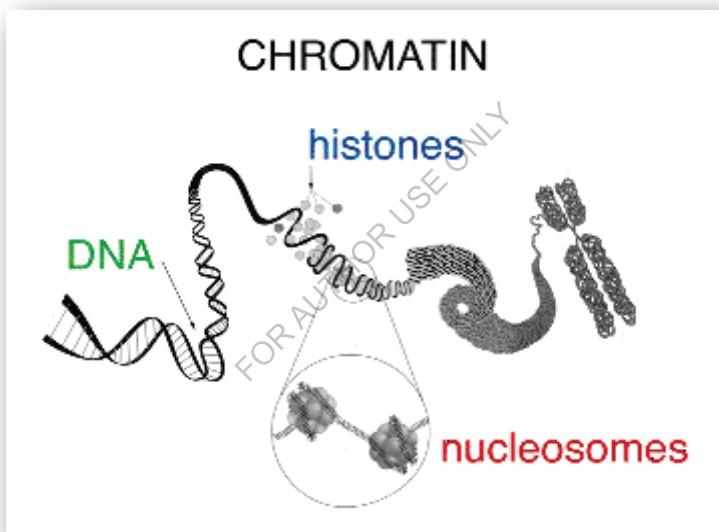


Abbildung (41): Histon-Modifikationen durch Deacylasen (HDAC).

Chromatin: DNA + Histone

- i. Euchromatin = locker gepackte, aktive Gene
- ii. Heterochromatin = verdichtete Region, Gene transkriptionell stumm.



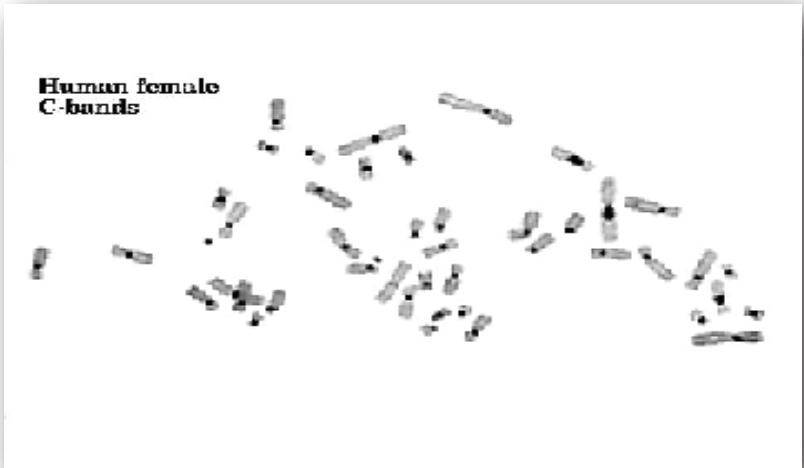
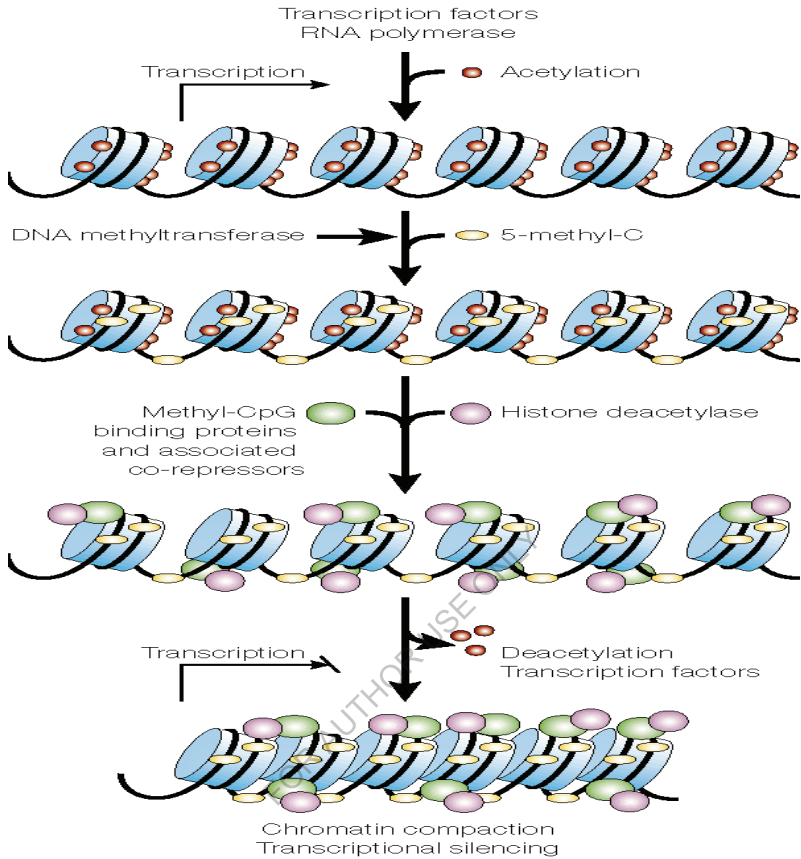


Abbildung (42): Chromatin: DNA + Histon. Euchromatin = locker gepackt, aktive Gene. Heterochromatin = kondensierte Region, transkriptionell stille Gene.



