



Campbell Biologie

Gymnasiale Oberstufe

3., aktualisierte und erweiterte Auflage

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.dnb.de> abrufbar.

Alle Rechte vorbehalten, auch die der fotomechanischen Wiedergabe und der Speicherung in elektronischen Medien. Die gewerbliche Nutzung der in diesem Produkt gezeigten Modelle und Arbeiten ist nicht zulässig.

Fast alle Produktbezeichnungen und weitere Stichworte und sonstige Angaben, die in diesem Buch verwendet werden, sind als eingetragene Marken geschützt.

Authorized translation from the English language edition, entitled CAMPBELL BIOLOGY, 11th Edition by LISA URRY; MICHAEL CAIN; STEVEN WASSERMAN; PETER MINORSKY; JANE REECE, published by Pearson Education, Inc, publishing as Pearson, Copyright © 2017.

All rights reserved. No part of this book may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or by any information storage retrieval system, without permission from Pearson Education, Inc.

GERMAN language edition published by PEARSON DEUTSCHLAND GMBH, Copyright © 2021.

Der Umwelt zuliebe verzichten wir auf Einschweißfolie.

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

24 23 22 21

ISBN 978-3-86894-913-1 (Buch)
ISBN 978-3-86326-963-0 (E-Book)

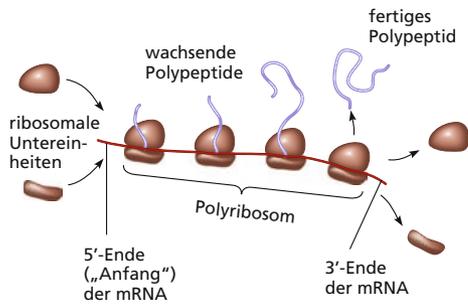
© 2021 by Pearson Deutschland GmbH
St.-Martin-Straße 82, D-81541 München
Alle Rechte vorbehalten
www.pearson.de
A part of Pearson plc worldwide

Programmleitung: Alice Kachnij, alice.kachnij@pearson.com
Lektorat: Elisabeth Prümm, epruemmm@pearson.de
Fachlektorat: Prof. Dr. Wolf-Michael Weber, Westfälische
Wilhelms-Universität Münster
www.shutterstock.com
Fotonachweis:
Herstellung: Claudia Bäurle, cbaeurle@pearson.de

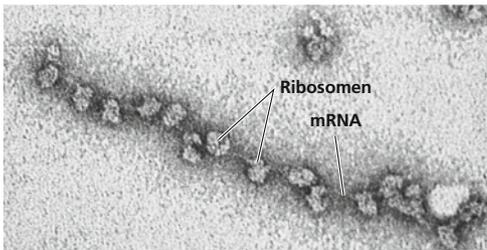
Satz: Reemers Publishing Services GmbH, Krefeld

Druck und Verarbeitung: Neografia, a.s., Martin-Priekopa

Printed in Slovakia



(a) Ein mRNA-Molekül wird im Allgemeinen gleichzeitig von mehreren Ribosomen translatiert. Diese Anordnung wird als Polysom oder Polyribosom bezeichnet.



(b) Diese elektronenmikroskopische Aufnahme zeigt ein großes Polysom aus einer Bakterienzelle.

Abbildung 17.16: Polyribosomen.

Termination der Translation Der abschließende Schritt der Translation ist die Termination (Beendigung; Abbildung 17.15). Die Verlängerung der Peptidkette setzt sich fort, bis ein Stopcodon der mRNA in der A-Stelle des Ribosoms zu liegen kommt. Die Basentriplets UAG, UAA und UGA sind, da sie nicht für Aminosäuren codieren, Stoppsignale der Translation. Sie heißen deshalb auch Stopcodons. Ein Protein, der *Freisetzungsfaktor* (Abk. RF; engl. *release factor*) bindet unmittelbar an das in der A-Stelle liegende Stopcodon. Der Freisetzungsfaktor katalysiert die Hydrolyse der Bindung zwischen dem Peptidylrest und der ihn tragenden Peptidyl-tRNA. Es kommt daher an der P-Stelle zur Freisetzung der Polypeptidkette, die durch den Austrittstunnel in der großen Untereinheit des Ribosoms ins Cytoplasma gelangt (Abbildung 17.12 a). Der Rest des Translationsapparates zerfällt in einem mehrstufigen Prozess, an dem weitere Proteinfaktoren beteiligt sind. Diese Dissoziation des Ribosoms erfordert die Hydrolyse von zwei weiteren GTP-Molekülen, um die Energie bereitzustellen.

Polyribosomen Mehrere Ribosomen übersetzen im Regelfall gleichzeitig dasselbe mRNA-Molekül. Es werden gleichzeitig mehrere Translationsprodukte hergestellt (Abbildung 17.16).

17.4.3 Vom Polypeptid zum funktionsfähigen Protein

Der Translationsprozess allein reicht oft nicht aus, um ein funktionelles Protein hervorzubringen. In diesem Abschnitt des Kapitels werden Sie erfahren, welchen Modifikationen eine Polypeptidkette nach der Translation unterliegen kann. Außerdem werden wir in aller Kürze die Mechanismen ansprechen, die den Transport bestimmter Proteine an ihre jeweiligen Zielorte in der Zelle festlegen.

Proteinfaltung und posttranslationale Modifikationen Noch während ihrer Synthese beginnt eine Polypeptidkette spontan damit, sich räumlich zu falten. Dies ist eine Folge ihrer Primärstruktur (Abfolge der Aminosäuren). Es bildet sich ein Protein mit einer spezifischen Struktur (Konformation), die durch seine Sekundär- und Tertiärstruktur bestimmt wird (siehe Abbildung 5.14). Ein Gen legt also die Primärstruktur eines Polypeptids fest, aus der sich je nach den Umgebungsbedingungen eine bestimmte Proteinstruktur ergibt. In vielen Fällen sind in der Zelle Chaperone (**Faltungshelferproteine**) an der Ausbildung der richtigen Konformation beteiligt.

Weitere Schritte in Form posttranslationaler Modifikationen können nötig sein, bevor ein Protein seine Aufgabe in der Zelle erfüllen kann. Ausgewählte Aminosäurereste können durch die kovalente Bindung von Glykosylresten („Zuckern“), Lipiden, Phosphatgruppen oder anderen chemischen Modifikationen verändert werden. Enzyme können einen oder mehrere Aminosäuren vom Aminoende der Polypeptidkette abspalten (partielle Proteolyse). Beispielsweise wird Insulin zunächst als Teil einer größeren Polypeptidkette (Prohormon) synthetisiert und erst danach durch eine enzymatische Spaltung als aktives Hormon freigesetzt. Dabei wird in der Mitte der Polypeptidkette gezielt ein Stück herausgetrennt. Es entstehen zwei Polypeptide, die dann durch einen weiteren Typ von posttranslationaler Modifikation, nämlich über Disulfidbrücken (–S–S–), durch ein Enzym kovalent miteinander verbunden werden. In anderen Fällen treten zwei oder mehr Polypeptidketten, die unabhängig voneinander synthetisiert worden sind, zusammen und werden so zu Untereinheiten eines multimeren Proteins mit einer Quartärstruktur. Ein bekanntes Beispiel hierfür ist das Hämoglobin (siehe Abbildung 5.14).

