

Einführung in die Molekularbiologie

Prof. Dr. Martin Hagemann

Vorlesung 6

Regulation der Transkription bei Eukaryoten

Einführung

Steroidhormonrezeptoren

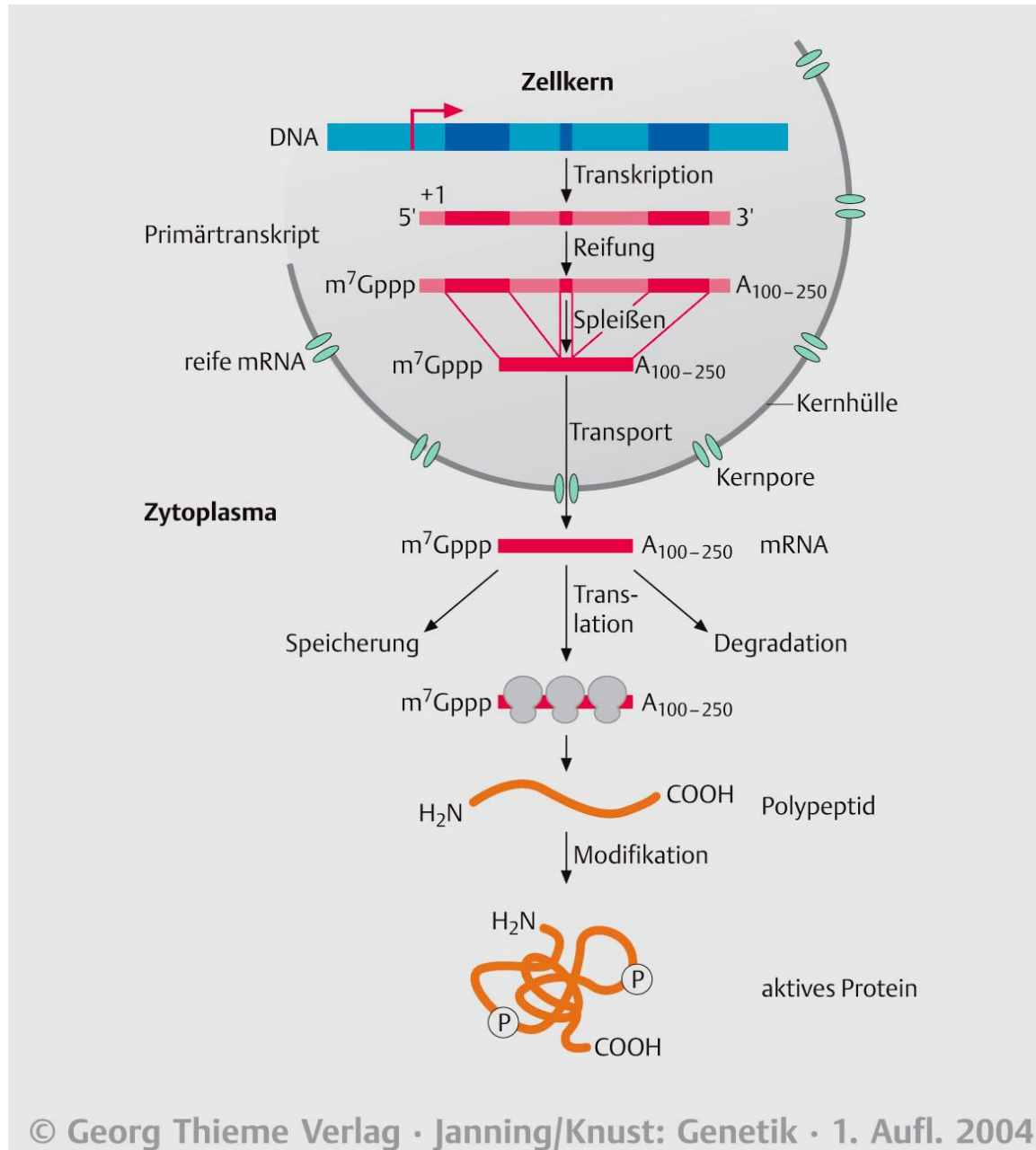
cAMP-abhängige Gene

Homöobox-Proteine

NF-kappa B

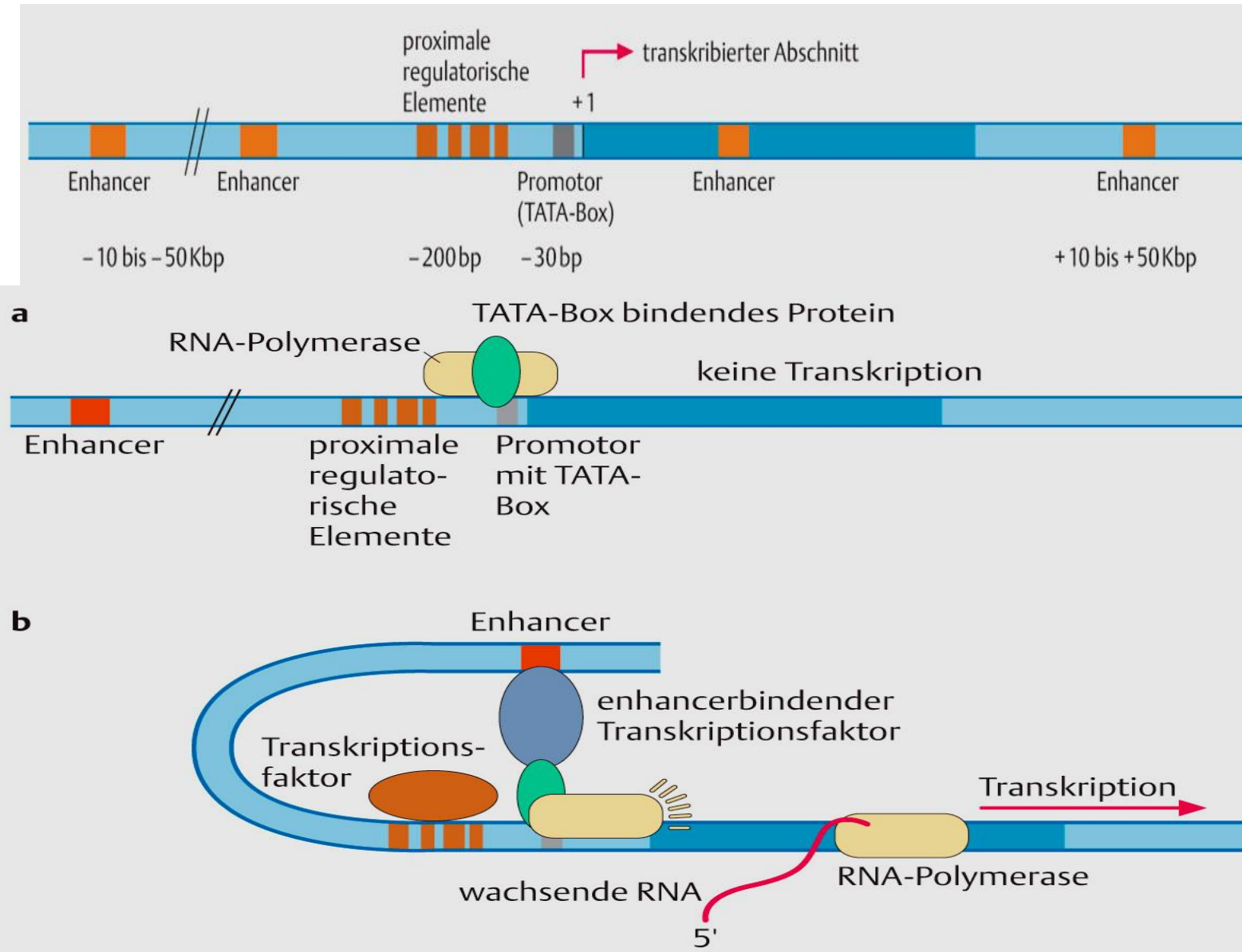


Ebenen der Genregulation bei Eukaryoten



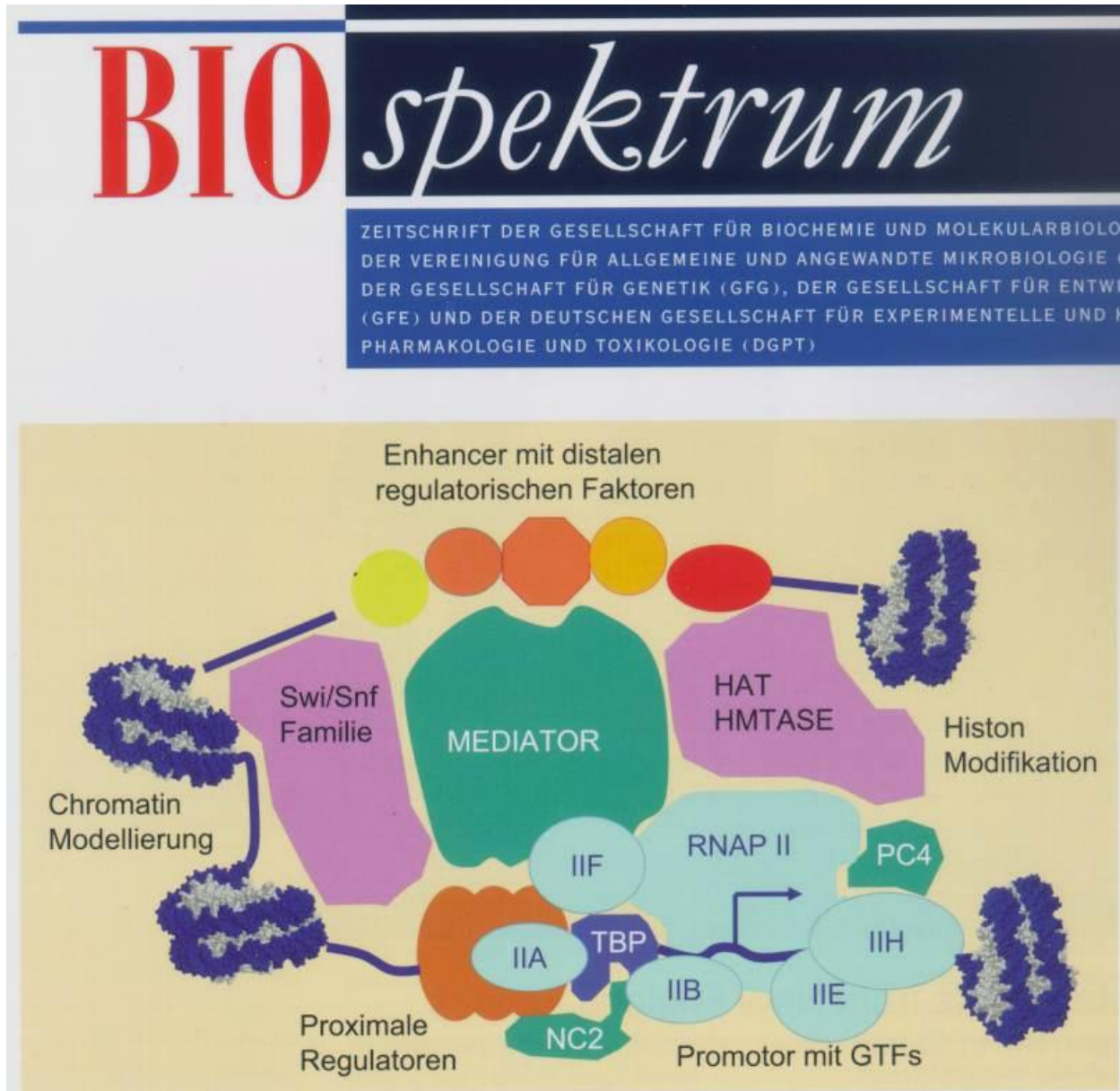
Regulation der Transkription am Promotor