Nature Reviews | Genetics

Abbildung (43): Transkription, Transkriptionsfaktoren und Deacetylierung im Chromatin.

Kontrolle auf genomischer Ebene

Zusammenhang zwischen CpG-Methylierung und Histon-Acetylierungen

1. Silencing aufgrund der Chromatinkompaktierung.
2. Sie stören den Eintritt von Transkriptionsfaktoren.

Kontrolle auf genomischer Ebene :

(B) Histon-Modifikationen

ii. Histon-Methylierung

1. die Anlagerung von Methylgruppen an den Schwanz von Histonproteinen
2. Aktivierung oder Unterdrückung, je nachdem, welche Aminosäuren im Schwanz sind methyliert.

3. Zur Aktivierung der Transkription:

- Anlagerung von Methyl an Lysin 4 im Schwanz des H3-Histonproteins (H3K4me3)
- Häufig zu finden bei Promotoren von transkriptionell aktiven Genen.

(NURF) = Nukleosomen-Umbaufaktor

4. Zur Unterdrückung der Transkription

- Hinzufügung von Methyl an Lysin 9 im Schwanz des H3-Histonproteins (H3K9me3)

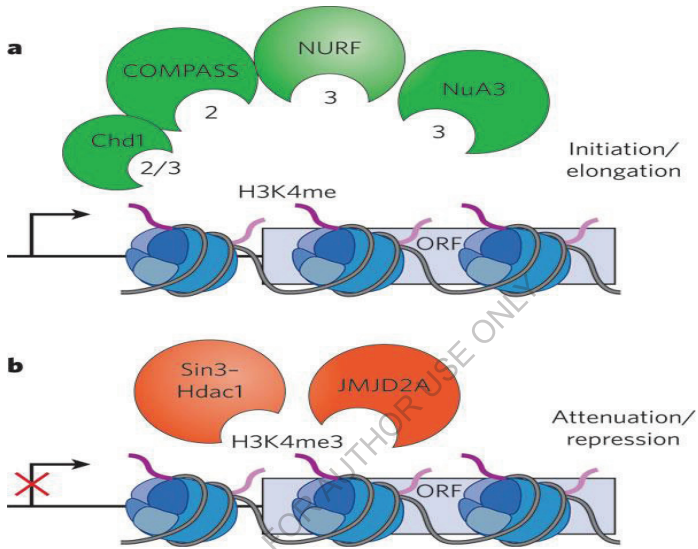


Abbildung (44): H3K4me -bindende Proteine.

Kontrolle auf genomischer Ebene :

(C) Chromatin-Umstrukturierung

Einige Transkriptionsfaktoren und regulatorische Proteine verändern die Chromatinstruktur, ohne die chemische Struktur der Histone direkt zu verändern.

2. Auch bekannt als: Chromatin-Remodeling-Komplex.

3. Sie binden direkt an bestimmte Stellen der DNA und positionieren die Nucleosomen neu, so dass die Transkriptionsfaktoren an die Promotoren binden können.

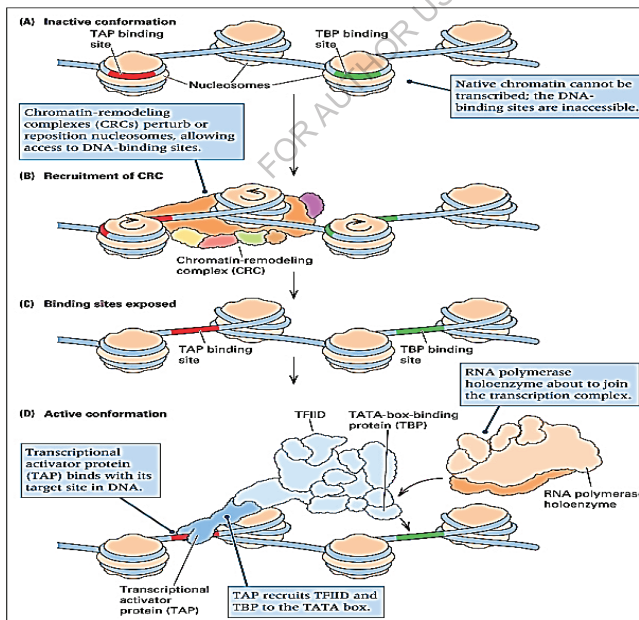


Abbildung (45): Chromatin-Umbau

Kontrolle auf genomischer Ebene :

DNase I Überempfindlichkeit

Woher wissen wir, ob die Gene transkriptionell aktiv sind?