VERSTÄNDNISFRAGEN

1. Welche beiden Prozesse stellen sicher, dass der richtige Aminosäurerest in eine wachsende Polypeptidkette eingebaut wird?
2. Beschreiben Sie, wie die Bildung von Polyribosomen sich als nützlich für die Zelle erweisen kann.
3. Was wäre, wenn? Erörtern Sie, auf welche Weise die Struktur von rRNAs wahrscheinlich zur Ribosomenfunktion beiträgt.

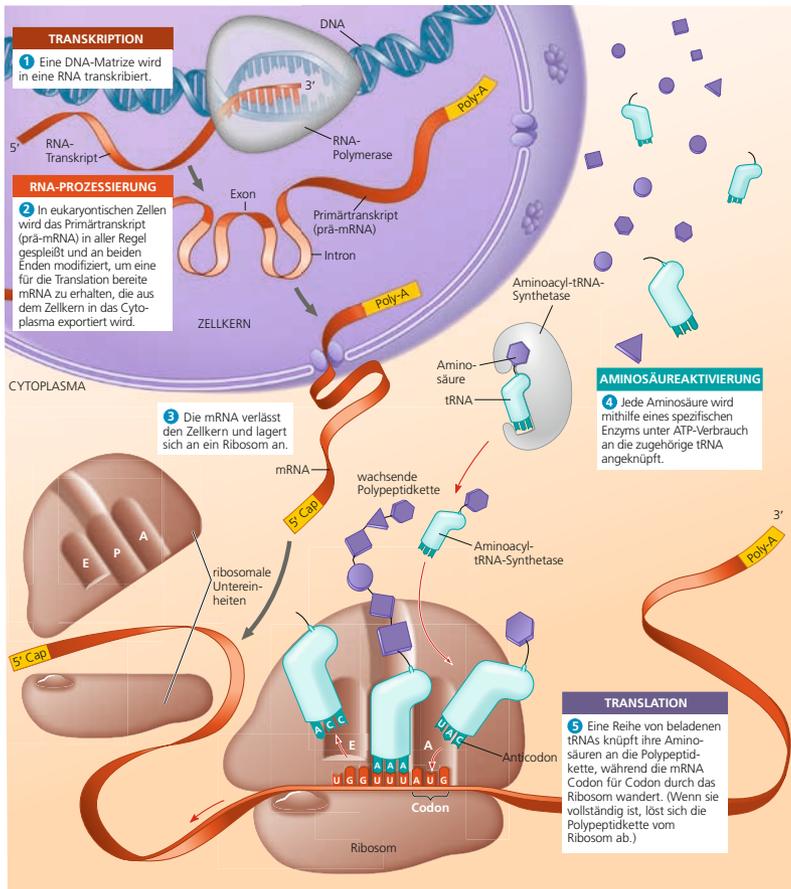


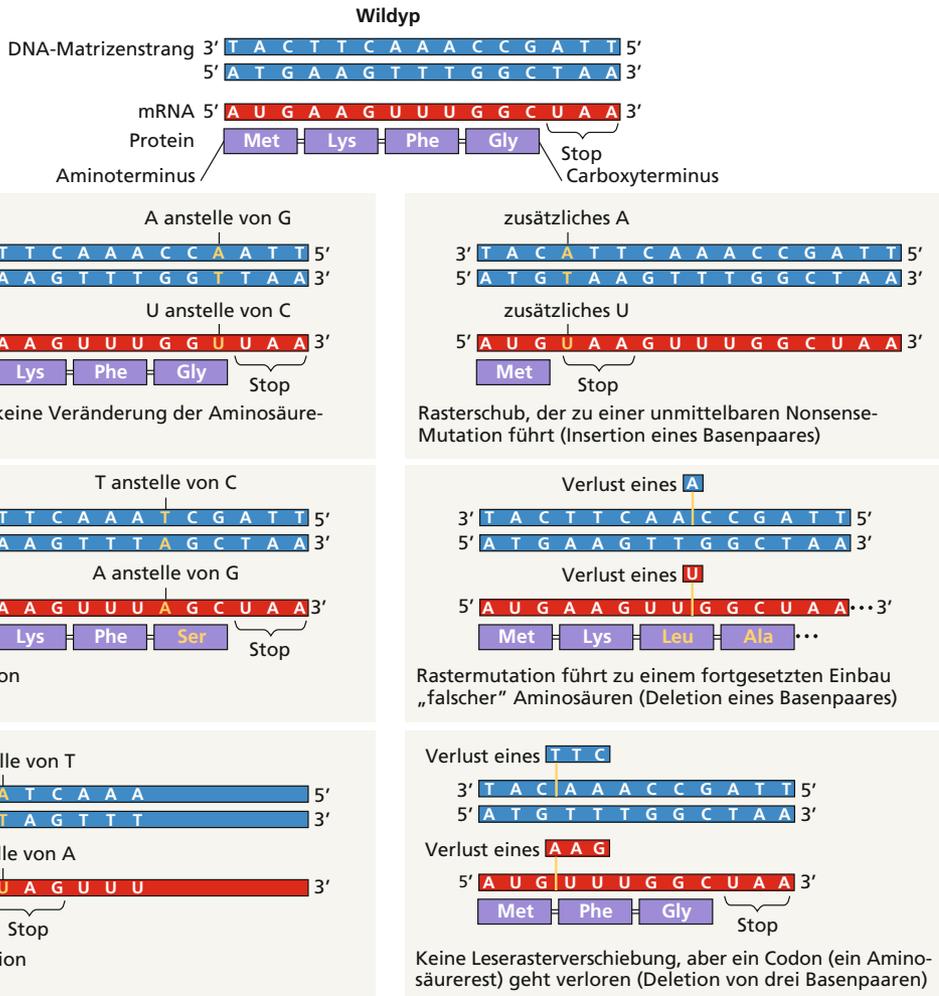
Abbildung 17.17: Übersicht über die Transkription und Translation in einer eukaryontischen Zelle. Dieses Schema zeigt den Weg von einem Gen zu einem Polypeptid. Bedenken Sie, dass jedes Gen von der DNA wiederholt transkribiert werden kann und so viele Kopien einer mRNA hervorbringt. Auch kann jede mRNA mehrfach zur Translation in viele Polypeptidketten dienen. Die Gene können für Proteine codieren oder für verschiedene RNA-Moleküle (z.B. tRNA oder rRNA). Im Allgemeinen sind die Schritte der Transkription und Translation in Bakterien, Archaea und Eukaryonten ähnlich. Allerdings ist die RNA-Prozessierung im eukaryontischen Zellkern ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal. Außerdem unterscheiden sich die Initiationsphasen von Transkription und Translation zwischen den verschiedenen Gruppen, ebenso wie die Mechanismen der Transkriptionstermination.