Genspezifische proximale und Enhancer-Elemente



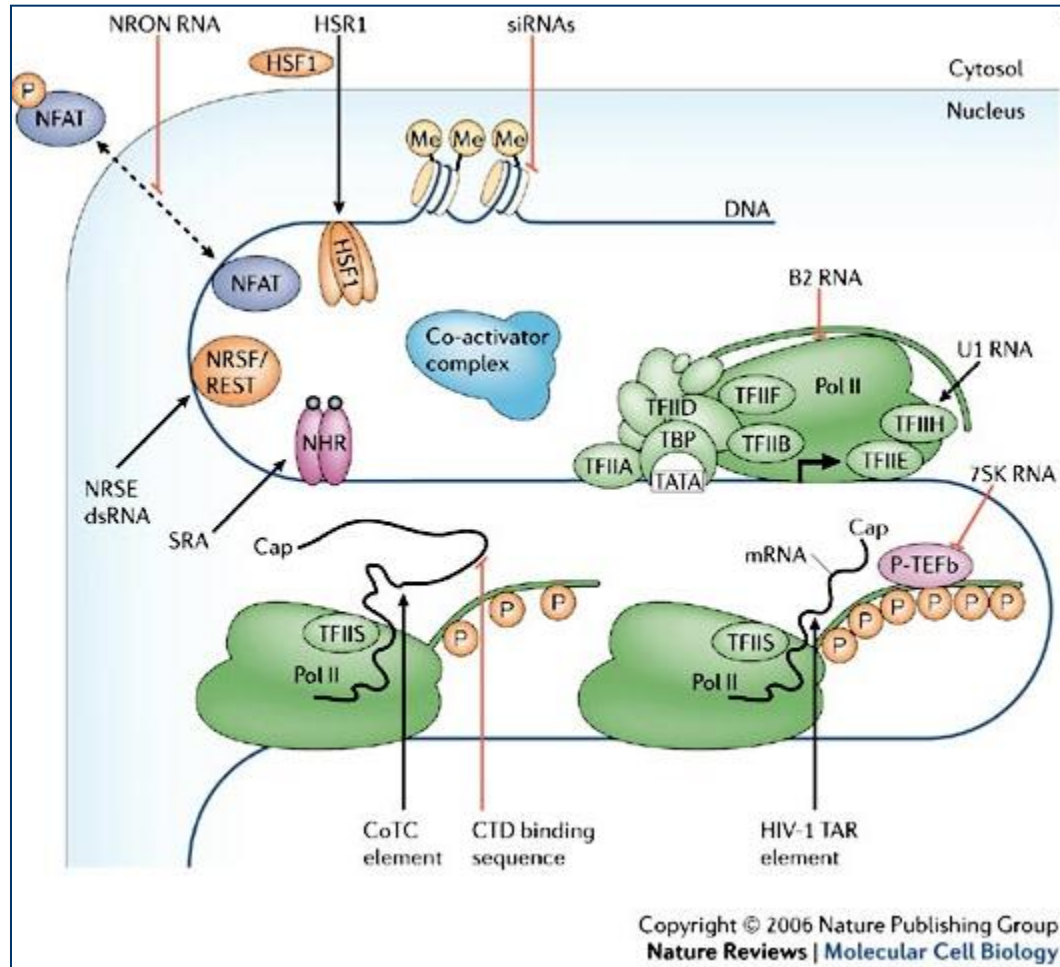
Regulation der Transkription bei Eukaryoten

Genspezifisch! DNA-Struktur bestimmt Promotorzugänglichkeit



Regulation der Transkription am Promotor

Regulatorische RNAs und epigenetische Faktoren



Regulation der Transkription bei Eukaryoten

Protein-codierende Gene mit RNAPII

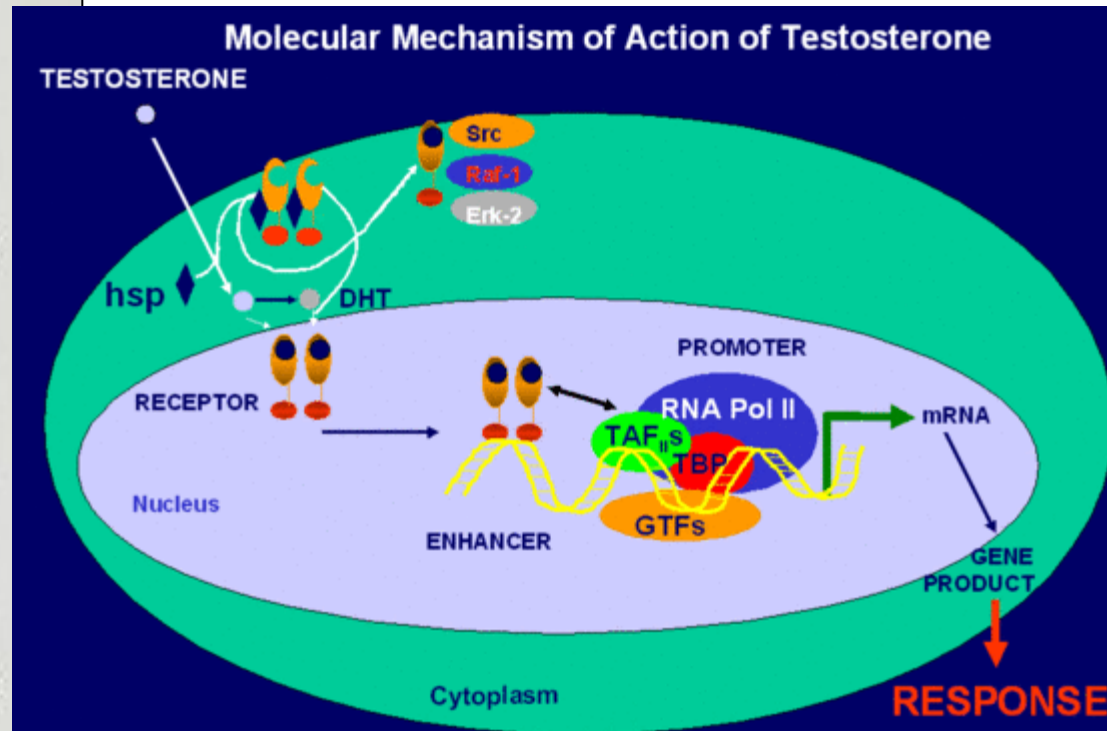
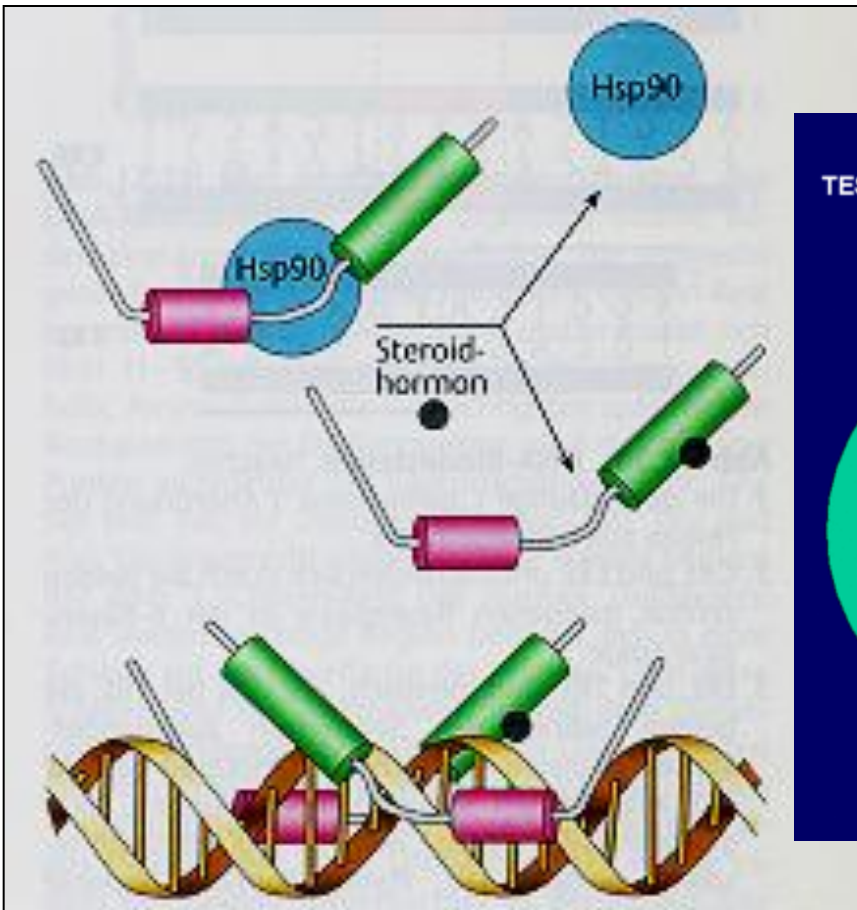
Regulatorproteine - z.B. Steroid-Hormon-Rezeptoren