Die Regionen um die Gene herum reagieren sehr empfindlich auf die Wirkung von DNase I. Diese Regionen sind bekannt als:
DNase I Hypersensitive Sites.

FOR AUTHOR USE ONLY

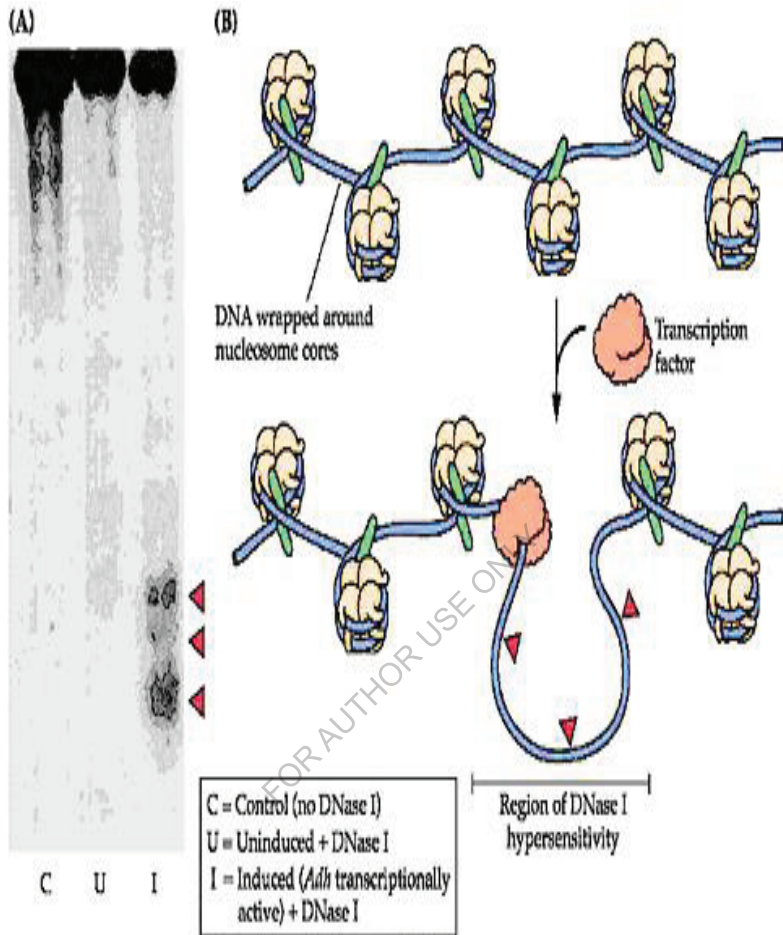


Abbildung (46): Kontrolle auf genomischer Ebene. DNase I Überempfindlichkeit.

Entsteht etwa 1kb stromaufwärts von der Transkriptionsstartstelle. Dies deutet darauf hin, dass diese Regionen eine offenere Konfiguration annehmen.