Die Kernmembran in den eukaryontischen Zellen trennt die Transkription von der Translation. Außerdem werden im Zellkern viele RNA-Prozessierungen durchgeführt. Wie wir bereits beschrieben haben, kann durch diese räumliche Trennung die Proteinbiosynthese auch noch an verschiedenen Stellen reguliert werden. Abbildung 17.17 fasst den Weg vom Gen zum Polypeptid in einer eukaryontischen Zelle zusammen.

17.5 Punktmutationen können die Struktur und Funktion eines Proteins beeinflussen

Mutationen sind für die gewaltige Vielfalt an Genen verantwortlich, die sich bei den verschiedenen Lebewesen finden, weil sie die Quelle neuer Allele und neuer Gene darstellen. In Abbildung 15.7 haben wir großräumige Mutationen betrachtet – chromosomale Umlagerungen, die lange Abschnitte der DNA betreffen. Im Weiteren möchten wir uns näher mit **Punktmutationen** beschäftigen – chemischen Veränderungen der DNA, die nur einzelne Basen beziehungsweise Basenpaare betreffen.

Falls eine Punktmutation in einer Keimzelle oder einer ihrer Vorläuferzellen auftritt, kann sie auf die Nachkommen übergehen und so auch auf folgende Generationen (wenn sie nicht die Lebens- und Fortpflanzungsfähigkeit beeinflusst). Hat eine Mutation in der Keimbahn schwerwiegende Auswirkungen auf den Phänotyp, liegt eine Erbkrankheit vor. So lässt sich etwa das Krankheitsbild der Sichelzellenanämie auf eine Mutation eines einzelnen Basenpaares im β -Globin-Gen (das die β -Untereinheit des Hämoglobins codiert) zurückführen.



(a) Basenpaar-Substitution.

(b) Basenpaar-Insertion oder -Deletion.

Abbildung 17.18: Die verschiedenen Arten von Punktmutationen. Mutationen sind Veränderungen der DNA, die zu Veränderungen der mRNAs und der von diesen gebildeten Proteinen führen können, wenn sie im codierenden Bereich von Genen auftreten.

MERKE!

Insertionen (Baseneinschübe) und Deletionen (Basenausfälle) sind Mutationen durch überzählige oder wegfallende Basenpaare.

17.5.1 Formen der Punktmutation

Punktmutationen lassen sich in drei Gruppen unterteilen: Basenpaar-Austausche, Basenpaar-Insertionen und Basenpaar-Deletionen.

Substitutionen Eine **Basenpaar-Substitution** (ein **Basenpaar-Austausch**) ist der Ersatz eines Nucleotids und seines Gegenübers auf dem komplementären DNA-Strang durch ein anderes Nucleotidpaar (Abbildung 17.18).

Insertionen und Deletionen **Insertionen** (Baseneinschübe) und **Deletionen** (Basenausfälle) sind Mutationen durch überzählige oder wegfallende Basenpaare.

17.5.2 Mutagene

Mutationen können verschiedene Ursachen haben: Fehler während der Replikation der DNA oder der Rekombination können zu Substitutionen, Deletionen, Insertionen oder anderen größeren Veränderungen der DNA führen. Wenn während der Replikation ein falsches Nucleotid in die Molekülkette eingefügt wird, kommt es zur Fehlpaarung mit der gegenüberliegenden Base des comple-

mentären Stranges. Meist wird ein solcher Fehler durch die Reparatursysteme, mit denen wir uns vertraut gemacht haben, behoben. Wenn dies nicht geschieht, wird die fehlerhaft eingebaute Base bei der nächsten Replikationsrunde zusammen mit dem Rest des Molekülstranges als Matrize verwendet und die Mutation bleibt auf diese Weise erhalten.

Mutationen in der DNA können durch viele physikalische Einflüsse und chemische Substanzen, die allgemein als **Mutagene** bezeichnet werden, hervorgerufen werden. Die mutagenen Substanzen (chemische **Mutagene**) lassen sich verschiedenen Gruppen zuordnen. So handelt es sich bei Basenanaloga um Stoffe, die anstelle der normalen Nucleobasen in die Nucleinsäuren eingebaut werden. Andere mutagene Stoffe stören die Replikation der DNA, indem sie sich zwischen den Basenpaaren der DNA einlagern (interkalieren) und so die Doppelhelixstruktur stören. Noch andere Mutagene sind reaktive Substanzen, die Basen chemisch modifizieren und so die Basenpaarung verändern.

Man hat verschiedene Methoden entwickelt, um die mutagene Wirkung von Chemikalien quantitativ zu bestimmen. Diese Verfahren werden hauptsächlich eingesetzt, um bereits verbreitete oder neu synthetisierte Substanzen auf ihre mutagene Wirkung zu untersuchen. Dies macht Sinn, da die meisten Karzinogene (krebserzeugende Stoffe) auch Mutagene sind und umgekehrt die meisten Mutagene auch Krebs auslösen.

VERSTÄNDNISFRAGEN

1. Was passiert, wenn ein Nucleotidpaar in der Mitte des codierenden Bereichs eines Gens fehlt, also deletiert ist?
2. Was wäre, wenn? Ein Gen, dessen Matrizenstrang die Basensequenz 3'-TACTTGCCGATAGC-5' enthält, mutiert zu 3'-TACTTGCCAATAGC-5'. Zeichnen Sie für den Ausgangs- und den mutierten Strang jeweils den Gegenstrang, die sich bei einer Transkription ergebende RNA-Sequenz sowie die aus einer Translation resultierende Aminosäuresequenz. Beginnen Sie den Tripletcode hierfür bei der ersten Base. Welchen Effekt hat die Mutation auf die Aminosäuresequenz?

17.6 Das Genkonzept gilt universell für alle Lebewesen, nicht aber die Mechanismen der Genexpression

Obwohl der Ablauf von Transkription und Translation bei Bakterien und Eukaryonten sehr ähnlich ist, haben wir bereits auf bestimmte Unterschiede in der zellulären Maschinerie und den Details der Vorgänge hingewiesen.

17.6.1 Ein Vergleich der Genexpression bei Bakterien, Archaea und Eukaryonten

Bakterielle und eukaryontische RNA-Polymerasen sind deutlich unterschiedlich aufgebaut. Die einzelne RNA-Polymerase der Archaea ähnelt eher den drei RNA-Polymerasen der Eukaryonten als derjenigen der Bakterien. Auch verwenden Archaea und Eukaryonten – anders als Eubakterien – einen komplexen Satz von Transkriptionsfaktoren. Die Transkriptionstermination verläuft bei Bakterien anders als bei Eukaryonten. Auch hier gibt es erste Anhaltspunkte dafür, dass dieser Vorgang bei Archaea eher dem bei Eukaryonten ähnelt.

Auch für die Translation benutzen Bakterien und Eukaryonten deutlich unterschiedlich aufgebaute Ribosomen. Die Ribosomen der Archaea haben die gleiche Größe wie bakterielle (70S), doch ähneln sie in ihrer Sensitivität gegenüber Hemmstoffen eher den größeren (80S) Ribosomen der Eukaryonten. Wir haben bereits darauf hingewiesen, dass sich auch die Initiation der Translation zwischen Bakterien und Eukaryonten im Detail unterscheidet. In dieser Hinsicht verhalten sich die Archaea wieder eher wie Eubakterien.