Rezeptor-Struktur	Anzahl Aminosäuren/ Rezeptortyp	Liganden-Strukturformel	Rezeptor
A/B C D E	395 ER		hAR
	933 PR (B)		hPR
	777 GR		hMR
	984 MR		hGR
	918 AR		hERβ
	427 Vit D ₃		hERα
	462 RAR		
	456 TR		



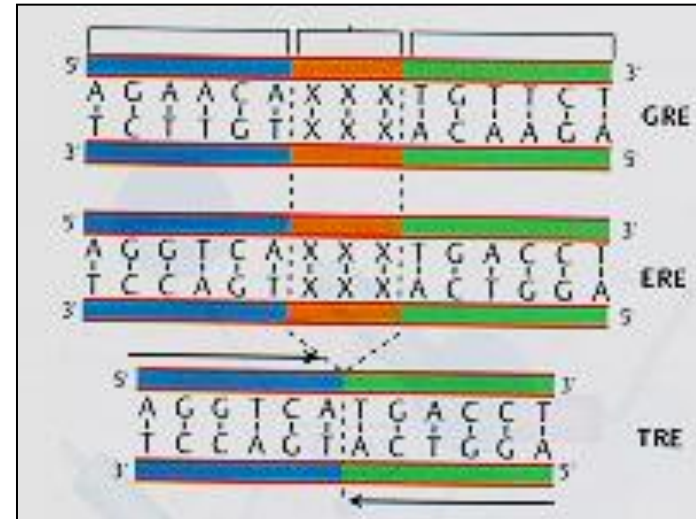
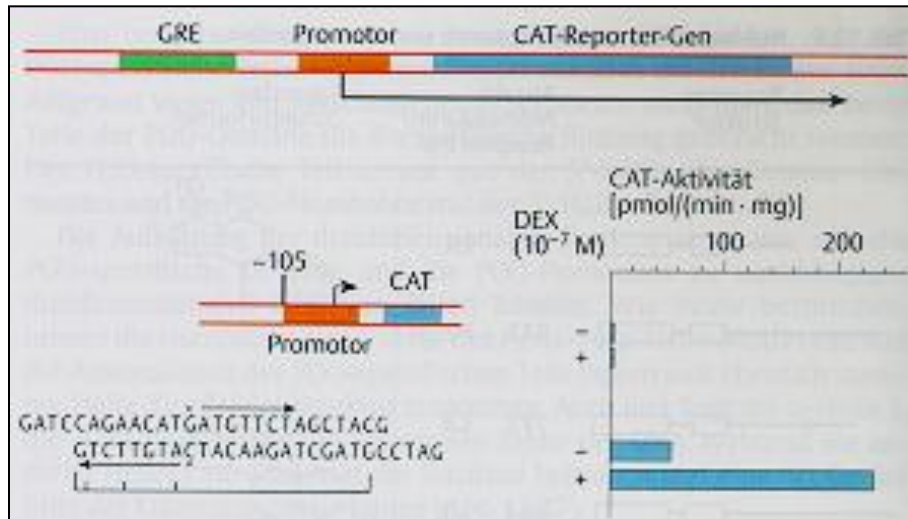
Regulation der Transkription bei Eukaryoten Protein-codierende Gene mit RNAPII

Regulatorproteine - z.B. Steroid-Hormon-Rezeptoren



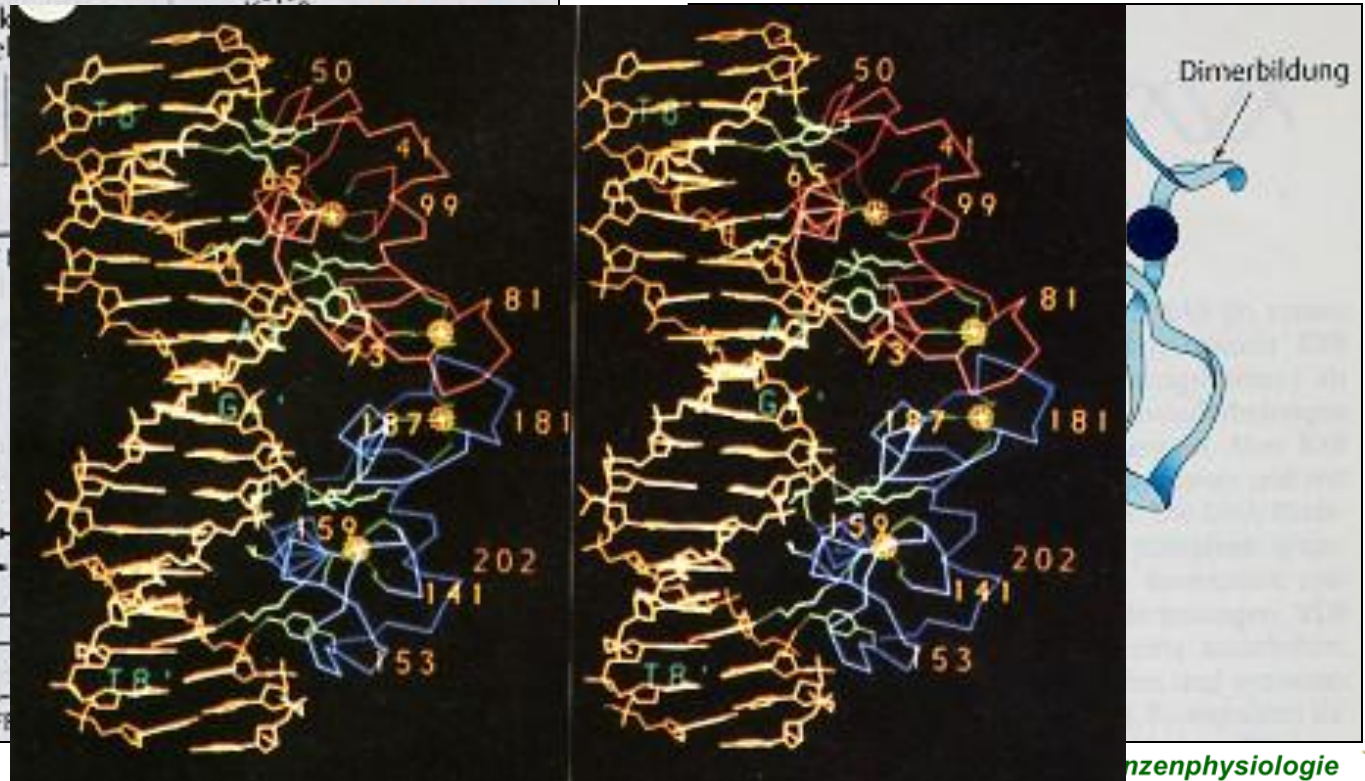
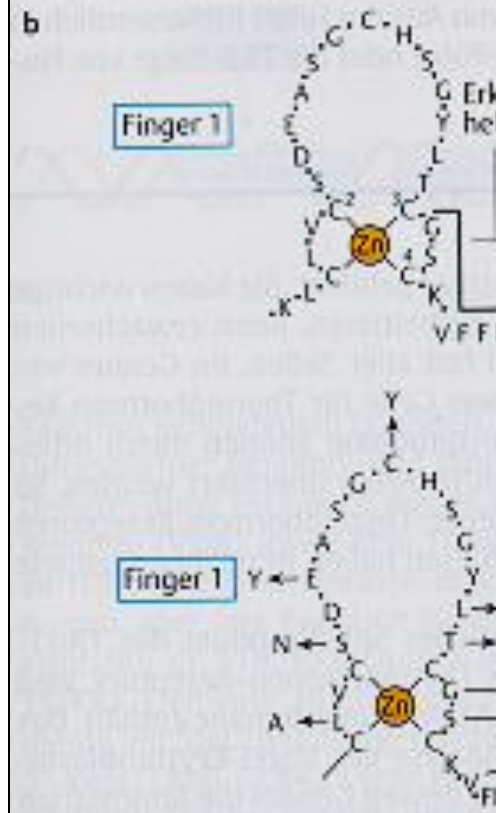
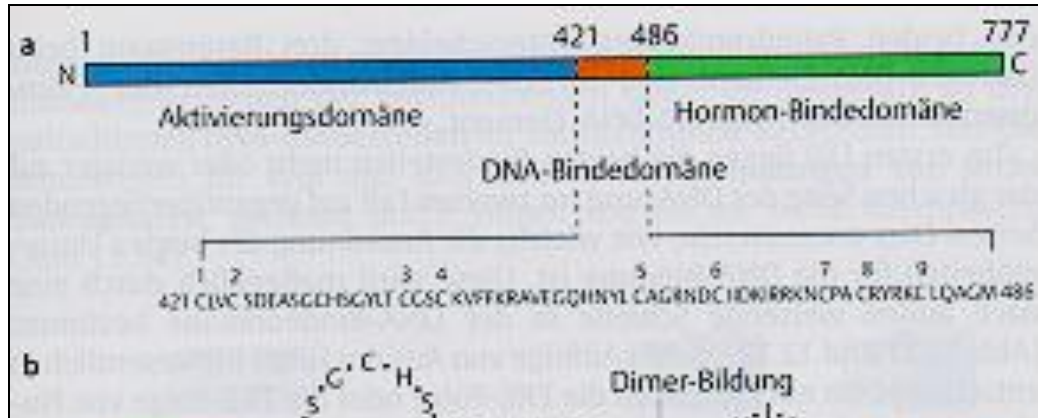
Regulation der Transkription bei Eukaryoten Protein-codierende Gene mit RNAPII

Regulatorproteine - z.B. Steroid-Hormon-DNA-Elemente



Regulation der Transkription bei Eukaryoten

Regulatorproteine -
z.B. Steroid-Hormon-
Rezeptor/DNA-Bindg.