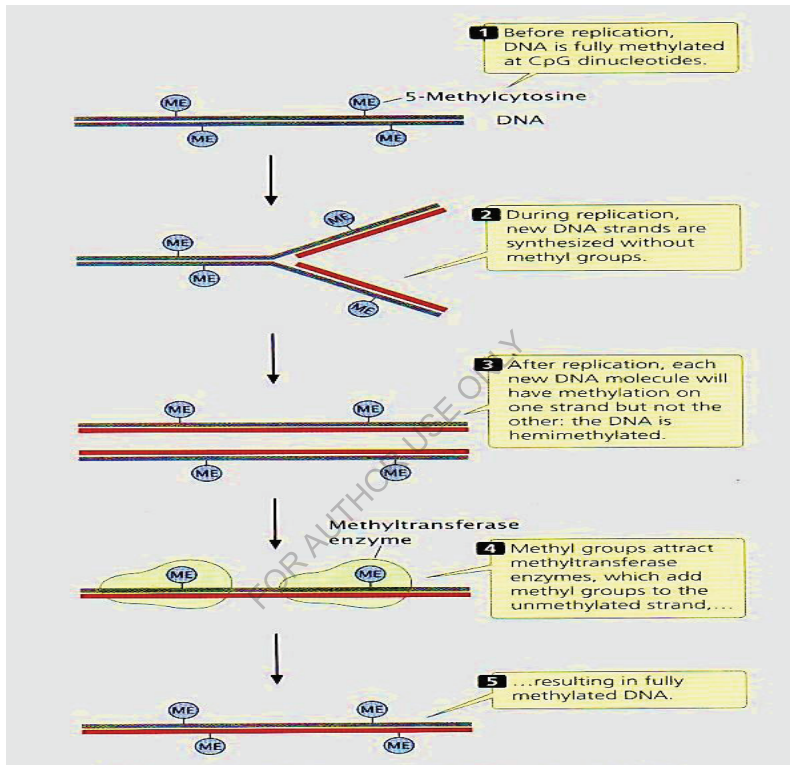


Abbildung (47): Die DNA-Methylierung wird durch die DNA-Replikation stabil aufrechterhalten.

Referenzen

- 1- Bar-Joseph Z, Gitter A, Simon I. Untersuchung und Modellierung dynamischer biologischer Prozesse anhand von Zeitserien-Genexpressionsdaten. Nat Rev Genet. 2012; 13(8):552-64. Artikel (https://doi.org/10.1038%2Fnrg3244) CAS (https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/cas-redirect/1:CAS:528:DC%2BC38XhtVektbfP) PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=22805708) Google Scholar (http://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Studyin%20and%20modellierung%20dynamic%20biological%20processes%20using%20time%20series%20gene%20expression%20data&journal=Nat%20Rev%20Genet&volume=13&issue=8&pages=552-64&publication_year=2012&author=BarJoseph%2CZ&author=Gitter%2CA&author=Simon%2CI)
- 2- Fairfax BP, Humburg P, Makino S, Naranbhai V, Wong D, Lau E, Jostins L, Plant K, Andrews R, McGee C, Knight JC. Innate immune activity conditions the effect of regulatory variants upon monocyte gene expression. Science. 2014; 343(6175):1246949. https://doi.org/10.1126/science.1246949. Article

(<https://doi.org/10.1126%2Fscience.1246949>) CAS
 (<https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/cas-redirect/1:CAS:528:DC%2BC2cXjsVegsL8%3D>)
 PubMed(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=24604202) PubMed Central
 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4064786>)
 Google Scholar
 (http://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Innate%20immune%20activity%20conditions%20the%20effect%20of%20regulatory%20variants%20upon%20monocyte%20gene%20expression&journal=Science&volume=343&issue=6175&publication_year=2014&author=Fairfax%2CBP&author=Humburg%2CP&author=Makino%2CS&author=Naranbhai%2CV&author=Wong%2CD&author=Lau%2CE&author=Jostins%2CL&author=Plant%2CK&author=Andrews%2CR&author=McGee%2CC&author=Knight%2CJC)

- 3- Das GTEx-Konsortium. Genetische Auswirkungen auf die Genexpression in menschlichen Geweben. *Nature*. 2017; 550(7675):204-13. <https://doi.org/10.1038/nature24277>. Artikel (<https://doi.org/10.1038%2Fnature24277>) Google Scholar(http://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Genetic%20effects%20on%20gene%20expression%20acr

oss%20human%20tissues&journal=Nature&volume=550
&issue=7675&pages=204-13&publication_year=2017)

- 4- McCarroll SA, Murphy CT, Zou S, Pletcher SD, Chin C-S, Jan YN, Kenyon C, Bargmann CI, Li H. Der Vergleich von Genomexpressionsmustern zwischen verschiedenen Spezies identifiziert ein gemeinsames Transkriptionsprofil beim Altern. *Nat Genet.* 2004; 36(2):197-204.
<https://doi.org/10.1038/ng1291>. Artikel
(<https://doi.org/10.1038%2Fng1291>) CAS
(<https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/cas-redirect/1:CAS:528:DC%2BD2cXntlCgtg%3D%3D>)
PubMed(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=14730301) Google Scholar
(http://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Comparing%20genomic%20expression%20patterns%20across%20species%20identifies%20shared%20transcriptional%20profile%20in%20aging&journal=Nat%20Genet&volume=36&issue=2&pages=197204&publication_year=2004&author=McCarroll%2CSA&author=Murphy%2CCT&author=Zou%2CS&author=Pletcher%2CSD&author=Chin%2CCS&author=Jan%2CYN&author=Kenyon%2CC&author=Bargmann%2CCI&author=Li%2CH)
- 5- Vinuela A, Snoek LB, Riksen JAG, Kammenga JE. Genomweite Genexpressionsregulation in Abhängigkeit