Der wichtigste Unterschied zwischen Bakterien und Eukaryonten bei der Genexpression ergibt sich aus dem weitgehenden Fehlen einer Kompartimentierung der prokaryontischen Zelle. Wie in einem Großraumbüro stellt eine Bakterienzelle einen übergangslosen Ablauf vom Gen zum Protein sicher. Da ein Zellkern fehlt, folgen Transkription und Translation direkt aufeinander. Das neu gebildete Protein kann in der kleinen, nicht unterteilten Zelle rasch zu seinem Zielort gelangen. Man weiß im Moment noch recht wenig darüber, ob Transkription

und Translation in den Zellen der Archaea ähnlich miteinander gekoppelt sind, doch scheint dies sehr wahrscheinlich. Im Gegensatz dazu trennt bei Eukaryonten die Kernmembran die Prozesse der Transkription von denen der Translation und bildet ein geschlossenes Kompartiment für die umfangreiche Prozessierung der RNA. Die Prozessierung umfasst weitere Schritte, deren Regulation dabei behilflich sein kann, die aufeinander abgestimmten Aktivitäten in der arbeitsteiligen eukaryontischen Zelle zu koordinieren (siehe Kapitel 18). Schließlich verfügen Eukaryonten über komplizierte Mechanismen für den zielgerichteten Transport von Proteinen in das für sie bestimmte Organell oder an einen anderen Zielort.

17.6.2 Was ist ein Gen? Eine neue Betrachtung

Unsere Definition eines Gens hat sich im Verlauf der vorangegangenen Kapitel ebenso gewandelt wie im Laufe der Geschichte der Genetik selbst. Wir sind von Mendels Konzept des Gens als eigenständige Vererbungseinheit, die ein phänotypisches Merkmal festlegt, ausgegangen.

Die Aussage, dass ein Gen ein Polypeptid codiert, ist offensichtlich zu stark vereinfacht. Die meisten eukaryontischen Gene enthalten in ihren offenen Leserastern (ORFs; engl. „open reading frames“) nicht codierende Abschnitte, die Introns, die so umfangreich sein können, dass große Anteile der Gene sich nicht im Translationsprodukt wiederfinden. Zu einem Gen gehören auf der molekularen Ebene neben dem offenen Leseraster, das die codierenden Sequenzen enthält, auch der Promotor und andere regulatorische Bereiche der DNA. Diese auf der DNA liegenden Sequenzen werden nicht transkribiert, sind aber zweifelsfrei doch Teil eines Gens als Funktionseinheit, weil ohne sie die Transkription nicht stattfinden kann. Unsere molekulare Definition eines Gens muss außerdem breit genug angelegt sein, um auch codierende DNA einzuschließen, die zu nicht translatierten RNAs wie rRNA, tRNA und anderen umgeschrieben wird. Diese Gene spielen, obgleich sie nicht zu Translationsprodukten führen, eine entscheidende Rolle in der Zelle. Dies führt uns zu der folgenden Definition: *Ein Gen ist ein DNA-Bereich, der exprimiert werden kann und dabei entweder ein Polypeptid oder ein RNA-Molekül als Endprodukt mit einer Funktion herstellt.* Eine gegebene Zelle exprimiert in aller Regel nur einen Teil der in ihr enthaltenen Gene. Dies ist ein wesentliches Merkmal aller Organismen. Die Genexpression unterliegt einer genauen Regulation. Wir werden diese Regulation im nächsten Kapitel beleuchten.

MERKE!

Ein Gen ist ein DNA-Bereich, der exprimiert werden kann und dabei entweder ein Polypeptid oder ein RNA-Molekül als Endprodukt mit einer Funktion herstellt.

VERSTÄNDNISFRAGEN

1. Was wäre, wenn? In eukaryontischen Zellen hat man eine merkwürdige Struktur gefunden, bei der der Poly-A-Schwanz einer mRNA mit Proteinen in der Nähe der 5'-Cap-Struktur wechselwirkt, so dass sich eine fast zirkuläre Struktur ergibt. Wie könnte dies zur Erhöhung des Wirkungsgrades der Translation führen?

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verbindung von Genen und Proteinen über Transkription und Translation

Die DNA steuert den Stoffwechsel, indem sie die Herstellung bestimmter Enzyme und anderer Proteine anweist. Gene codieren Polypeptidketten (Enzyme oder andere Proteine) oder RNA-Moleküle.

Die Grundlagen der Transkription und Translation. Die Transkription (Abschrift) ist die Nucleotid-genaue Herstellung einer zum Matrizenstrang der DNA komplementären RNA. Die Translation (Übersetzung) ist die Informationsübertragung von der Ebene der mRNA (Nucleotidsequenzen) auf die der Proteine (Aminosäuresequenzen).

Der genetische Code. Die genetische Information zur Herstellung von Proteinen ist in Form nicht-überlappender Basentriplets (Codons) gespeichert. Ein Codon der Boten-RNA (mRNA) wird entweder in eine Aminosäure übersetzt (61 der 64 möglichen Codons) oder es dient als Stoppsignal der Translation (drei Codons). Die Codons müssen im richtigen Leseraster abgelesen werden.

Transkription – die DNA-abhängige RNA-Synthese

Die RNA-Synthese wird von RNA-Polymerasen katalysiert. Der Vorgang unterliegt der gleichen Basenpaarungsregel wie die DNA-Replikation, nur dass in der RNA Thymin durch Uracil und die Desoxyribose durch Ribose ersetzt werden.

Die Transkription unterteilt sich in die drei Stadien der Initiation, der Elongation und der Termination. Promotoren sind die Initiationsorte der RNA-Synthese und enthalten bei eukaryontischen Genen oft eine TATA-Box. Transkriptionsfaktoren helfen eukaryontischen RNA-Polymerasen bei der Erkennung des Promotorbereichs und bei der Ausbildung des Transkriptions-Initiationskomplexes. Der Terminationsmechanismus unterscheidet sich bei Bakterien und Eukaryonten.

mRNA-Moleküle werden in eukaryontischen Zellen nach der Transkription modifiziert

Eukaryontische mRNA-Moleküle werden noch verändert (prozessiert), bevor sie den Zellkern verlassen. Diese Prozessierung beinhaltet das Spleißen der prä-mRNA. Eine Modifizierung erfolgt außerdem an beiden Enden des Moleküls: Das 5'-Ende wird mit einer 5'-Cap-Struktur versehen, das 3'-Ende mit einem Poly-A-Schwanz.

Die meisten eukaryontischen Gene weisen offene Leseraster auf, deren codierende Bereiche (Exons) von nicht codierenden Introns unterbrochen sind. Die Größe und Zahl der Introns variiert bei verschiedenen Genen und Arten. Beim Spleißen der prä-mRNA werden die Introns basengenau herausgetrennt und die Exonbereiche kovalent miteinander verknüpft. Der Spleißvorgang wird normalerweise von Spleißosomen durchgeführt, kann in einigen Fällen aber auch ohne äußere Hilfe autokatalytisch erfolgen. Die katalytische Befähigung der als Ribozyme bezeichneten Ribonucleinsäuren ist eine immanente Eigenschaft dieser RNAs. Die Existenz von Introns ermöglicht das alternative Spleißen von RNA-Molekülen.

Translation – die RNA-abhängige Polypeptidsynthese: Eine nähere Betrachtung

Die molekularen Komponenten des Translationsapparates. Eine Zelle translatiert (übersetzt) eine in Form einer mRNA vorliegende Anweisung in ein Protein. Dazu bedient sie sich der Hilfe von tRNA-Molekülen (Transfer-Ribonucleinsäuren). Nach der kovalenten Anknüpfung bestimmter Aminosäurereste durch Aminoacyl-tRNA-Synthetasen wechselwirken Aminoacyl-tRNAs (AA-tRNAs) im Zuge der Translation mit mRNAs. Die Paarung erfolgt zwischen dem Anticodon der AA-tRNA und einem Codon der mRNA.

Ribosomen vermitteln die Wechselwirkung dieser Moleküle und helfen bei der Ausbildung der Peptidbindungen bei der Übertragung der Aminoacylreste von der AA-tRNA auf eine wachsende Peptidkette.

Die Biosynthese von Polypeptiden. Ribosomen koordinieren die drei Schritte der Translation: Initiation, Elongation und Termination. Die Bildung von Peptidbindungen zwischen Aminosäuren wird von der rRNA katalysiert, wobei die tRNA-Moleküle nacheinander durch die A- und P-Stellen des Ribosoms wandern und nach erfolgter Peptidverknüpfung das Ribosom durch die E-Stelle verlassen.

Vom Polypeptid zum funktionsfähigen Protein. Nach Abschluss der Translation erfolgen gegebenenfalls posttranslationale Modifikationen, die den funktionalen Zustand und/oder die Konformation des Proteins beeinflussen. Die Initiation der Proteinbiosynthese erfolgt in jedem Fall an freien Ribosomen im Cytosol.

Punktmutationen können Struktur und Funktion eines Proteins beeinflussen

Eine Punktmutation ist die Veränderung eines einzelnen Basenpaars eines DNA-Moleküls und kann zur Bildung eines fehlerhaften Proteins führen, das seine normale Funktion nicht mehr ausüben kann.

Formen der Punktmutation. Basenpaar-Substitutionen können folgenlos sein oder zu Missense- oder Nonsense-Mutationen führen. Die Insertion oder Deletion von Basenpaaren kann zur Verschiebung des Leserasters (*Frameshift*-Mutation) führen.

Mutagene. Spontane Mutationen können im Verlauf der Replikation, der Rekombination oder der Reparatur der DNA eintreten. Chemische und physikalische Mutagene verursachen DNA-Schäden, die zur Veränderung von Genen führen.

Das Genkonzept gilt universell für alle Lebewesen, nicht aber die Mechanismen der Genexpression

Ein Gen ist ein DNA-Bereich, dessen abschließendes funktionelles Produkt entweder ein Polypeptid oder ein RNA-Molekül ist.

Kapitel 18

Regulation der Genexpression

Die Transkription bakterieller Gene passt sich wechselnden Umweltbedingungen an

Krebs entsteht durch genetische Veränderungen, die den Zellzyklus deregulieren

Die Expression eukaryontischer Gene kann auf verschiedenen Stufen reguliert werden



18.1 Die Transkription bakterieller Gene passt sich wechselnden Umweltbedingungen an

Bakterienzellen, die Nährstoffe und Energie sparsam nutzen können, haben einen Selektionsvorteil gegenüber Zellen, die dazu nicht in der Lage sind. Die natürliche Selektion hat daher Bakterien begünstigt, die nur die Gene exprimieren, deren Produkte von der Zelle benötigt werden.

Stellen wir uns etwa eine einzelne *Escherichia coli*-Zelle in der wechselnden Umgebung unseres Dickdarms vor, die von der Nährstoffaufnahme ihres Wirtes abhängig ist. Fehlt hier beispielsweise die für das Bakterium lebenswichtige Aminosäure Tryptophan, wird es die Tryptophanbiosynthese aus anderen Vorstufen anschalten (Tryptophanbiosyntheseweg). Wenn der Mensch zu einem späteren Zeitpunkt proteinreiche Nahrung zu sich nimmt, stellt die Bakterienzelle die Produktion von Tryptophan ein, für die sie nun unnötig Rohstoffe und Energie verschwenden würde, wenn die Aminosäure direkt aus der Umgebung aufgenommen werden kann. Dies ist nur ein Beispiel dafür, wie Bakterien ihren Stoffwechsel sich ändernden Umweltbedingungen anpassen.

Das Beispiel der Tryptophanbiosynthese ist auch in Abbildung 18.2 gewählt, um zwei Ebenen der Stoffwechselkontrolle zu verdeutlichen. Zunächst vermag die Zelle die Aktivität bereits vorhandener Enzyme zu regulieren. Dies geht sehr schnell und beruht auf der Eigenschaft vieler Enzyme, ihre Aktivität unter dem Einfluss kleiner Moleküle zu steigern oder zu vermindern (allosterische Regulation; nähere Einzelheiten dazu siehe Kapitel 8). So wird die Aktivität des ersten Enzyms in der Tryptophanbiosynthese durch das Endprodukt Tryptophan gehemmt (Endprodukthemmung; Abbildung 18.2). Wenn sich Tryptophan in der Zelle anstaut, hemmt es damit seine weitere Synthese. Solche Endprodukthemmungen sind typisch für anabole (aufbauende) Stoffwechselwege. Sie erlauben es der Zelle, sich schnell an kurzfristige Schwankungen in der Verfügbarkeit einer benötigten Substanz einzustellen.

Die Steuerungsmechanismen der bakteriellen Genexpression wurden als Erstes im sogenannten Operonmodell zusammengefasst, das im Jahr 1961 von Francois Jacob und Jacques Monod vom Pasteur-Institut in Paris vorgestellt wurde. Schauen wir uns an, was ein Operon ist und wie es funktioniert. Dabei soll uns zunächst wieder die Tryptophanbiosynthese als Beispiel dienen.

18.1.1 Das Operon-Konzept

Escherichia coli synthetisiert die Aminosäure Tryptophan (Trp) in mehreren Schritten aus einer Ausgangsverbindung (Abbildung 18.2). Jeder Reaktionsschritt des Stoffwechselweges wird von einem bestimmten Enzym katalysiert, wobei die fünf dafür codierenden Gene hintereinander auf dem Bakterienchromosom angeordnet sind. Die Gengruppe besitzt nur einen einzigen, gemeinsamen Promotor und bildet eine Transkriptionseinheit. (Wie in Kapitel 17 beschrieben, ist der Promotor die Bindestelle der RNA-Polymerase auf der DNA, an der die Transkription beginnt.) Durch die Transkription wird also in diesem Fall ein einzelnes, langes mRNA-Molekül mit der Information für die fünf Enzyme gebildet, die die Tryptophanbiosynthese katalysieren. Bei der Translation stellt die Zelle fünf einzelne Polypeptide anhand dieser mRNA her, die fünf separate offene Leseraster enthält, die jeweils durch eigene Start- und Stopcodons bestimmt werden.

Ein wichtiger Vorteil des Zusammenlegens von Genen in einer Transkriptionseinheit ist die Möglichkeit, gemeinsame Funktionen durch einen einzigen Schalter ein- oder ausschalten zu können, der die gesamte Gengruppe steuert, das heißt man erhält eine koordinierte Kontrolle. Wenn eine *E. coli*-Zelle aufgrund von Tryptophanmangel den Biosyntheseweg benötigt, werden die notwendigen Enzyme gleichzeitig bereitgestellt. Der zuständige Schalterbereich in der DNA

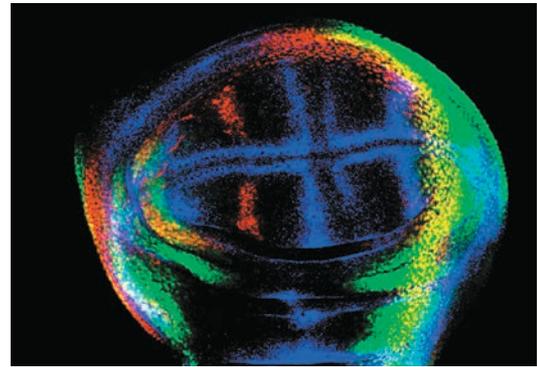


Abbildung 18.1: Welche Faktoren regulieren das Expressionsmuster verschiedener Gene?

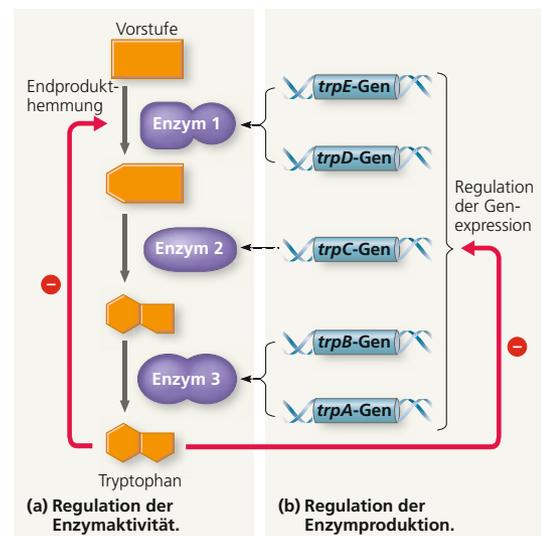
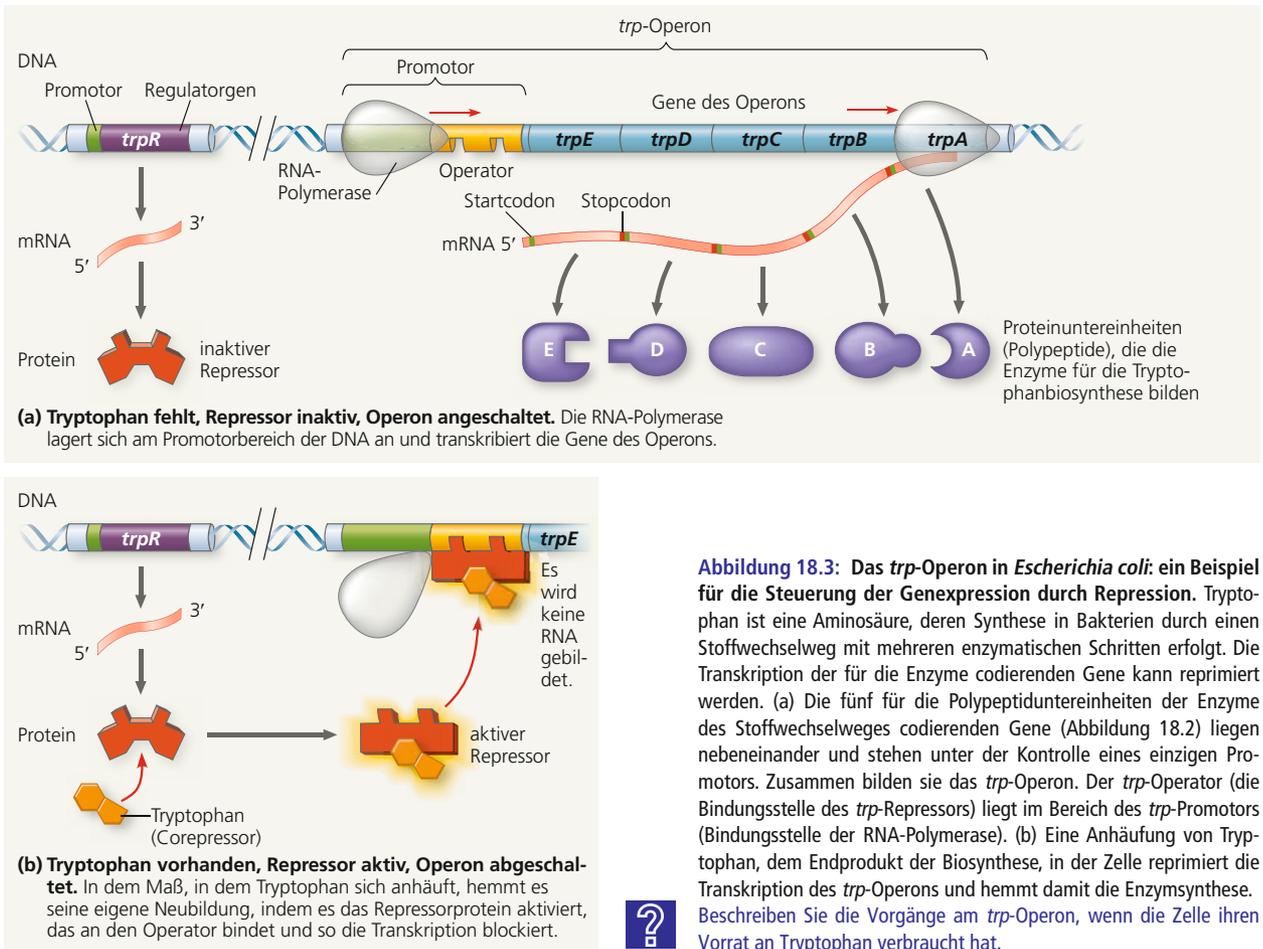


Abbildung 18.2: Die Regulation eines Stoffwechselweges. Ein Tryptophan-Überschuss kann sich auf zwei unterschiedlichen Ebenen auf die Synthese der Aminosäure auswirken: (a) Die Aktivität des ersten Enzyms des Stoffwechselweges kann relativ schnell gehemmt werden (Endprodukthemmung). (b) Die Expression aller Gene, die für Enzyme dieses Biosynthesewegs codieren, kann reprimiert werden (Repression). Dies ist eine langsamere und länger anhaltende Reaktion. Die Gene *trpE* und *trpD* codieren zwei Untereinheiten des Enzyms 1, die Gene *trpB* und *trpA* zwei Untereinheiten des Enzyms 3. (Die Gene erhielten ihre Bezeichnungen, bevor die Abfolge der enzymatischen Schritte im Stoffwechselweg bekannt war.) Das Symbol \ominus steht für Hemmung.



heißt **Operator** (engl. *operator(s)*, Maschinist, Bedienpersonal). Sowohl seine Lage wie auch die Bezeichnung passen zur Funktion dieses genetischen Elements: Er liegt im Promotor oder zwischen diesem und dem Beginn des offenen Leserasters und kontrolliert den Zugang der RNA-Polymerase zu den codierenden Genbereichen. Der Operator bildet zusammen mit dem Promotor und den offenen Leserastern einer solchen Transkriptionseinheit ein **Operon**. Das Tryptophan-Operon (*trp*-Operon) ist nur eines von zahlreichen Operonen des *E. coli*-Genoms (Abbildung 18.3).

Wenn der Operator ein Schalter für die Transkriptionskontrolle ist, wie wird er dann bedient? Im Grundzustand ist das *trp*-Operon aktiv („angeschaltet“), die RNA-Polymerase kann ungehindert an den Promotor binden und die Gene des Operons transkribieren. Das Operon kann aber auch durch den sogenannten *trp*-Repressor abgeschaltet (reprimiert) werden. Der **Repressor** bindet an die DNA des Operators, verhindert den Zugang der RNA-Polymerase zum Promotor und damit die Transkription der Gene. Allgemein binden Repressorproteine jeweils spezifisch an den Operator eines bestimmten Operons. Beispielsweise beeinflusst der *trp*-Repressor ausschließlich das *trp*-Operon und wirkt nicht auf andere Operone im *E. coli*-Genom.

Der *trp*-Repressor ist selbst durch ein **Regulatorgen** namens *trpR* codiert, das weiter entfernt auf dem zirkulären Chromosom lokalisiert ist und von einem eigenen Promotor kontrolliert wird. Regulatorgene wie das des *trp*-Repressors

werden in der Regel ständig (konstitutiv) transkribiert. Allerdings werden sie nur schwach exprimiert, so dass das Repressorprotein nur in wenigen Molekülen in der Zelle vorhanden ist. Wenn der Repressor aber immer vorhanden ist, stellt sich die Frage, warum das *trp*-Operon nicht ständig abgeschaltet ist? Erstens ist die Bindung des Repressors (Protein) an den Operator (DNA) reversibel. Der Operator pendelt also zwischen seinem freien Zustand und dem mit einem Repressor besetzten Zustand. Die Dauer, in der sich der Repressor also in einem der beiden Zustände befindet, hängt von der Konzentration aktiver Repressormoleküle in der Zelle ab. Als zweiter Faktor unterliegt die Aktivität des *trp*-Repressors (wie die der meisten regulatorischen Proteine) wiederum einer allosterischen Regulation, das heißt, er kann in einer aktiven oder in einer inaktiven Konformation vorliegen (siehe Abbildung 8.14). Der *trp*-Repressor liegt nach seiner Synthese in einer inaktiven Konformation vor, die sich in einer geringen Bindungsaffinität für den *trp*-Operator widerspiegelt. Wird aber die allosterische Bindestelle des *trp*-Repressors durch Tryptophan besetzt, nimmt das Protein seine aktive Konformation ein und lagert sich an den Operator des Operons an, um es abzuschalten. An dieser Stelle ist es wichtig, sich klar zu machen, dass es sich bei den Regulationsmechanismen der Genexpression nicht wirklich um ein „An- oder Abschalten“ handelt, obwohl wir zum besseren Verständnis bei diesem Bild bleiben werden. Wie Sie gesehen haben, handelt es sich bei der Bindung des *trp*-Repressors um einen dynamischen Prozess. In einer lebenden *E. coli*-Zelle ergibt sich die tatsächliche Menge des gebildeten Transkripts aus dem zeitlichen Anteil, mit dem der Repressor an seinen Operator gebunden ist. Weder die theoretisch möglichen 100 Prozent noch ein vollkommenes Abschalten auf null Prozent Transkription werden also jemals in einem biologischen System erreicht. Außerdem greift am *trp*-Operon noch eine weitere Regulation, die auf der Kopplung von Transkription und Translation bei Bakterien beruht und als „Attenuation“ bezeichnet wird. Aus Gründen der Übersichtlichkeit gehen wir auf dieses Phänomen hier nicht ein und möchten auf spezialisierte Lehrbücher der Genetik und Zellbiologie verweisen.

Das Tryptophan selbst wirkt in diesem System als **Co-Repressor**, also als ein kleines Molekül, das einen Repressor durch seine Bindung aktiviert, um ein Operon abzuschalten. Wenn sich Tryptophan in der Zelle anreichert, steht also immer mehr Co-Repressor für die Bindung an die *trp*-Repressormoleküle zur Verfügung, die dann an den *trp*-Operator binden und die weitere Bildung der Enzyme für die Tryptophanbiosynthese unterbinden. Wenn die Tryptophanmenge in der Zelle wieder absinkt, beginnt die Transkription des *trp*-Operons erneut. Dies ist ein Beispiel dafür, wie die Genexpression in einer Zelle auf intra- und extrazelluläre Veränderungen reagiert.

18.1.2 Reprimierbare und induzierbare Operone: Zwei Formen der negativen Regulation der Genexpression

Das *trp*-Operon wird auch als ein reprimierbares Operon bezeichnet, weil es normalerweise transkribiert und erst durch die Bindung eines aktiven Repressors stillgelegt wird. Wie wir gesehen haben, erfolgt dies durch allosterische Bindung des Co-Repressors Tryptophan an den Repressor. Im Gegensatz dazu wird ein induzierbares Operon im Grundzustand nicht transkribiert, kann aber angeschaltet werden, wenn ein kleines Molekül an ein Regulatorprotein bindet. Man bezeichnet diese Art der Kontrolle als **Induktion** und das kleine Molekül als **Induktor** (lat. *inducere*, veranlassen, herbeiführen). Als Paradebeispiel für ein induzierbares Operon gilt das *lac*-Operon von *E. coli*, das die Enzyme für die Aufnahme und den Abbau der Lactose (Milchzucker) codiert und dessen Regulation durch die Pionierarbeiten von Jacob und Monod aufgeklärt wurde.

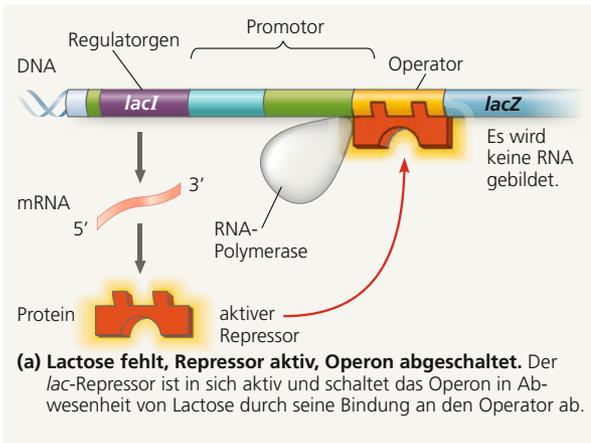
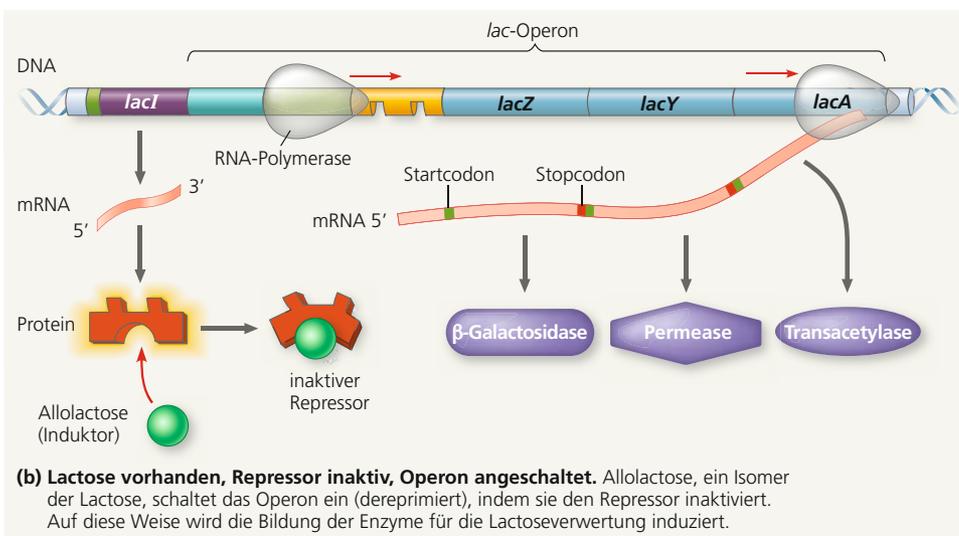


Abbildung 18.4: Das *lac*-Operon von *Escherichia coli*: Regulation durch Induktion der Genexpression. Für die Verwertung von Lactose (Milchzucker) durch *E. coli* werden zwei Enzyme benötigt, die im *lac*-Operon codiert sind. Das *lacZ*-Gen codiert die β -Galactosidase – das Enzym, das die Lactose in Glucose und Galactose spaltet. Das *lacY*-Gen codiert eine Permease, die die Lactosemoleküle in die Zelle transportiert. Das *lacA*-Gen codiert eine Transacetylase, die keine erkennbare Funktion in der Lactoseverwertung ausübt. Das Gen für den *lac*-Repressor, *lacI*, liegt als Sonderfall unmittelbar vor dem *lac*-Operon. In der Regel sind Regulatorgene im Genom nicht mit dem Operon gekoppelt, das von ihrem Genprodukt reguliert wird. Die Bedeutung des türkis unterlegten Bereichs links im Promotor wird in Abbildung 18.5 näher erläutert.



VERSTÄNDNISFRAGEN

1. Wie verändert die Bindung von Tryptophan als Co-Repressor und der Allolactose als Induktor die Wirkung der betreffenden Repressoren und wie wirkt sie sich auf die Transkription aus?
2. Durch eine bestimmte Mutation im *lac*-Operator in *E. coli* wird dieser so verändert, dass der Repressor nicht mehr binden kann. Wie sollte sich das auf die Produktion der β -Galactosidase in der betroffenen Zelle auswirken?
3. Was wäre, wenn? Beschreiben Sie die Bindung der RNA-Polymerase, des Repressors und des Aktivators, wenn sowohl Lactose- als auch Glucosemangel herrschen. Wie wirkt sich dies auf die Transkription des *lac*-Operons aus? Wie könnte die Transkription anderer Gene außerhalb des *lac*-Operons reguliert werden, falls ein anderer Zucker verfügbar wäre?

Das Disaccharid Lactose kann von *E. coli*-Zellen im menschlichen Dickdarm als Nahrungsquelle genutzt werden, etwa wenn der Wirt Milch getrunken hat. Der Lactoseabbau beginnt mit der Hydrolyse des Disaccharids zu Glucose und Galactose mithilfe des Enzyms β -Galactosidase. Wächst eine *E. coli*-Zelle in einer Umgebung ohne Lactose, so sind nur wenige Moleküle dieses Enzyms vorhanden. Wird dem Medium aber Lactose als einziger Zucker zugesetzt, steigt die Konzentration der β -Galactosidasemoleküle in der Zelle innerhalb von 15 Minuten auf das Tausendfache an.

Das *lac*-Operon umfasst neben dem Gen für die β -Galactosidase noch zwei weitere Gene (Abbildung 18.4 b). Eines davon, *lacY*, codiert für ein Transportprotein, welches die Aufnahme von Lactose in die Zelle bewirkt. Die gesamte Transkriptionseinheit wird durch einen Promotor und einen Operator gesteuert. Das Regulatorgen *lacI* liegt außerhalb des Operons und codiert einen allosterisch regulierbaren Repressor, der bei Bindung an den *lac*-Operator das nachgeschaltete Operon stilllegt. Dies entspricht der Regulation am *trp*-Operon, aber mit einem wesentlichen Unterschied: Der *trp*-Repressor ist für sich inaktiv und wird erst durch Tryptophan als Co-Repressor aktiviert. Dagegen ist der *lac*-Repressor für sich bereits aktiv und schaltet die Transkription des *lac*-Operons ab. Hier wird erst durch die Bindung eines **Induktors** der Repressor inaktiviert und das Operon kann transkribiert werden.

Copyright

Daten, Texte, Design und Grafiken dieses eBooks, sowie die eventuell angebotenen eBook-Zusatzdaten sind urheberrechtlich geschützt. Dieses eBook stellen wir lediglich als **persönliche Einzelplatz-Lizenz** zur Verfügung!

Jede andere Verwendung dieses eBooks oder zugehöriger Materialien und Informationen, einschließlich

- der Reproduktion,
- der Weitergabe,
- des Weitervertriebs,
- der Platzierung im Internet, in Intranets, in Extranets,
- der Veränderung,
- des Weiterverkaufs und
- der Veröffentlichung

bedarf der **schriftlichen Genehmigung** des Verlags. Insbesondere ist die Entfernung oder Änderung des vom Verlag vergebenen Passwort- und DRM-Schutzes ausdrücklich untersagt!

Bei Fragen zu diesem Thema wenden Sie sich bitte an: **info@pearson.de**

Zusatzdaten

Möglicherweise liegt dem gedruckten Buch eine CD-ROM mit Zusatzdaten oder ein Zugangscode zu einer eLearning Plattform bei. Die Zurverfügungstellung dieser Daten auf unseren Websites ist eine freiwillige Leistung des Verlags. **Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.** Zugangscode können Sie darüberhinaus auf unserer Website käuflich erwerben.

Hinweis

Dieses und viele weitere eBooks können Sie rund um die Uhr und legal auf unserer Website herunterladen:

<https://www.pearson-studium.de>