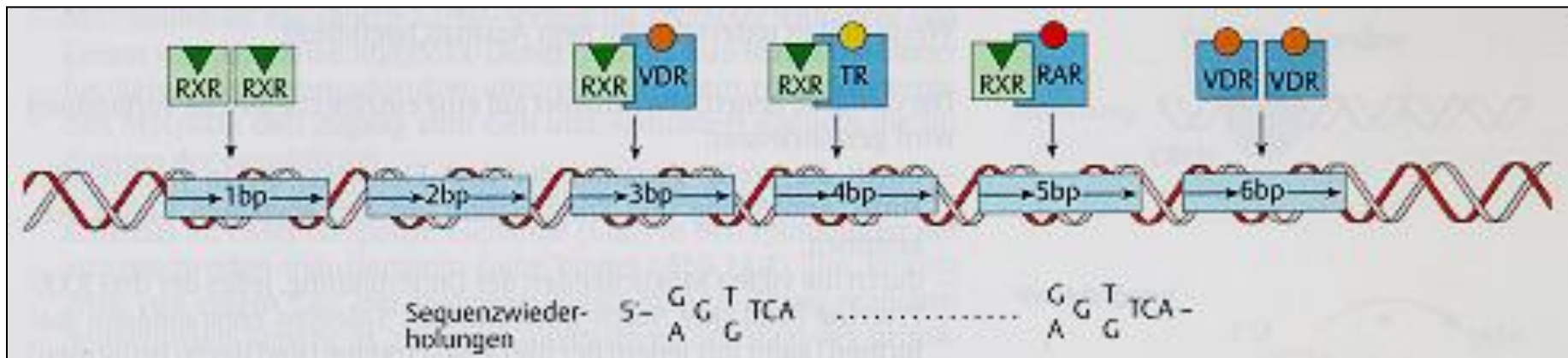


Regulation der Transkription bei Eukaryoten Protein-codierende Gene mit RNAPII

Regulatorproteine - z.B. Steroid-Hormon-ähnliche Rezeptoren

Tab. 12.7 Nukleare Hormon-Rezeptoren: Ein Überblick.

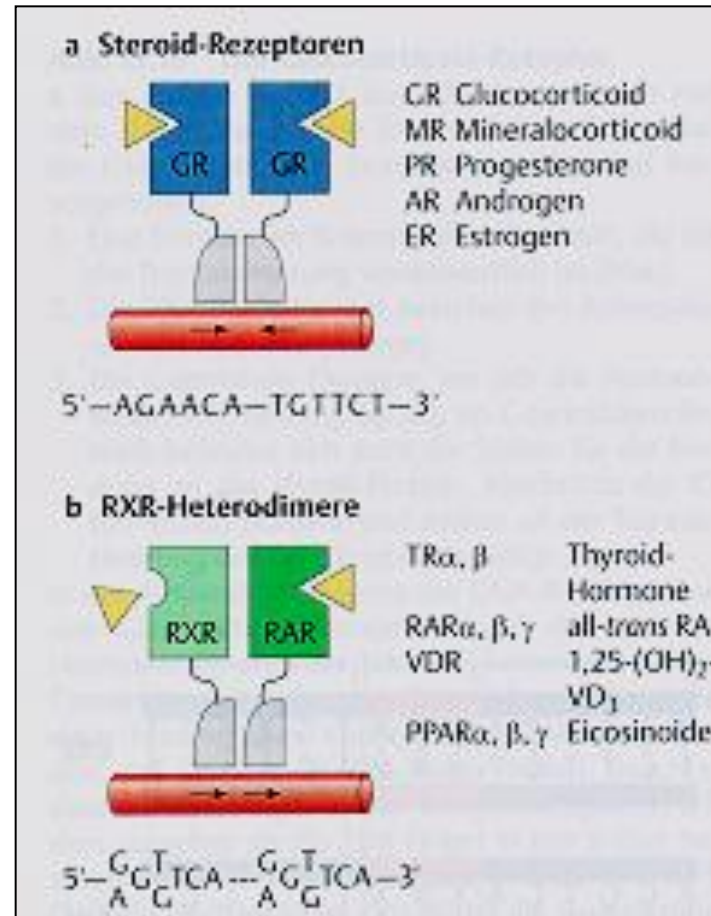
Gruppe	Vorkommen	funktionelle Form	DNA-Bindestelle
Gruppe A Steroidhormon-Rezeptoren (GR, AR, PR, MR, ER)	im Cytoplasma, oft mit Hsp90, nach Bindung des Liganden im Zellkern	Homo-Dimere	gegenläufige, palindrome Sequenzmotive
Gruppe B TR, RAR, VDR, RXR u. a. (mit vielen Isoformen)	oft auch in Abwesenheit des Liganden, an Chromatin im Zellkern gebunden	Hetero-Dimere (meist mit RXR)	direkte Sequenzwiederholungen mit verschiedenen Abständen



Regulation der Transkription bei Eukaryoten

Protein-codierende Gene mit RNAPII

Regulatorproteine - z.B. Vergleich Steroid-Hormon- und ähnliche Rezeptoren

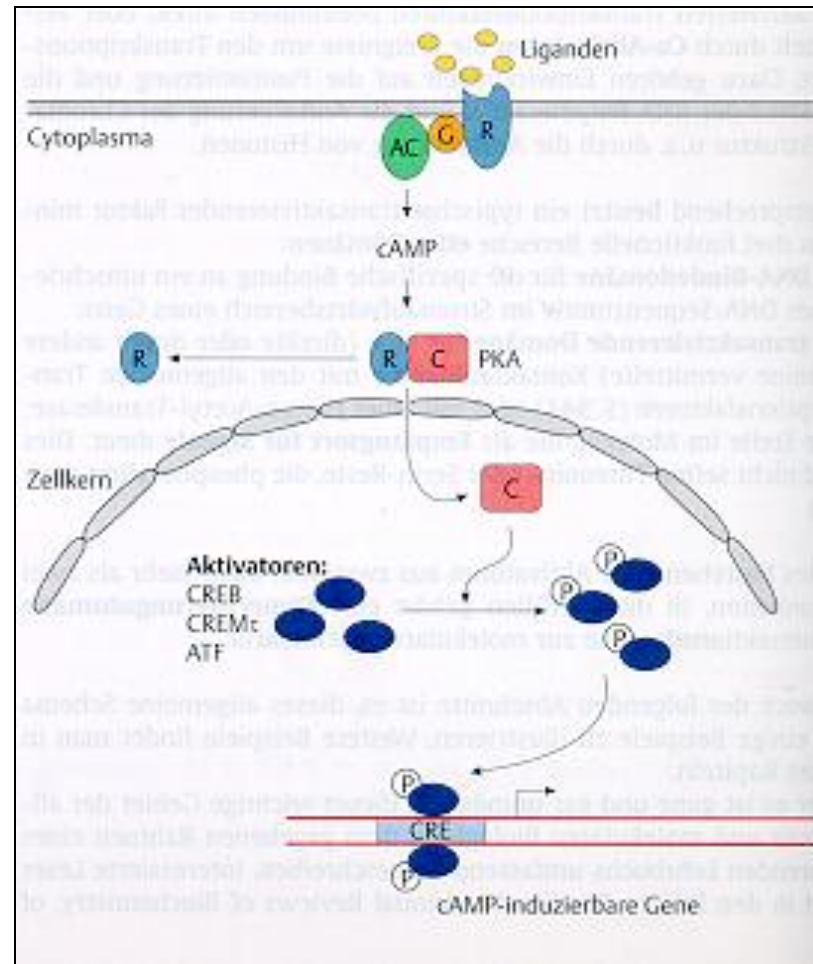


Regulation der Transkription bei Eukaryoten

Protein-kodierende Gene mit RNAPII

cAMP-abhängige Promotoren:
Bindestelle: 5'-TGACGTCA-3'

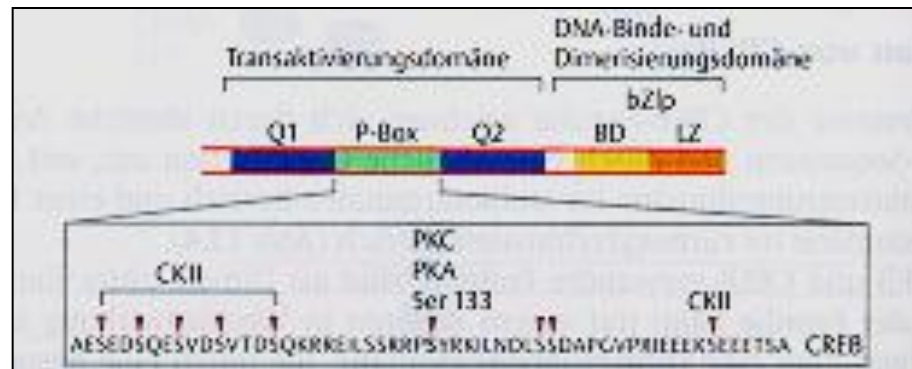
CRE: cAMP-response element
CREB: CRE-Bindeprotein



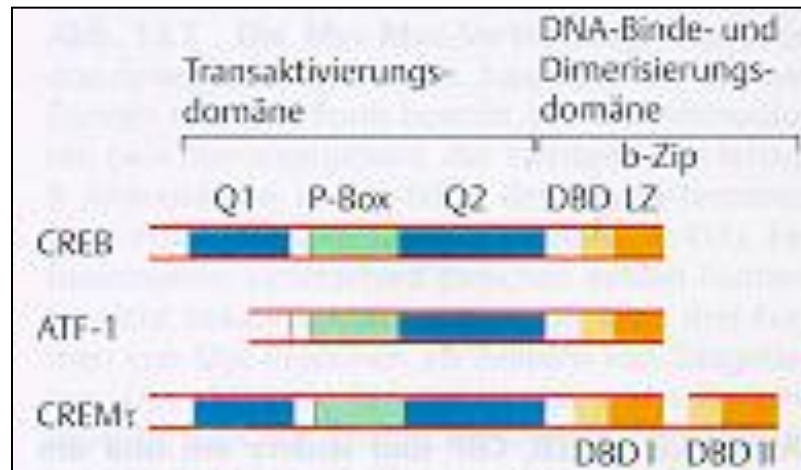
Regulation der Transkription bei Eukaryoten

Protein-kodierende Gene mit RNAPII

CREB wird durch viele Signale aktiviert?
 P-Box nimmt Signale auf und führt zur Konformationsänderung
 Q1 und Q2 interagieren mit TFIIB bzw. TFIID



CREB gehört zu einer Familie verwandter Transkriptionsfaktoren

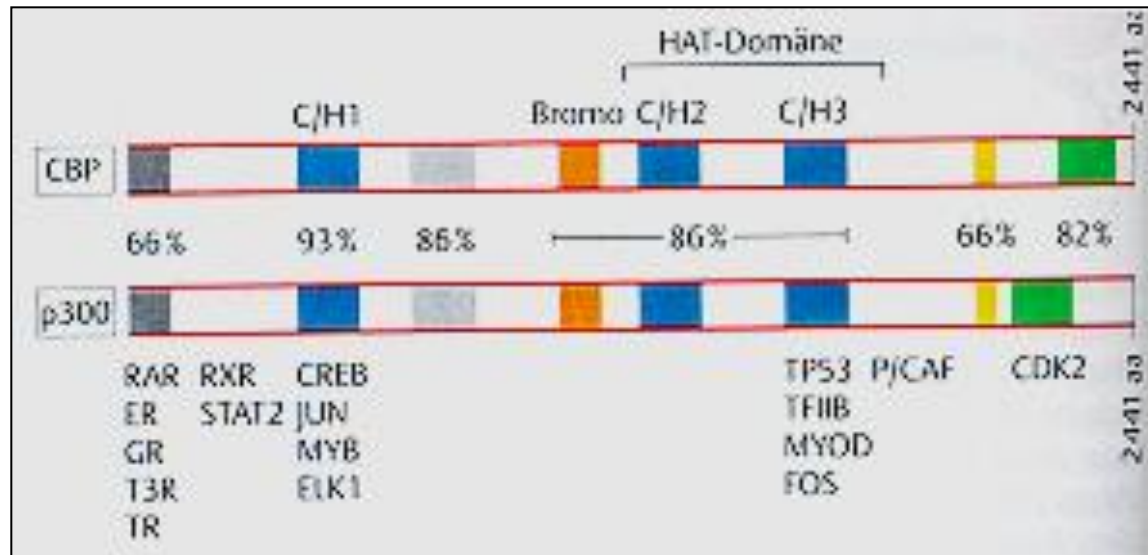


Regulation der Transkription bei Eukaryoten

Protein-kodierende Gene mit RNAPII

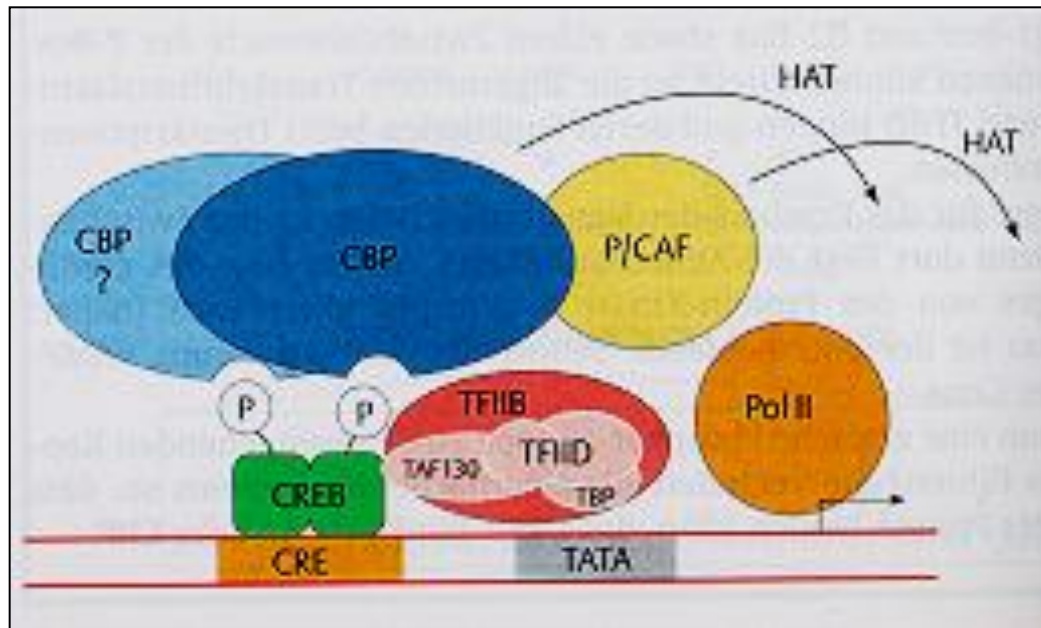
CREB benötigt CBP (CREB-Binde-Protein) oder P300 als
Co-Aktivatorproteine

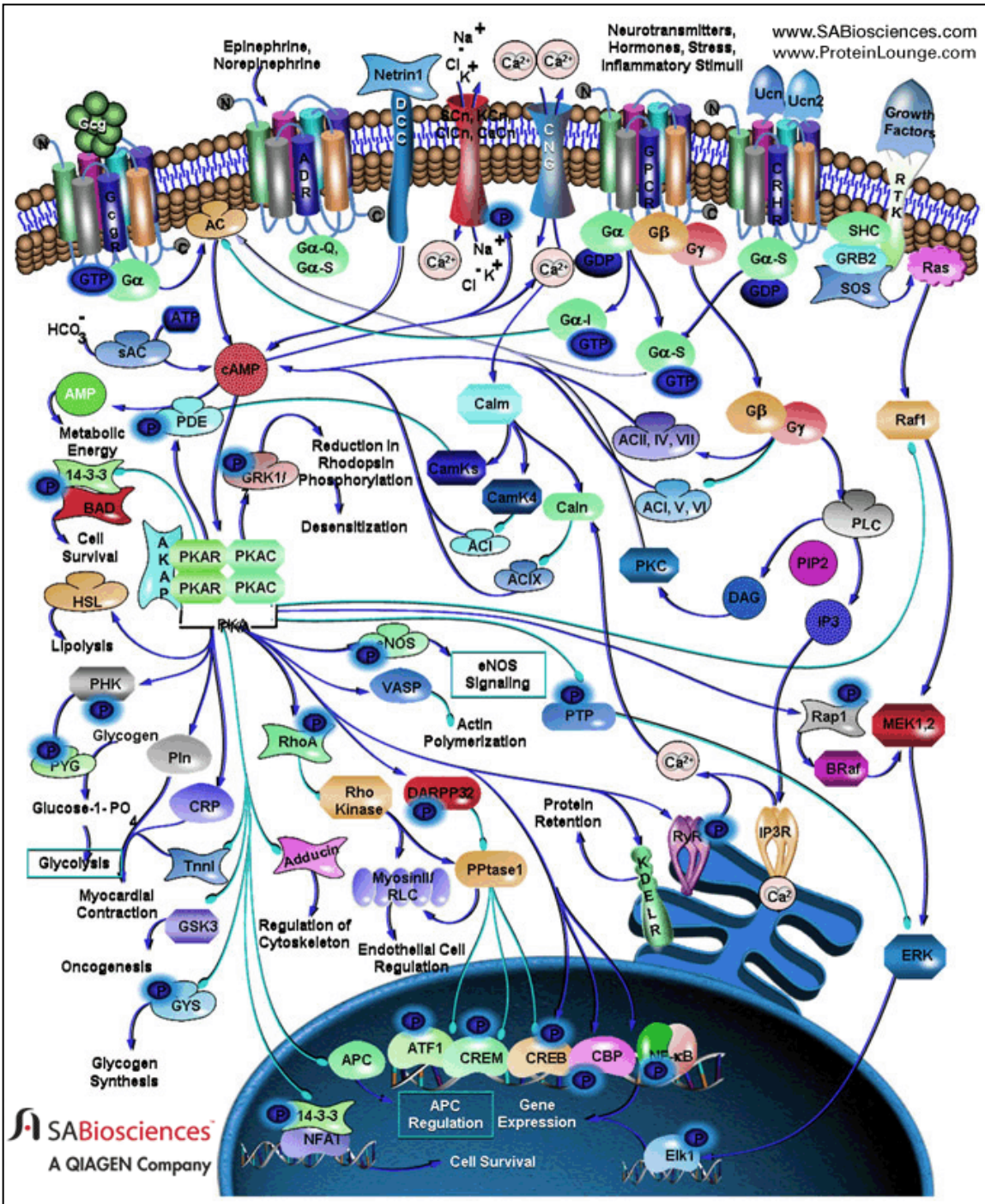
Beide sind essentiell für die Zelle!



Regulation der Transkription bei Eukaryoten Protein-kodierende Gene mit RNAPII

Modell für die Genaktivierung durch den CREB/CBP Komplex
HAT – Histon-Acetyltransferase-Aktivität, Chromatinlockerung
P/CAF – P300/CREB-assoziierter Faktor





Activation of cAMP-Dependent PKA

[[Details](#) | [Top](#)]

cAMP (Cyclic Adenosine 3',5'-monophosphate) is the first identified second messenger, which has a fundamental role in the cellular response to many extracellular stimuli. The cAMP signaling pathway controls a diverse range of cellular processes. Indeed, not only did cAMP provide the paradigm for the second messenger concept, but also provided the paradigm for signaling compartmentalization. The different receptors, chiefly the GPCRs (G-Protein Coupled Receptors), Alpha and Beta-ADRs (Adrenergic Receptors), Growth Factor receptors, CRHR (Corticotropin Releasing Hormone Receptor), GcGR (Glucagon Receptor)

Regulation der Transkription bei Eukaryoten

Protein-kodierende Gene mit RNAPII

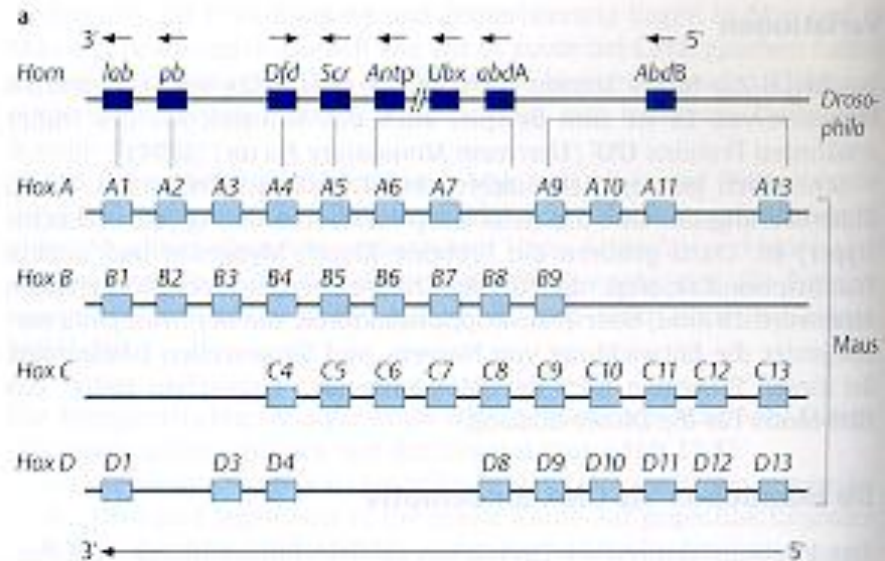
Homöobox-Proteine dienen der Regulation der Embryosegmentierung

Abb. 13.9 Homöobox.

a Die Lage von Hox-Genen im Drosophila- und Mausgenom.

b Die gemeinsame Domäne in einigen Homöoproteinen.

Die Bezeichnung der Proteine ist im Text erläutert. Computer-Analysen über die Wahrscheinlichkeit mit der einzelne Sequenzabschnitte Sekundärstrukturen einnehmen können, weisen auf die mögliche Ausbildung von drei α -Helices hin. Diese Befunde werden durch die Aufklärung der dreidimensionalen Struktur bestätigt. Für die Struktur wichtige gemeinsame Aminosäuren sind blau hinterlegt, mit dunklen Kreisen markierte Aminosäuren nehmen Kontakt zu den DNA-Basen auf, mit weißen Kreisen definierte Aminosäuren zum Phosphodiester-Band [nach 2, 10].



b

```

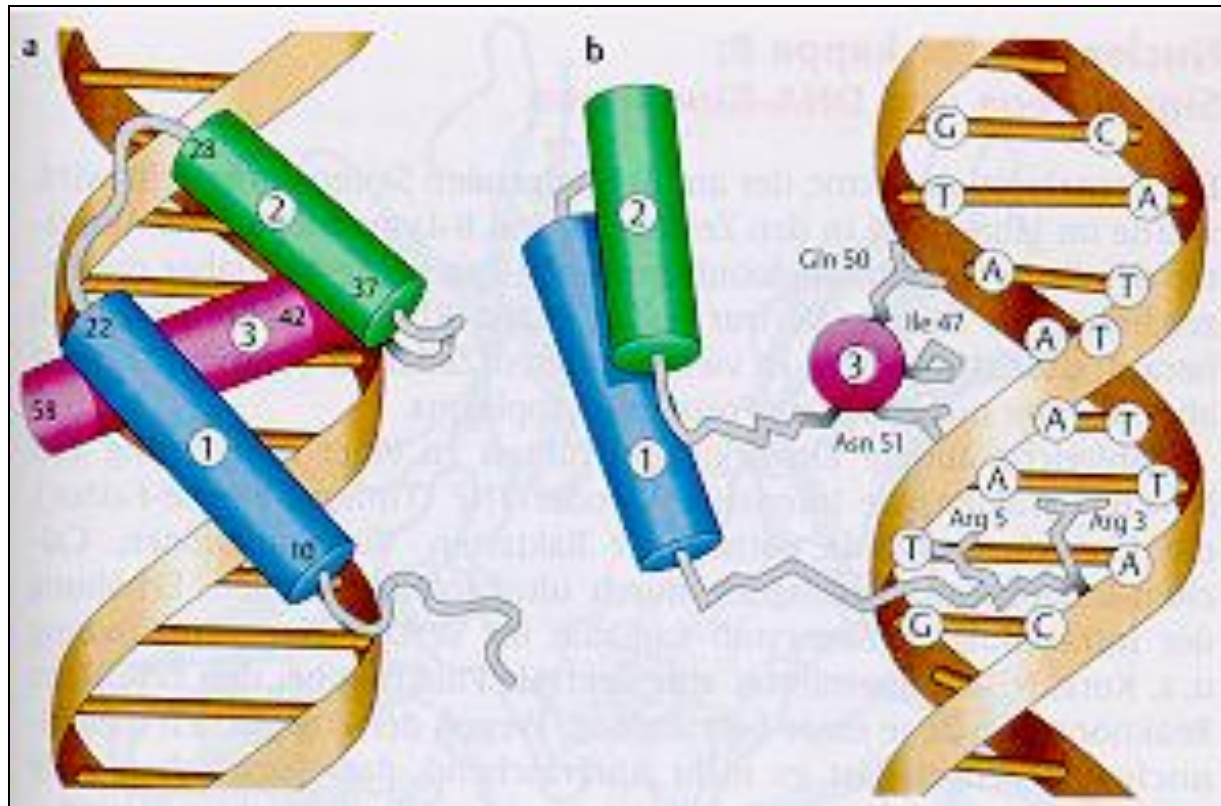
RRRCGRQTYTRYQTLELEKEFHNTNHYLTRRRRIEMAHALCLTERQIKIWFQNRMRMLKKEI  ubx
VRRYRTAFTRDQLGRLEKEFYKENYVSRPRRCELAAQLNLPESTIKVWFQNRMRMKDKRQR    eve
SKRTRQTYTRYQTLELEKEFHFNRYITRRRRIDIANALSLSERQIKIWFQNRMRMKSCKDR    ftz
RKRRERQTYTRYQTLELEKEFHFNRYLTRRRRIEIAHALCLTERQIKIWFQNRMRMKWKKEN    antp
EKRPRTAFESSEQLARLKRFEFNENRYLTERRRQQLSSELGLNEAQIKIWFQNKRAKIKKST    en
    
```

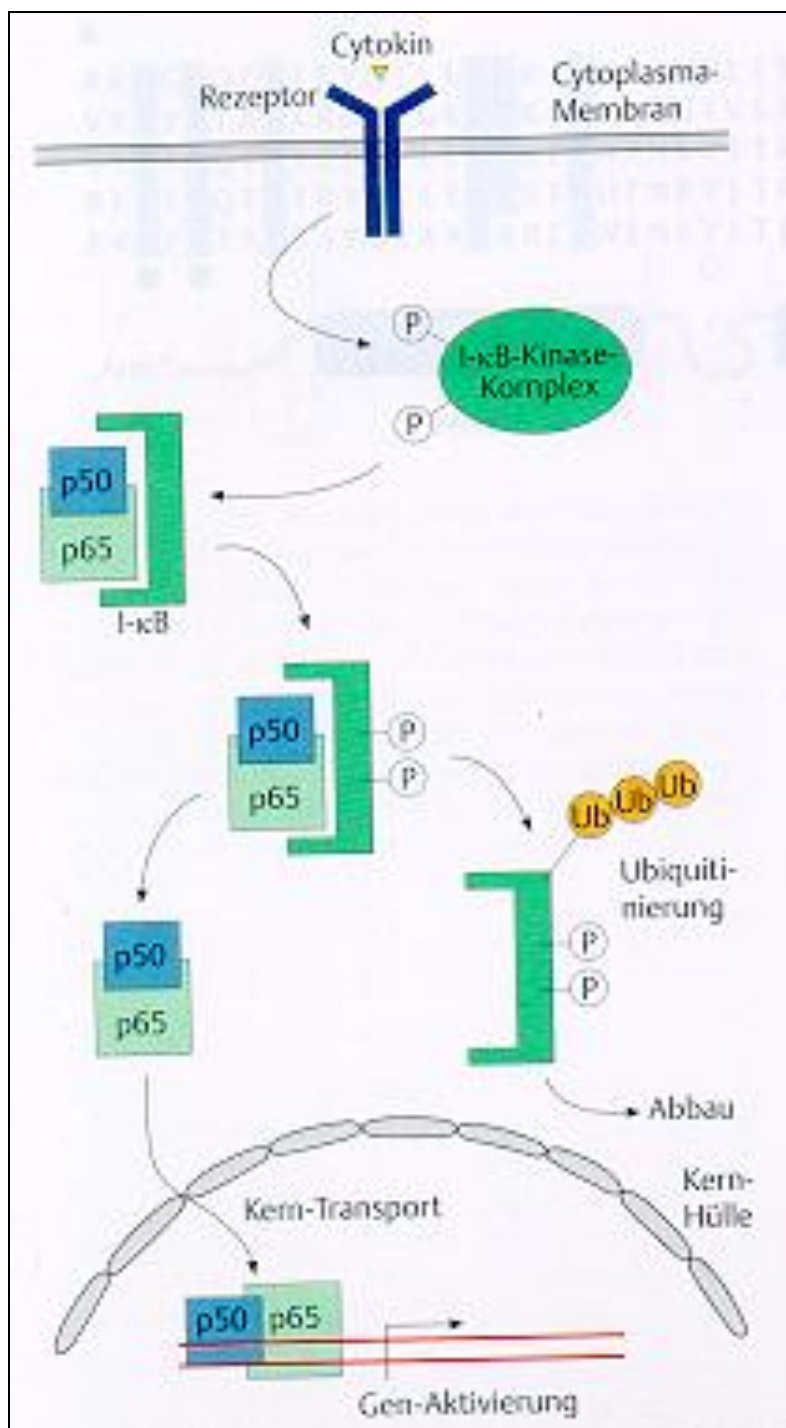


Regulation der Transkription bei Eukaryoten

Protein-kodierende Gene mit RNAPII

Homöobox-Proteine haben eine Helix/Turn/Helix-Domäne zur DNA-Erkennung. Können sowohl aktivierend als auch inhibierend wirken.





Regulation der Transkription bei Eukaryoten

Protein-kodierende Gene mit RNAPII

Kernfaktor-kappaB (NF κ B)
Aktivierungsschema und Wirkung auf die Genexpression

Ein Inhibitor wird inaktiviert.

Bindestelle: 5'-GGGRNNYYCC-3'

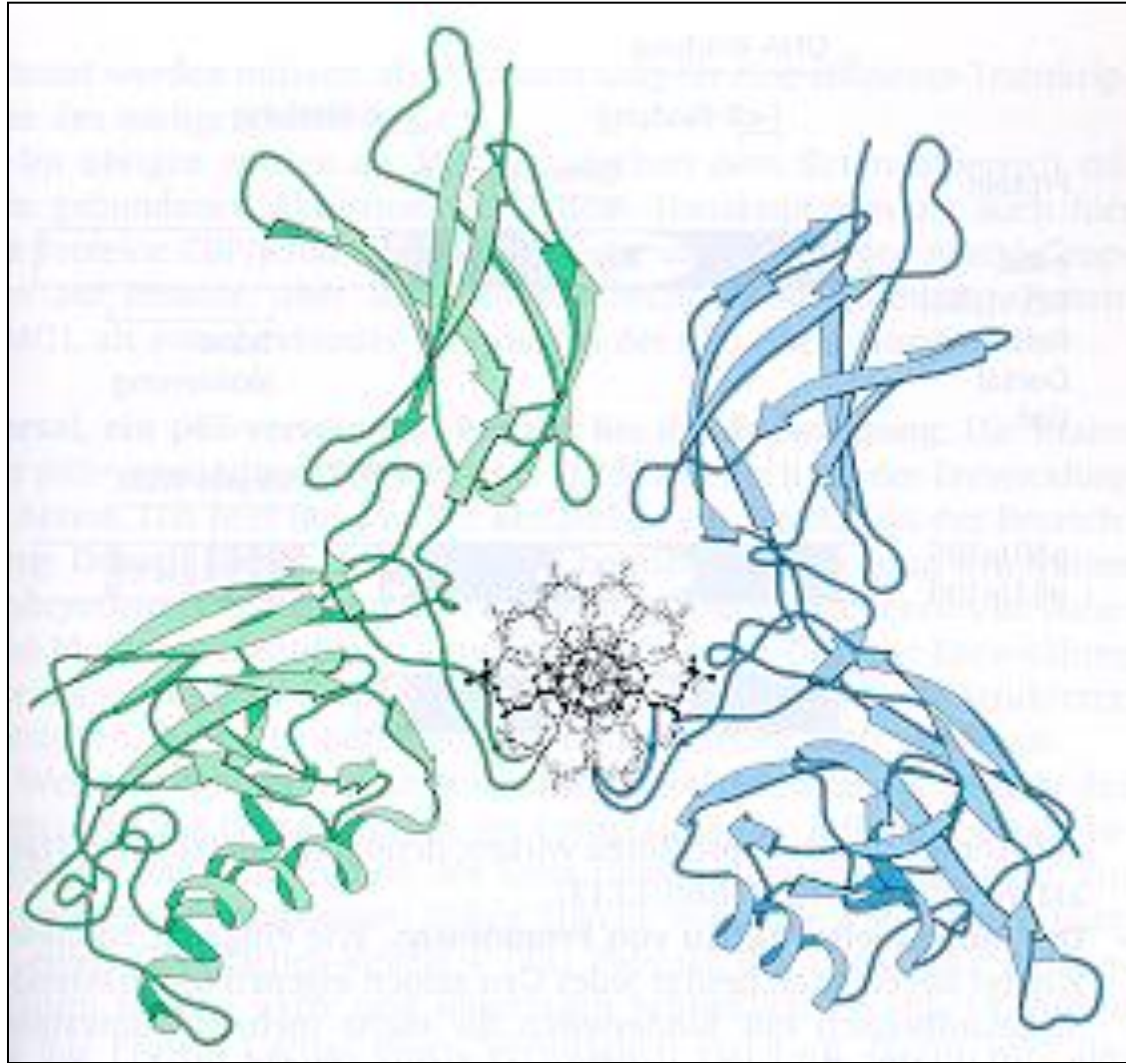


Regulation der Transkription bei Eukaryoten

Protein-kodierende Gene mit RNAPII

Kernfaktor-kappaB (NF- κ B)

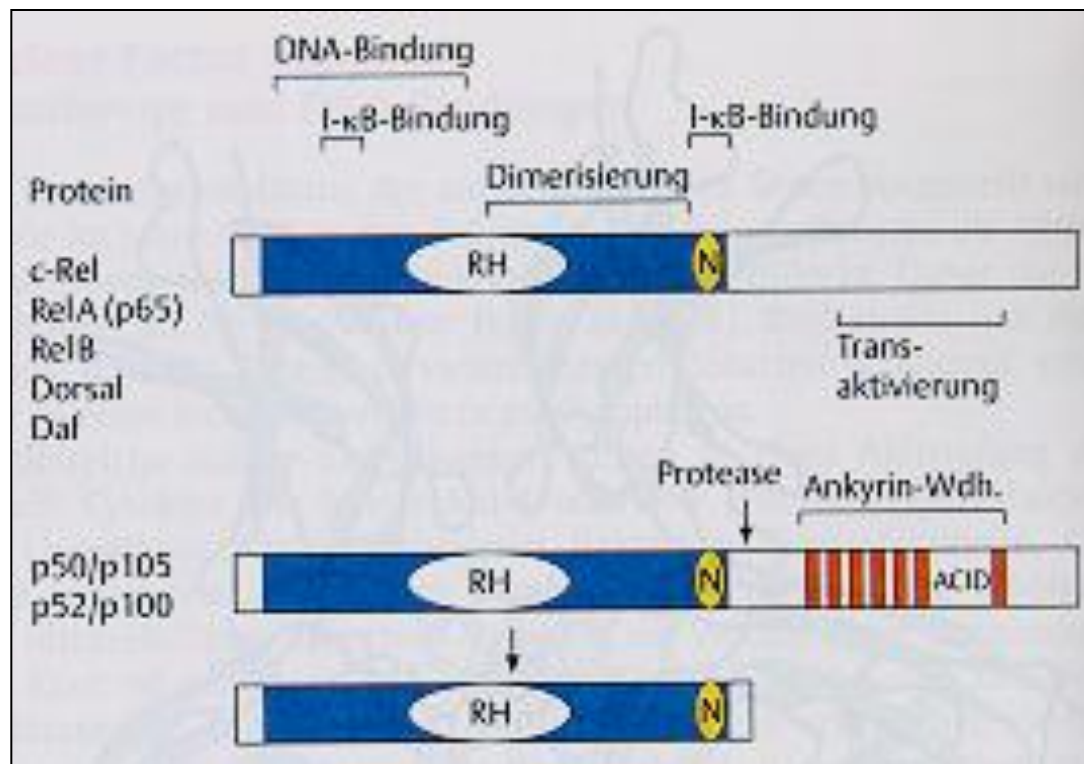
DNA-Bindung nach Dimerisierung über Schleifen im zentralen Teil

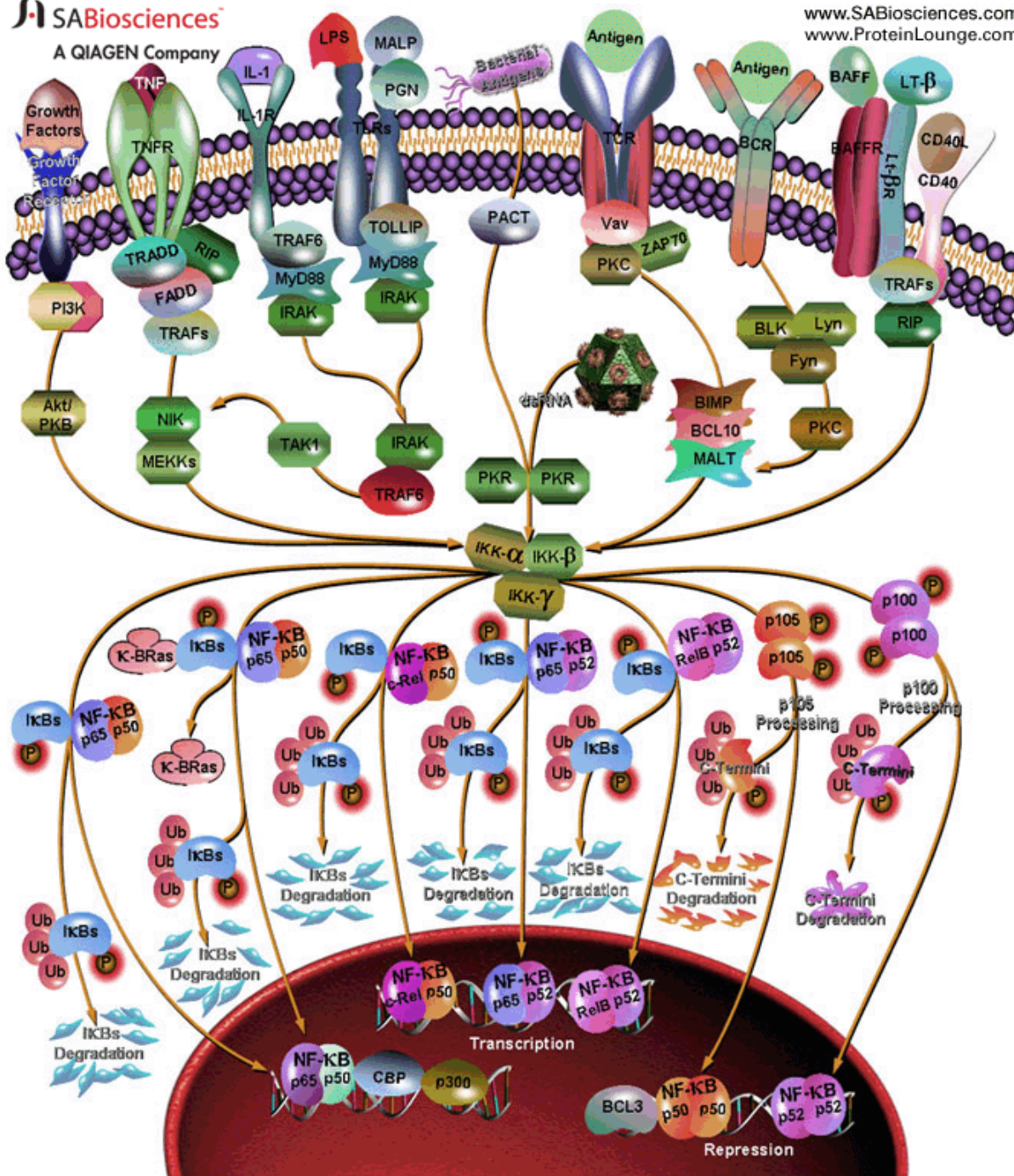


Regulation der Transkription bei Eukaryoten

Protein-kodierende Gene mit RNAPII

NF- κ B gehört zur Familie der Rel-Proteine – RH(Rel-Homolog)-Domäne
2 Klassen, mit und ohne Transaktivierungsdomäne
Homo- und Heterodimere sind in vielen Kombinationen möglich





Regulation der Transkription bei Eukaryoten

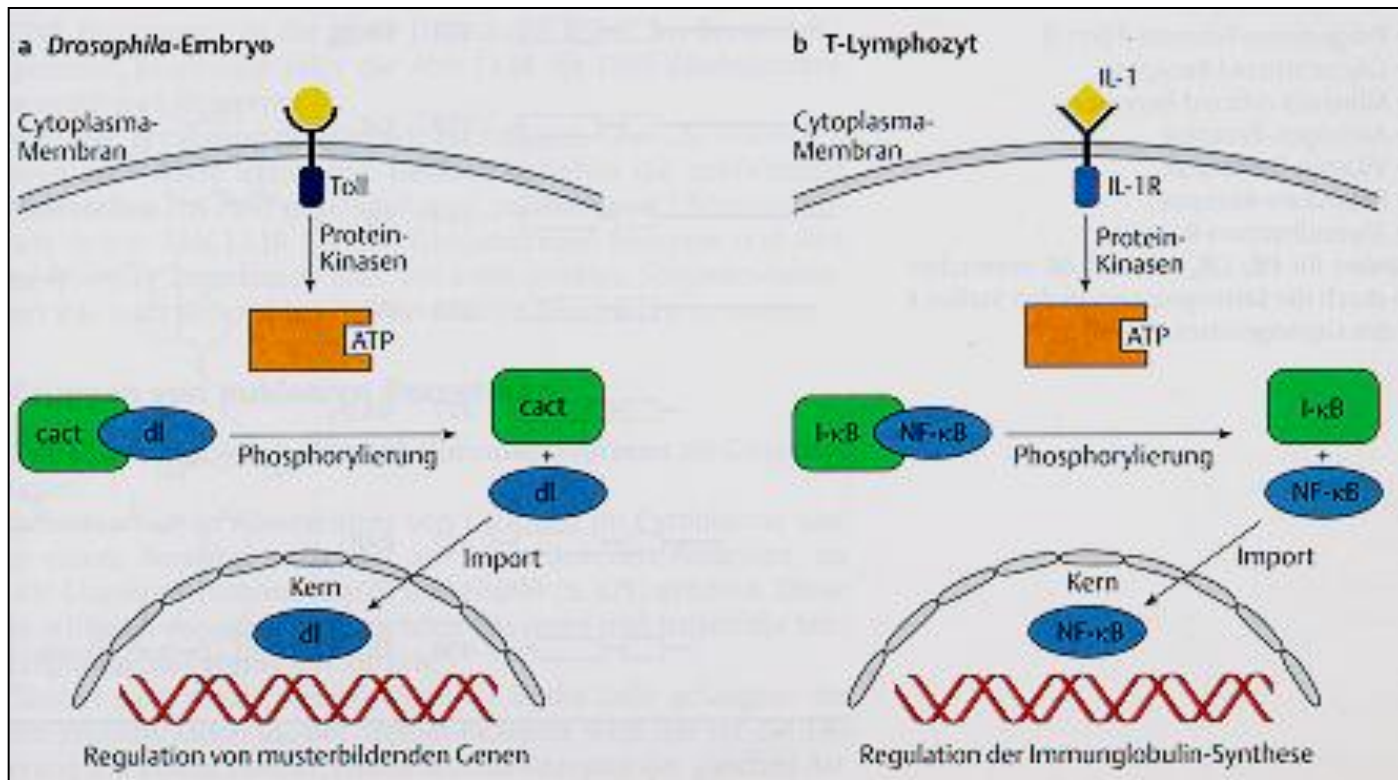
Protein-kodierende Gene mit RNAPII

NF κB - Pathways

Regulation der Transkription bei Eukaryoten

Protein-kodierende Gene mit RNAPII

Struktur und Regulationsprinzip des Humanen NF- κ B ähnelt dem TF Dorsal für die Embryogenese in Drosophila

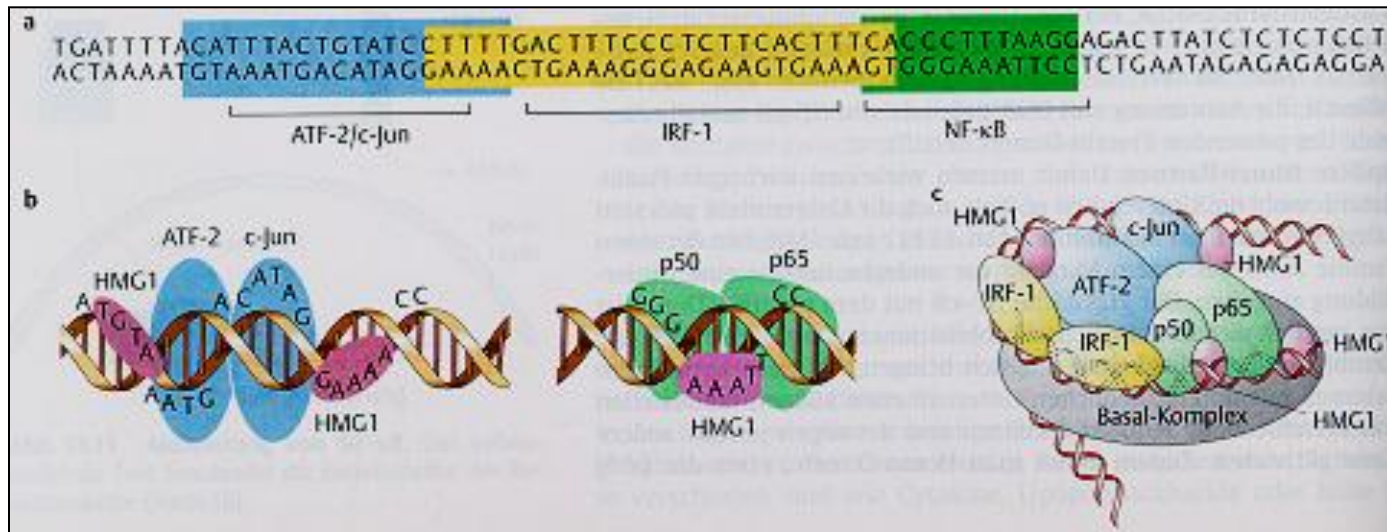


Regulation der Transkription bei Eukaryoten

Protein-kodierende Gene mit RNAPII

NF- κ B wirkt mit anderen Transkriptionsfaktoren zusammen
z.B. am Interferon- β -Gen

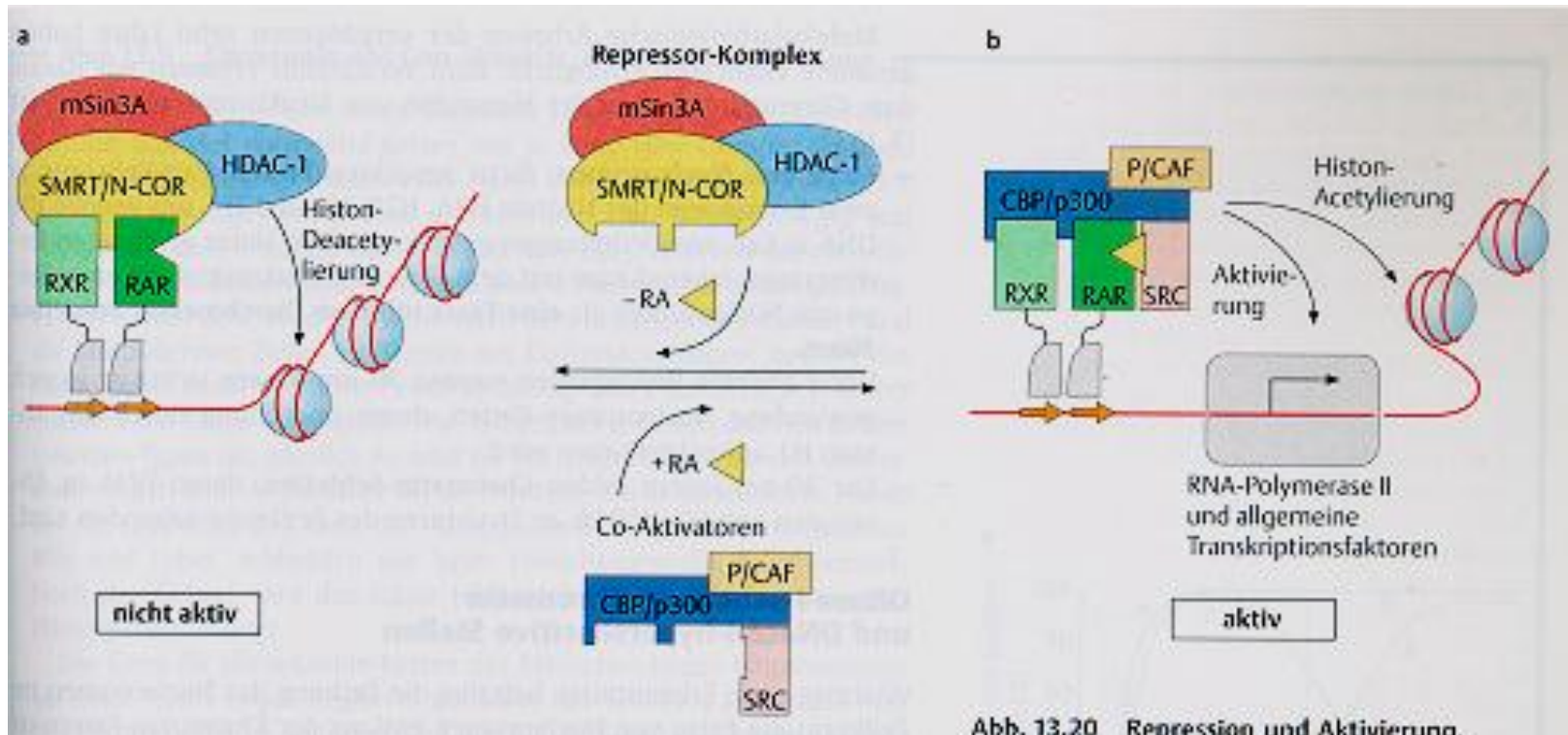
Zusätzlich werden Co-Aktivatorproteine rekrutiert



Regulation der Transkription bei Eukaryoten

Protein-kodierende Gene mit RNAPII

Neben Genaktivierungen existieren auch Beispiele für negative Kontrolle



Regulation der Transkription bei Eukaryoten

Möglichkeiten für Hemmung der Transkription

Dephosphorylierung
Abbau

v.a. Chromatinbeeinflussung