- von Genotyp und Alter in *C. elegans*. *Genome Res.* 2010; 20(7):929-37. Artikel CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- 6- Magalhães D, Pedro J, Curado J, Church GM. Meta-Analyse von altersbezogenen Genexpressionsprofilen identifiziert gemeinsame Signaturen des Alterns. *Bioinformatics.* 2009; 25(7):875-81. Artikel CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- 7- Harries LW, Hernandez D, Henley W, Wood AR, Holly AC, Bradley-Smith RM, Yaghootkar H, Dutta A, Murray A, Frayling TM, Guralnik JM, Bandinelli S, Singleton A, Ferrucci L, Melzer D. Human Aging is characterized by focused changes in gene expression and deregulation of alternative splicing. *Aging Cell.* 2011; 10(5):868-78. Artikel CAS PubMed Google Scholar
- 8- Kent JW, Göring HHH, Charlesworth JC, Drigalenko E, Diego VP, Curran JE, Johnson MP, Dyer TD, Cole SA, Jowett JBM, Mahaney MC, Comuzzie AG, Almasy L, Moses EK, Blangero J, Williams-Blangero S. Genotype x age interaction in human transcriptional ageing. *Mech Ageing Dev.* 2012; 133(9-10):581-90. Artikel CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- 9- Glass D, Vinuela A, Davies MN, Ramasamy A, Parts L, Knowles D, Brown AA, Hedman AK, Small KS, Buil A, Grundberg E, Nica AC, Di Meglio P, Nestle FO, Ryten M,

- Durbin R, McCarthy MI, Deloukas P, Dermitzakis ET, Weale ME, Bataille V, Spector TD. Genexpression ändert sich mit dem Alter in Haut, Fettgewebe, Blut und Gehirn. *Genome Biol.* 2013; 14:75. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-7-r75>. Artikel CAS Google Scholar
- 10- Yao C, Joehanes R, Johnson AD, Huan T, Esko T, Ying S, Freedman JE, Murabito J, Lunetta KL, Metspalu A, Munson PJ, Levy D. Sex- and age-interacting eQTLs in human complex diseases. *Hum Mol Genet.* 2014; 23(7):1947-56. Artikel CAS PubMed Google Scholar.
- 11- Biological and Environmental Research Information System, Oak Ridge National Laboratory. DNS: Das Molekül des Lebens. <https://public.ornl.gov/site/gallery/detail.cfm?id=396>. Zugriff am 18. Mai 2016.
- 12- Braun TA. Das menschliche Genom. In: *Genomes*. 2nd ed. Oxford: Wiley-Liss; 2002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21134> (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21134/>). Zugriff am 7. September 2016.

INHALT

4	Genexpression
8	Genregulierung
11	Kontrolle der Genexpression
16	Leucin-Reißverschluss-Motiv
19	DNA-bindende Transaktivatoren haben eine modulare Struktur
21	DNA-bindende Transaktivatoren
24	Co-Aktivator-Protein-Komplexe
26	Regulierung von regulatorischen Transkriptionsfaktoren
27	Wirkung des Transkriptionsfaktors
29	Mechanismen der Transkriptionsunterdrückung
31	Hemmung der Bindung oder Funktion von Transkriptionsaktivatoren
32	Unterdrückung der Transkription
36	Die Regulierung der Genexpression
45	Strukturelle Merkmale von regulatorischen Transkriptionsfaktoren
53	Unterdrückung der Transkription
57	Steroidhormone und regulierende Transkriptionsfaktoren
58	Das CREB-Protein
61	Genexpression
66	Genkontrolle
67	Zelluläre Differenzierung bei höheren Eukaryonten
68	Zelluläre Differenzierung bei höheren Eukaryonten
71	Die Definition der genetischen Regulierung
73	Genregulation bei Eukaryonten
74	Verordnung
75	Die Regulierung der Genexpression
78	Chromatin-Struktur
79	Veränderungen in der Chromatinstruktur

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

**More
Books!**



yes
I want morebooks!

Buy your books fast and straightforward online - at one of world's fastest growing online book stores! Environmentally sound due to Print-on-Demand technologies.

Buy your books online at
www.morebooks.shop

Kaufen Sie Ihre Bücher schnell und unkompliziert online – auf einer der am schnellsten wachsenden Buchhandelsplattformen weltweit! Dank Print-On-Demand umwelt- und ressourcenschonend produziert.

Bücher schneller online kaufen
www.morebooks.shop

KS OmniScriptum Publishing
Brivibas gatve 197
LV-1039 Riga, Latvia
Telefax: +371 686 20455

info@omniscryptum.com
www.omniscryptum.com

OMNIScriptum



FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY