

Aufbau des menschlichen Genoms

Peter N. Robinson

Institut für medizinische Genetik
Charité Universitätsmedizin Berlin

21. Dezember 2015

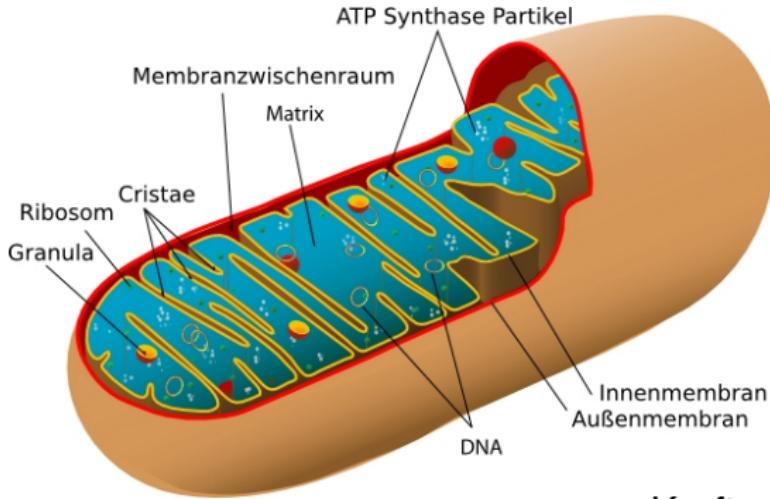
Heute

- Einige Aspekte des menschlichen Genoms:
 - ▶ Kerngenom vs. Mitochondriengenom (S&R Kapitel 9.1)
 - ▶ CpG-Inseln
 - ▶ Repetitive, nichtkodierende DNA (S&R Kapitel 9.5)
 - ▶ Proteinkodierende Gene und Genfamilien (S&R Kapitel 9.3)
 - ▶ Expression proteinkodierender Gene (S&R Kapitel 10.1, 10.2)
- Später: RNA: Spleißen, miRNA und andere RNA-Familien

Outline

- 1 Das Mitochondrion
- 2 CpG-Inseln
- 3 Proteinkodierende Gene und Genfamilien
- 4 Repetitive, nichtkodierende DNA
- 5 Pseudogene
- 6 Genfamilien
- 7 Die Kontrolle der Genexpression

Das Mitochondrion



Wikipedia commons

- Kraftwerk eukaryontischer Zellen
- Besonders wichtig für Zellen, die viel Energie verbrauchen:
Muskel, Nerven, Herzmuskel

Kerngenom und Mitochondriengenom

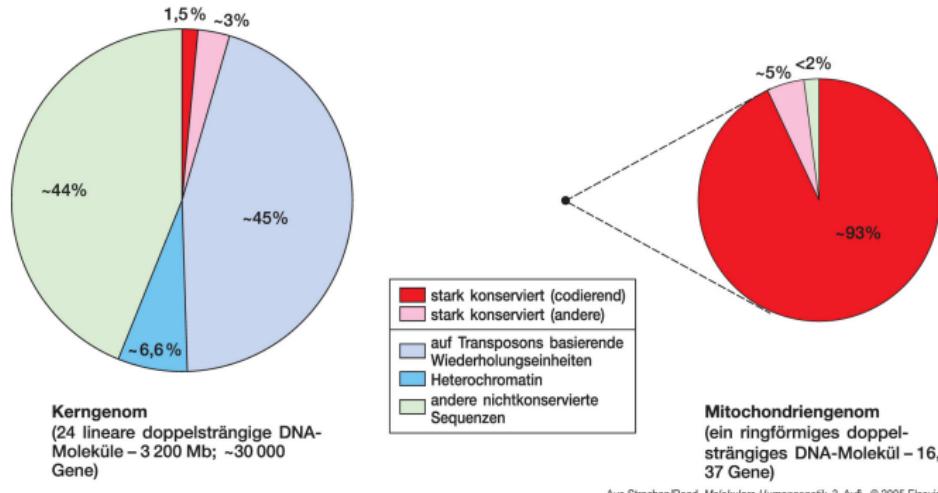
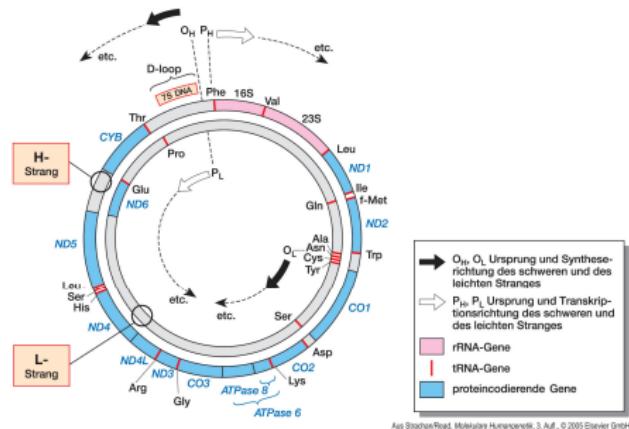


Abb. 9.1 Organisation des menschlichen Genoms. Der Punkt in der Mitte veranschaulicht maßstabsgerecht die relative Größe des mitochondrialen Genoms. Im Übrigen unterscheiden sich die beiden Genome grundlegend in Bezug auf den Umfang der stark konservierten DNA (codierende, regulatorische Sequenzen und so weiter) sowie den Anteil der stark repetitiven nichtcodierenden DNA.

Mitochondriopathien

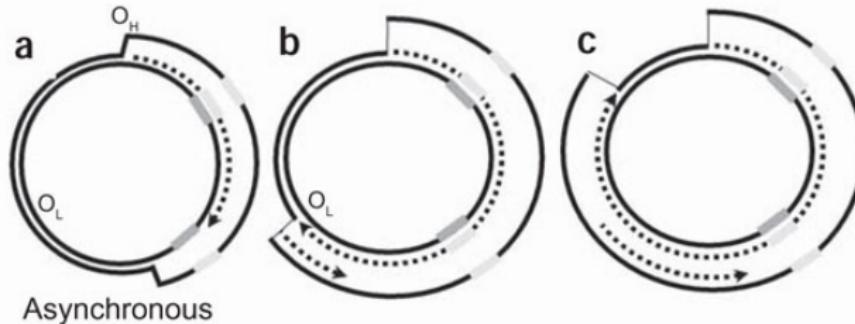
- 37 vom mitochondrialen Genom kodierte Gene: oxidative Phosphorylierung (13), rRNA (2), tRNA (22)
- Weitere vom Kerngenom kodierte Proteine werden aus dem Zytoplasma 'importiert'
- Mitochondriopathien: Symptome vor allem in Organen, die viel Energie verbrauchen: Myopathie, Kardiomyopathie, Taubheit, Retinopathie, Diabetes mellitus, verschiedene ZNS-Symptome wie Epilepsie, Schlaganfall
- ca. 1:10.000 Menschen betroffen.

Das Mitochondriengenom



- 93% der DNA: kodierend
- keine Introns
- 16,6 kb
- “Heavy”(H)-Strang: relativ viel “schwere” Nukleotide (Purine: Adenin, Guanin)
- “Light” (L) Strang: relativ viel “leichte” Nukleotide (Pyrimidine: Thymin, Cytosin)

Replikation des Mitochondriengenoms



- a** DNA Replikation beginnt als "D-Schleife"¹ im Bereich des Ursprungs am H-Strang (O_H), wobei der L-Strang vom H-Strang verdrängt wird
- b** Der L-Strang bleibt solange einzelsträngig bis der Replikationsprozess den Ursprung am L-Strang (O_L) freilegt
- c** Replikation des L-Strangs erfolgt in der entgegengesetzten Richtung
- d** so entstehen zwei neue zirkuläre Mitochondriengenome
- e** Jedes Mitochondrion enthält mehrere Genome, die Anzahl der Genome ist für die Fission der Mitochondrien ein limitierender Faktor.

Krishnan KJ (2008) Nature Genetics 40:275–279

¹displacement loop

Der mitochondriale genetische Code

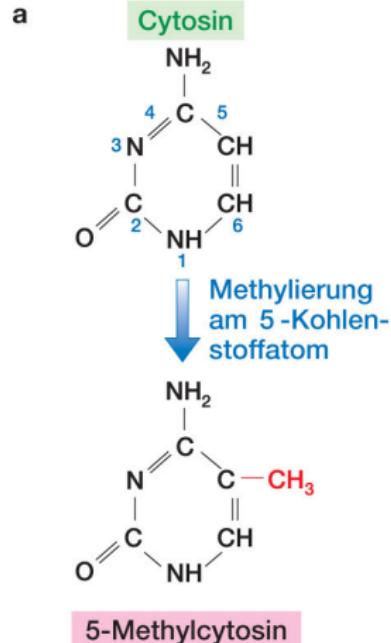
- Etwas anderer Code als im Kerngenom
- Das mitochondriale Genom kodiert alle tRNA-Moleküle für die eigene Proteinsynthese ($n=22$)
- 8 tRNAs: erkennen Familien von vier Codons, die sich an der 3. Base unterscheiden
- 14 tRNAs: erkennen Paare von Codons: XYPu oder XYPy
- $8 \times 4 + 14 \times 2 = 60$
- Die übrigen 4 Codons sind Stopp-Codons

Outline

- 1 Das Mitochondrion
- 2 CpG-Inseln
- 3 Proteinkodierende Gene und Genfamilien
- 4 Repetitive, nichtkodierende DNA
- 5 Pseudogene
- 6 Genfamilien
- 7 Die Kontrolle der Genexpression

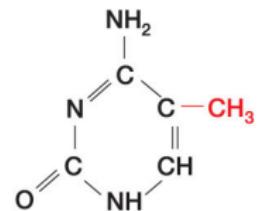
Die fünfte Base: 5-Methylcytosin

- Bei vielen mehrzelligen Tieren wird ein Teil der Cytosinreste methyliert
- DNA-Methyltransferase
- Bei Vertebraten erfolgt die Cytosinmethylierung hauptsächlich am Cytosin von CpG-Dinukleotiden
- Beim Menschen wird ein Anteil von ca. 3% der Cytosinreste methyliert, vor allem in CpG



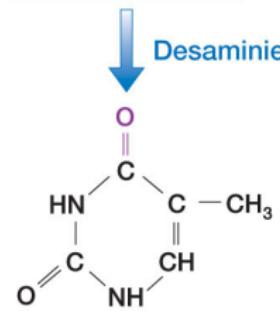
Desaminierung von 5-Methylcytosin

- 5-Methylcytosin ist chemisch instabil
- Desaminierung: $C \Rightarrow T$



5-Methylcytosin

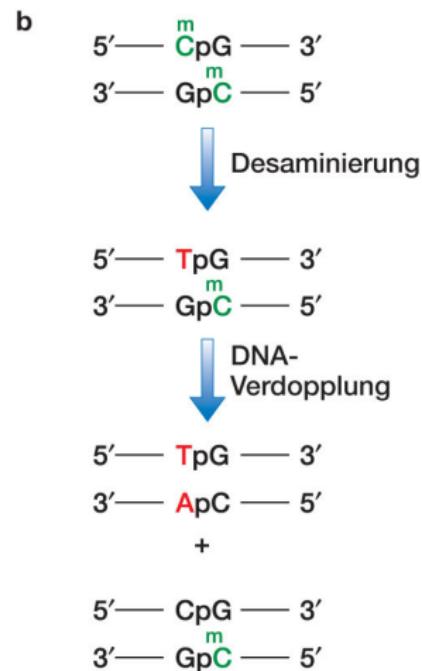
Desaminierung



Thymin

Depletion von CpG in der Evolution

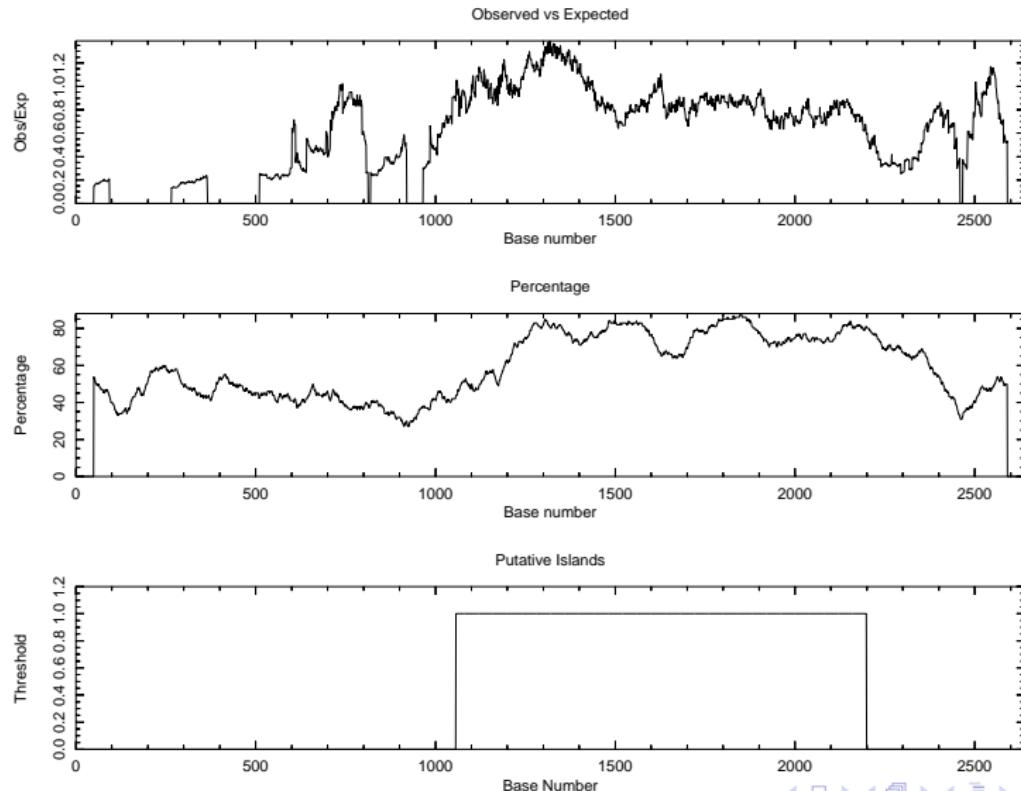
- CpG \Rightarrow TpG (und im komplementären Strang zu CpA)
- Das CpG-Dinukleotid: ca. 20% der auf Grund von p_C und p_G erwarteten Frequenz im Genom



CpG-Insel

- Nichtmethylierte Regionen im Genom, die häufig am 5'-Enden von Hauskeeping-Genen und Entwicklungs-assoziierten Genen gelegen sind
- Der nichtmethylierte Status verlangsamt den Abbau der CpG-Dinukleotide während der Evolution
- Ca. 56% der menschlichen Gene sind mit CpG-Inseln assoziiert.
- CpG-Inseln überlappen häufig mit dem Promoter
- Definition: G+C-Gehalt über 50%, Verhältnis: beobachtete vs. erwartete CpGs von $\geq 0,6$

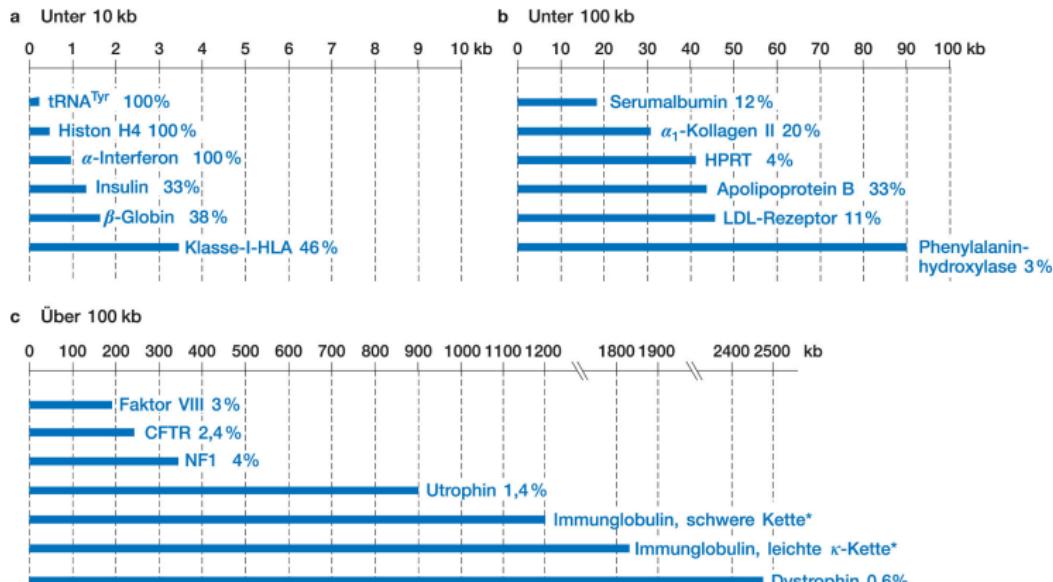
CpG-Insel



Outline

- 1 Das Mitochondrion
- 2 CpG-Inseln
- 3 Proteinkodierende Gene und Genfamilien
- 4 Repetitive, nichtkodierende DNA
- 5 Pseudogene
- 6 Genfamilien
- 7 Die Kontrolle der Genexpression

Exon-Intron-Struktur



Aus Strachan/Read, Molekulare Humangenetik, 3. Aufl., © 2005 Elsevier GmbH

- Wenig Gene ohne Introns
- Durchschnittliche Exonlänge ca. 200 bp
- Intronlänge variiert stark

Das menschliche Genom und seine Statistik (1)

Genomgröße	~ 3 200 Mb
Euchromatin	~ 2 900 – 3 000 Mb
Konstitutives Heterochromatin	> 200 Mb
Stark konservierter Anteil kodierend	> 100 Mb (> 3%) ~ 50 Mb (~ 1,5%)
duplizierte DNA-Segmente	> 150 Mb (> 5%)
Nicht kodierende, repetitive DNA	> 50% des Genoms

Das menschliche Genom und seine Statistik (2)

- Wie viele Gene hat das menschliche Genom?
- Noch nicht endgültig geklärt. Laut

<http://www.ensembl.org> Version GRCh37 /GRCh38

	April 2012	April 2013	Nov 2014
Bekannte proteinkodierende Gene	20.563	20.806	20.364
Pseudogene	15.520	13.413	14.415
Nicht kodierende Gene	11.960	22.476	24.490
Exons	673.870		

- 3. Nov 2015: GRCh38: Gontiglänge: 3.4 Gb, Gesamtlänge (ohne Alt Loci: 3.1 Gb)
- codierende Gene: 20296, nicht kodierende Gene, Pseudogene 25173, Gentranskripte 198.634

Gendichte Regionen & Überlappende Gene

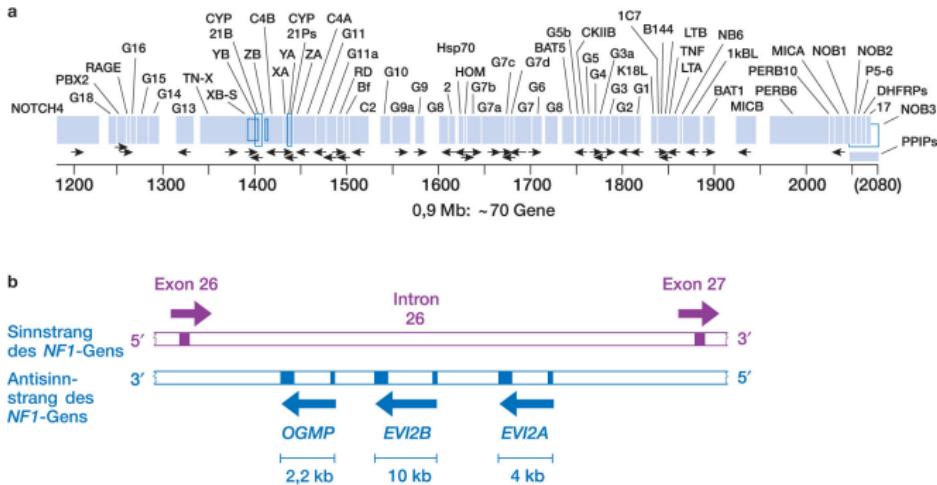


Abb. 9.8 Überlappende Gene und Gene innerhalb von Genen. a) Überlappende Gene. Gene der Klasse-III-Region des HLA-Komplexes sind dicht gepackt und überlappen in einigen Fällen. b) Gene innerhalb von Genen. Das Intron 26 im Gen der Neurofibromatose Typ I (NF1) enthält drei interne Gene mit jeweils zwei Exons. Sie werden von dem Strang transkribiert, der dem Strang gegenüberliegt, von dem das *NF1*-Gen transkribiert wird. Es handelt sich dabei um folgende Gene: *OGMP* (Oligodendrocyten-Myelinglykoprotein); *EVI2A* und *EVI2B* (menschliche Homologe von Genen der Maus, die möglicherweise bei der Leukämieentstehung beteiligt sind und an Integrationsstellen für ecotropische Viren (EVI) liegen).

"Genwüsten"

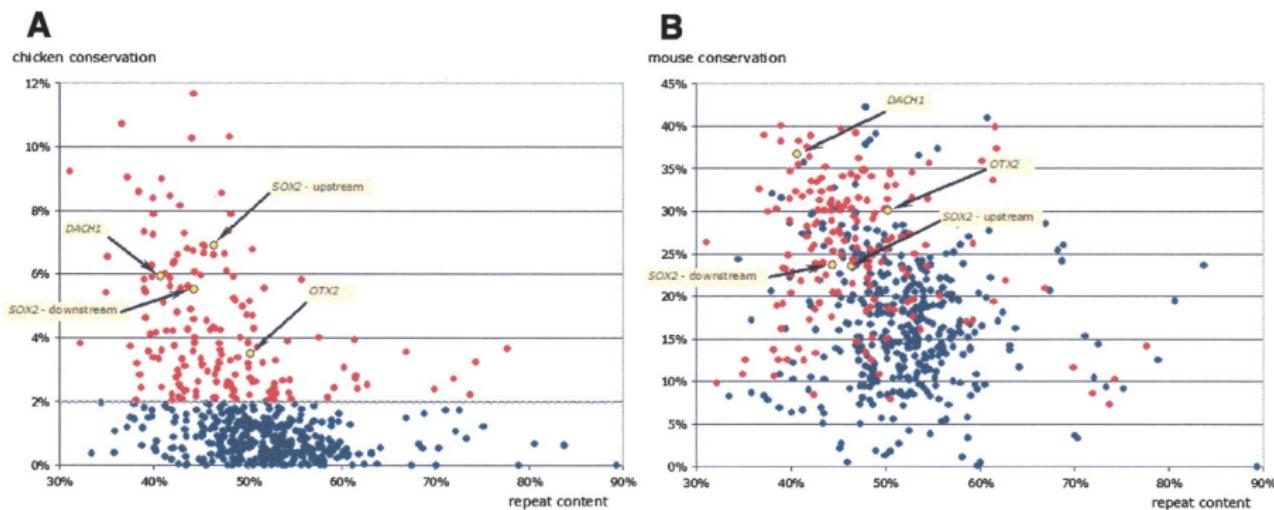
- Beispiel: Genwüsten auf Chromosom 7
- Insgesamt 20 solche Genwüsten mit ca. 20460 kb

Größe	Ort	Enthaltene Gene	Repetitive DNA ²
1850 kb	7q11.22	2 vorhergesagte Gene	> 35%
1740 kb	7q31	3 vorhergesagte Gene; 1 Pseudogen	> 37%
1700 kb	7p12.2	3 vorhergesagte Gene; 1 Pseudogen	> 34%

² LINEs/SINEs

"Genwüsten"

- Einige Genwüsten zeigen eine auffällige Konservierung und scheinen mehrere regulatorische Elemente zu enthalten, die für die benachbarten Gene bedeutsam sind
- Benachbarte Gene oft mit Funktion in der Entwicklung



Outline

- 1 Das Mitochondrion
- 2 CpG-Inseln
- 3 Proteinkodierende Gene und Genfamilien
- 4 Repetitive, nichtkodierende DNA
- 5 Pseudogene
- 6 Genfamilien
- 7 Die Kontrolle der Genexpression

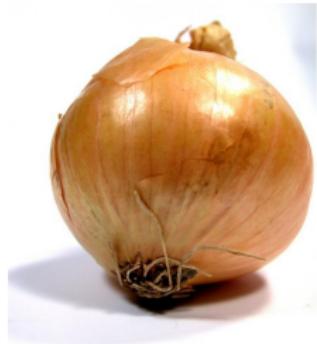
Gibt es Junk DNA?

Onion Test

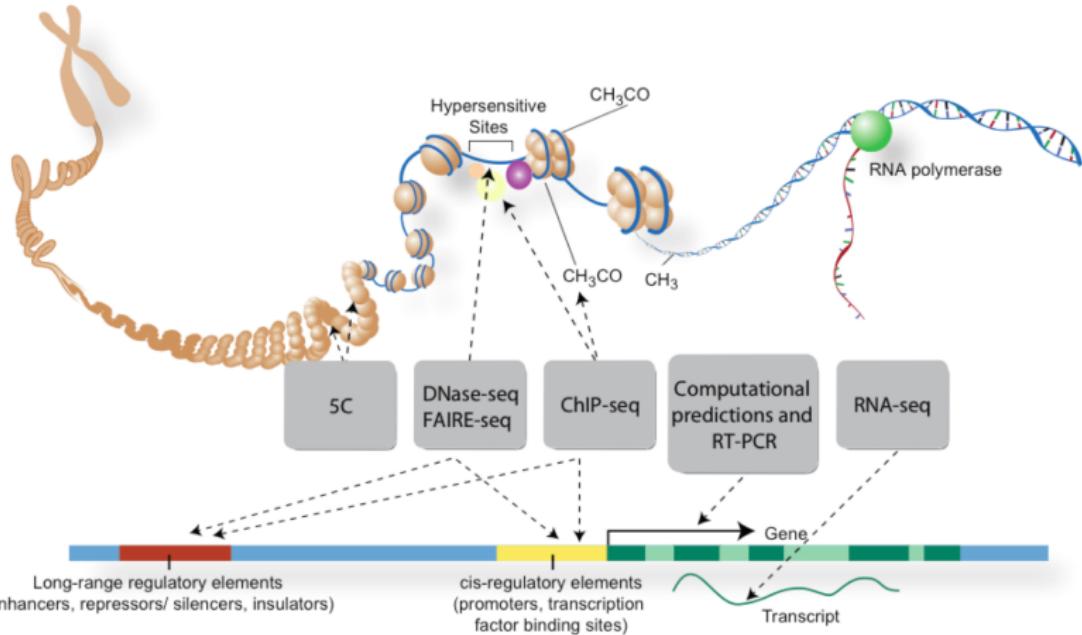
The onion test is a simple reality check for anyone who thinks they have come up with a universal function for non-coding DNA. Whatever your proposed function, ask yourself this question: Can I explain why an onion needs about five times more non-coding DNA for this function than a human?

– T. Ryan Gregory

Zwiebelgenom: ~ 15 Gb



ENCODE: 80%



Auf der anderen Seite kann für bis zu 80% des humanen Genoms eine (biochemische) Funktion gezeigt werden...

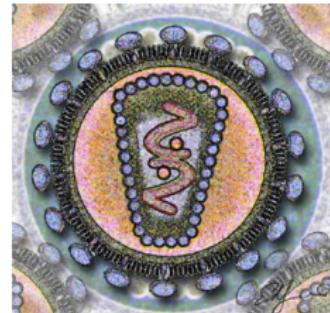
<http://encodeproject.org/ENCODE/>

Transposons

- Aus Transposons abgeleitete Repeats ⇒ ca. 40% des menschlichen Genoms
- "springendes Gen"
- Bewegliche DNA-Sequenzen, die zu verschiedenen Stellen im Genom wandern können
- Aus Retroviren hervorgegangen

Retroviren (1)

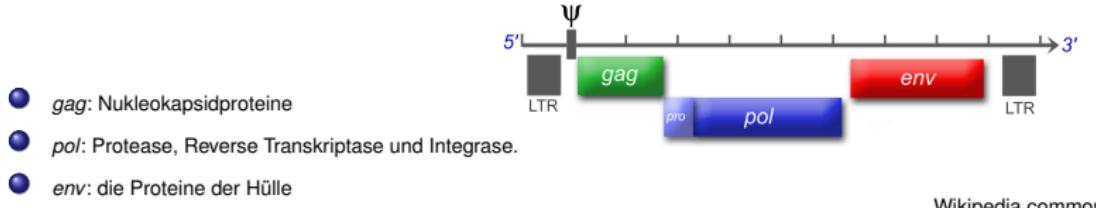
- ssRNA Viren
- Unterschiedliche Retroviren befallen Säugetiere, Vögel, Fische,...
- Beim Menschen HIV und HTLV-I



Wikipedia commons

Retroviren (2)

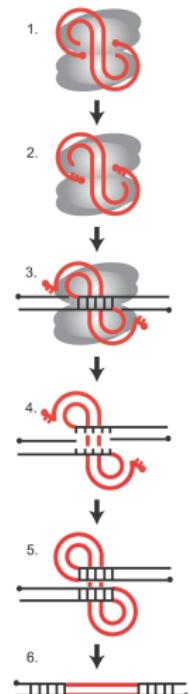
- Einzelsträngiges RNA-Genom von 7–12 kb
- Drei Gene und zwei *Long Terminal Repeats* (LTR)
- Nach Eintritt in die Wirtszelle wird die RNA mittels Reverser Transkriptase in DNA umgeschrieben und mittels Integrase in das Genom der Wirtszelle eingefügt.
- Die Reverse Transkriptase (Virusenzym) ist relativ ungenau (hohe Mutationsrate)



Wikipedia commons

Retroviren (3): Integration ins Wirtsgenom

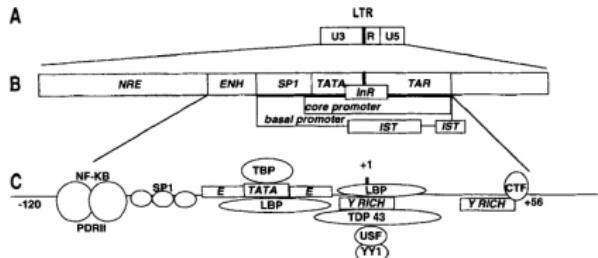
- 1 Präintegrationskomplex (virale DNA, Integrase).
- 2 Die Integrase entfernt zwei Nukleotide von den 3'-Enden der viralen DNA, so dass 5'-Überhänge entstehen.
- 3 Die Integrase schneidet die Wirts-DNA an einer zufälligen Stelle
- 4 Die Paarung der Wirts-DNA wird aufgelöst.
- 5 DNA-Reparaturenzyme, Ligasen
- 6 Virusgenom nun vollständig ins Wirtsgenom integriert



Retroviren (4): LTR

- Long Terminal Repeat
- Integration ins Wirtsgenom (zusammen mit Integrase)
- Promoter/Enhancer-Sequenzen: Bringt Transkriptionsmaschinerie der Wirtszelle dazu, die zwischen den LTRs gelegenen viralen Gene zu transkribieren
- Auch TATA-Box, und Bindungssequenzen für Transkriptionsfaktoren der Wirtszelle
- Expression durch RNA pol II usw. der Wirtszelle ...

Kingsman and Kingsman (*Eur. J. Biochem.* 240)



Kingsman SM, Kingsman AJ (1996)

Eur. J. Biochem. **240**:491–507.

Retrotransposons

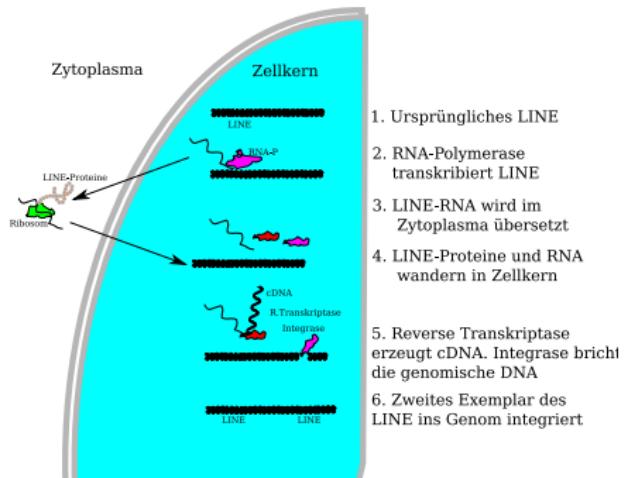
- Transponieren ("Springen") mittels Reverser Transkriptase
- Kopiertransposition: Eine Kopie wird hergestellt, welche sich an anderer Stelle im Genom integriert
- Drei Transposonklassen der Säuger:
 - ▶ LINEs
 - ▶ SINEs
 - ▶ Retrovirusähnliche Elemente mit LTR-Sequenzen

LINEs

- Long interspersed nuclear elements ("Lange, eingestreute Kernelemente")
- Autonom transponierbare Elemente, d.h., LINEs kodieren alle für die Retrotransposition notwendigen Produkte, etwa Reverse Transkriptase
- Drei Familien, LINE-1, LINE-2, LINE-3, die zusammen etwa 20% (!) des Genoms ausmachen
- LINE-1: Größte Familie (17% des Genoms), das einzige LINE, bei dem noch aktive Transpositionen stattfinden

LINE: Lebenszyklus

- Vollständiges LINE: 6,1 kb
- Kodiert zwei Proteine:
RNA-bindendes Protein und
Integrase/Reverse-
Transkriptase
(RT)
- Bei der Integration setzt die
RT nicht immer bis zum
5'-Ende fort, sodass viele
eingefügte LINEs
verkürzt/funktionslos sind

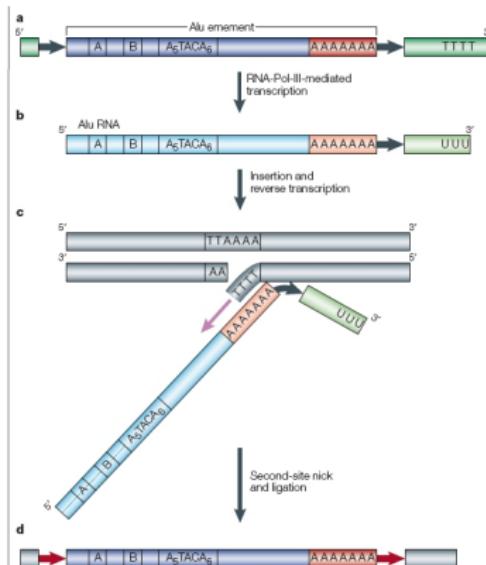


SINE-Sequenzen

- Short interspersed nuclear elements
- 100–400 bp lang
- Wichtigstes Familienmitglied: *Alu*-Sequenzen (häufigste Sequenz des menschlichen Genoms, etwa alle 3 kb)
- Codieren keine Proteine, können sich nicht autonom vermehren

Alu-Lebenszyklus

- a) ~ 300 bp mit 3' oligo(dA) Schwanz, flankiert von kurzen direkten repeats (schwarze Pfeile). A und B: RNA-Polymerase III Promotoren
- b) Retrotransposition durch RNA-P III über das Ende des Alu-Elements hinaus (bis nächstes Stoppsignal, TTTT)
- c) Insertion
- d) Neues Alu-Element



Batzer MA(2002) Nature Genetics Reviews 3:370–380

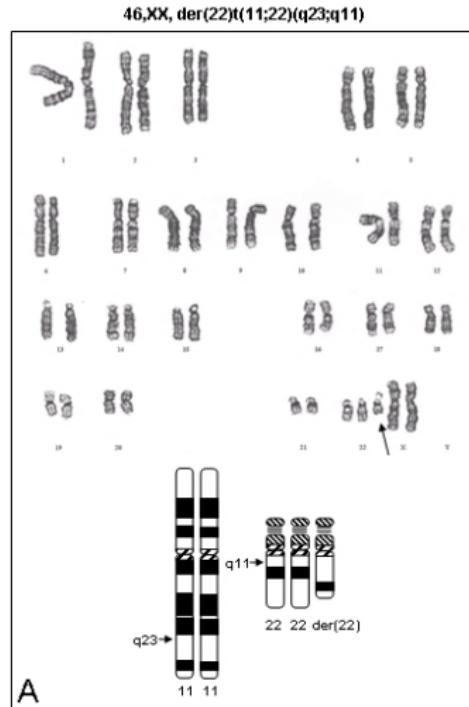
*) RNA-P III katalysiert die Bildung von tRNA, 7SL-RNA und 5S rRNA. Die 7SL-RNA ist für den intrazellulären Transport von Proteinen zuständig. Alu-Elemente sind aus einem 7SL-RNA-Gen hervorgegangen

Mit Retroelementen assoziierte Krankheiten

- Die Insertion einer neuen Kopie eines Retroelements kann z.B. zur Unterbrechung der protein-kodierenden Sequenz eines Gens führen.
- Zum Beispiel gibt es Berichte über die Entstehung einer Hämophilie A durch Insertion eines LINEs in ein Exon des Faktor-VIII-Gens
- Jedoch eher selten verglichen mit Punktmutationen

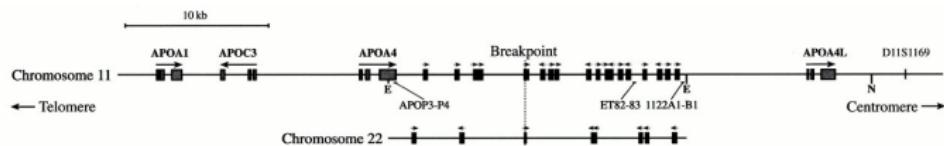
Alu-Elemente und Translokationen

- Beispiel: t (11;22) (q23;q11) ist eine relativ häufig beobachtete balanzierte Translokation
- Nachkommen von Trägern dieser balancierten Translokation können auf Grund einer 3:1 meiotischen Nondisjunction ein der(22)-Syndrom haben, d.h., sie haben ein zusätzliches Chromosom 22pter-22q11::11q23-11qter
- 47,XX,+der(22)t (11;22) (q23;q11) bzw.
47,XY,+der(22)t (11;22) (q23;q11)
- Häufige Symptome: Geistige Retardierung, Fehlbildungen der äußeren Ohren, Gaumenspalte, Herzdefekte



t(11;22)

- Die Bruchpunkte für die t(11;22) Translokation liegen in spezifischen Alu-Elementen auf Chromosom 11 und 22[†]
- Ursache der Translokation: Alu-Alu-Rekombination

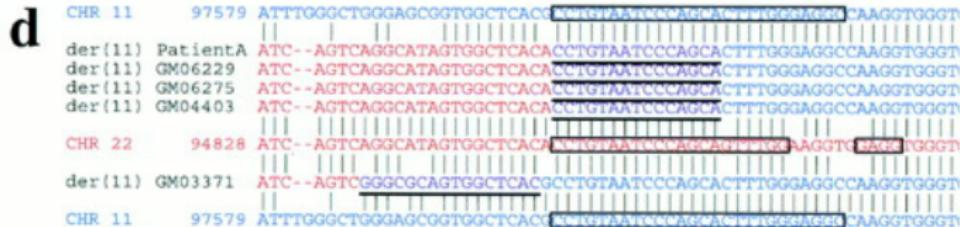


Schwarze Kästchen: Alu-Elemente

[†] Hill AS et al. (2000) The most frequent constitutional translocation in humans, the t(11;22)(q23;q11) is due to a highly specific alu-mediated recombination. Hum Mol Genet.9:1525-32.

t(11;22)

- Beide Alu-Elemente dieser Translokation enthalten eine Kern-Alusequenz
(5' –CCTGTAATCCCAGCACTTGGGAGGC–3')
- Translokationsentstehung bedingt durch die Sequenzhomologie der Alu-Elemente



Nicht nur junk?

- Homologe Rekombination zwischen LINEs bzw. Alu-Sequenzen hat durch die Bildung von großen DNA-Umlagerungen wesentlich zur Evolution des menschlichen Genoms beigetragen.
- Retroelemente haben auch eine Rolle bei Genduplikation gespielt und somit die Bildung von Genfamilien begünstigt
- Regulatorische Sequenzen von Retroelementen sind im Verlauf der Evolution auch für die Funktionen "normaler" Gene rekrutiert worden
- Bei vielen Spezies werden SINEs unter Stressbedingungen vermehrt transkribiert. Die Transkripte binden an die Proteinkinase PKR und blockieren diese. Da die PKR normalerweise die Proteinsynthese hemmt, stimulieren die SINEs somit die Proteintranslation
- Da es Abertausende von SINEs gibt, kann somit eine sehr schnelle Regulation erreicht werden.

Outline

- 1 Das Mitochondrion
- 2 CpG-Inseln
- 3 Proteinkodierende Gene und Genfamilien
- 4 Repetitive, nichtkodierende DNA
- 5 Pseudogene
- 6 Genfamilien
- 7 Die Kontrolle der Genexpression

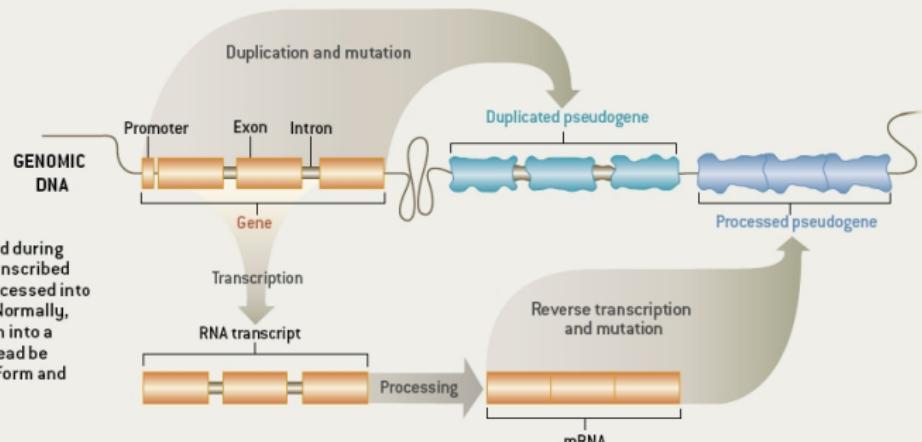
Pseudogene

- Schadhafte Kopien von Genen
- Verkürzte oder mutierte Fragmente
- Ca. 21.000 proteinkodierende Gene
- ca. 11.000 nichtprozessierte Pseudogene
- ca. 8.000 prozessierte Pseudogene

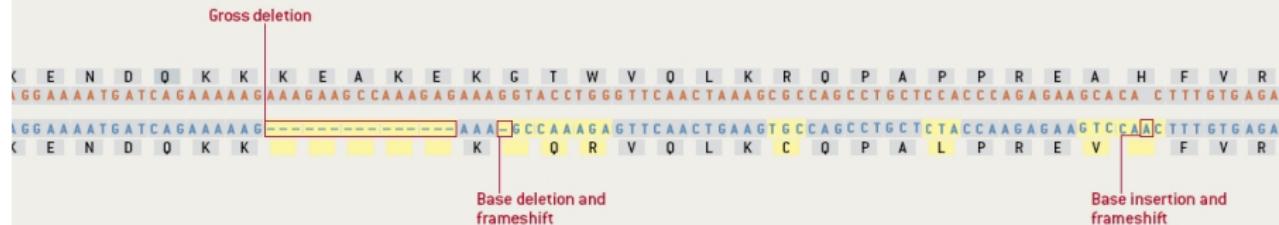
Pseudogene (2)

FLAWED COPIES

A "duplicated" pseudogene arises when a cell is replicating its own DNA and inserts an extra copy of a gene into the genome in a new location.

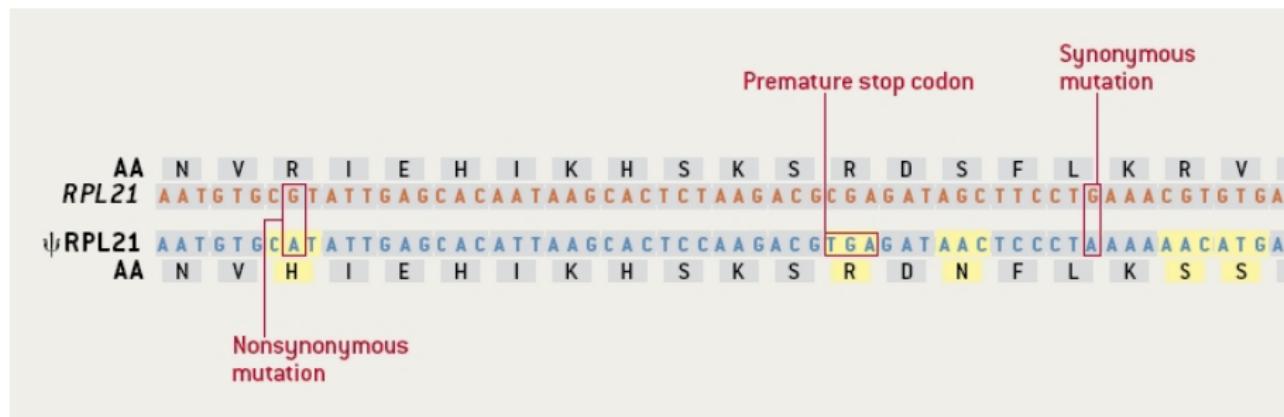


A "processed" pseudogene is formed during gene expression, when a gene is transcribed into RNA, then that transcript is processed into a shorter messenger RNA (mRNA). Normally, the mRNA is destined for translation into a protein—but sometimes it can instead be reverse-transcribed back into DNA form and inserted in the genome.



Nichtprozessierte Pseudogene

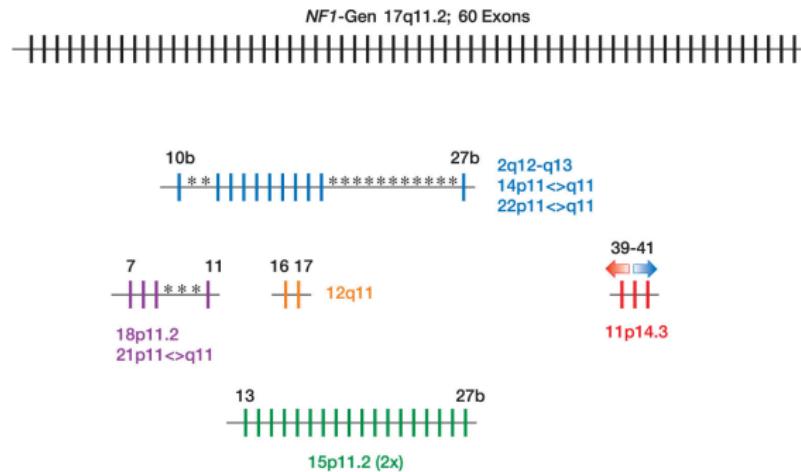
- Duplikation eines Gens mit Exons, Introns, Promoter
- Auf Grund von falschen Stopcodons in Exonsequenzen leicht zu erkennen



Beispiel: Humanes *RPL21*-Gen und eines seiner Pseudogene
Ψ*RPL21*

NF1-Pseudogene

- NF1-Gen: 17q11.2
- 11 nichtprozessierte Pseudogene bzw. Kopien von Genfragmenten auf 7 verschiedenen Chromosomen

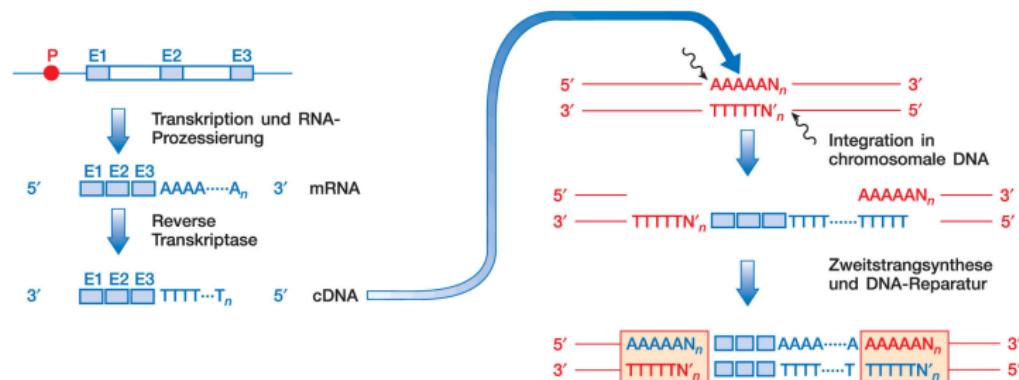


Prozessierte Pseudogene

- Schadhafte Kopien von Genen, welche die Exonsequenzen eines funktionellen Gens enthalten sowie am Ende eine Oligo(dA)-Sequenz
- Solche prozessierte Pseudogene sind auf der Ebene der cDNA durch Retrotransposition kopiert worden (wahrscheinlich unter Beteiligung des LINE-1-Transpositionssystems)
- Prozessierte Pseudogene werden normalerweise nicht exprimiert

Prozessierte Pseudogene

- Entstehung eines prozessierten Pseudogens



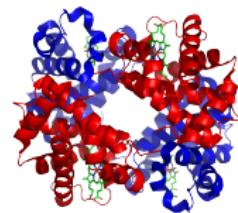
Aus Strachan/Read, Molekulare Humangenetik, 3. Aufl., © 2005 Elsevier GmbH

Outline

- 1 Das Mitochondrion
- 2 CpG-Inseln
- 3 Proteinkodierende Gene und Genfamilien
- 4 Repetitive, nichtkodierende DNA
- 5 Pseudogene
- 6 Genfamilien
- 7 Die Kontrolle der Genexpression

Genfamilien

- Ein großer Teil der Gene des menschlichen Genoms gehören zu Genfamilien, die unter sich einen hohen Grad an Sequenzübereinstimmung zeigen
- Beispiel: Globingenfamilie
 - ▶ α -Globin
 - ▶ β -Globin
 - ▶ Myoglobin
 - ▶ Weitere Familienmitglieder in Bakterien und Pflanzen
- Vgl. Strachen & Read für weitere Beispiele

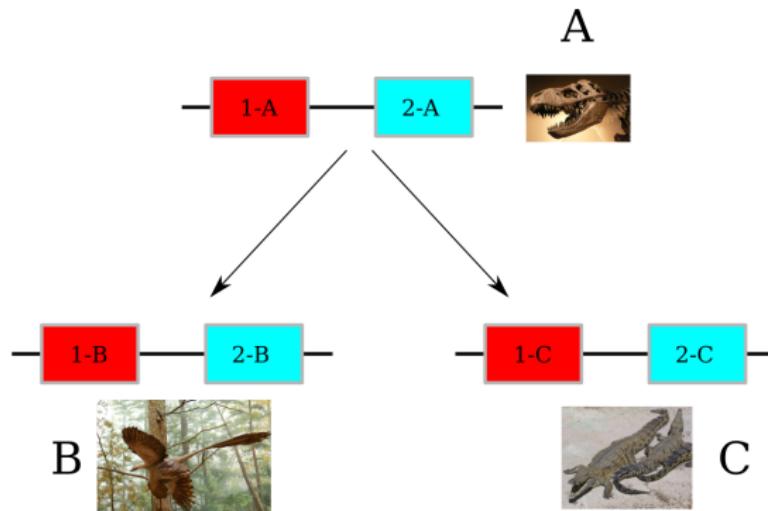


Homologie, Paralogie und Orthologie

- **Homologie:** Beschreibt eine Beziehung zwischen zwei Sequenzen, die einen gemeinsamen evolutionären Ursprung haben
 - ▶ Ein allgemeiner Begriff
 - ▶ Umfasst Orthologe und Paraloge
 - ▶ Häufiger Fehler: "Gen X und Gen Y zeigen eine Homologie von 90%" ⇒ Sequenzen sind entweder homolog oder nicht! Besser: "Gen X und Gen Y sind homolog und zeigen eine Sequenzidentität von 90%"

Orthologe

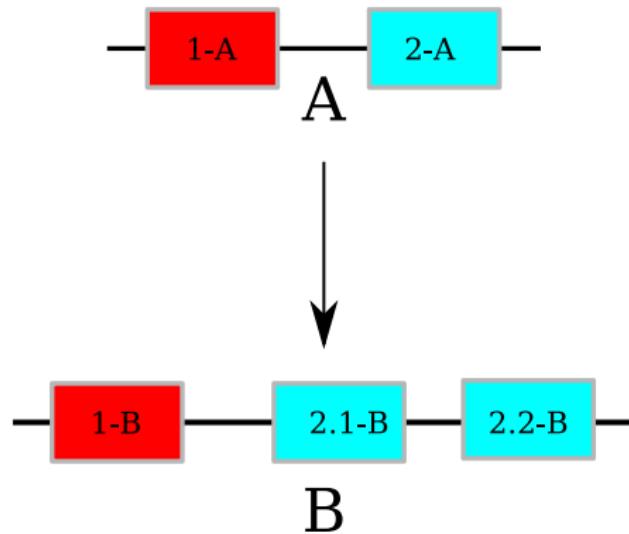
- Ortholog sind Gene, die durch Speziation aus einem einzigen Gen vom gemeinsamen Vorfahren entstanden sind
- Hier Gene 1 und 2 stammen von Organismus A (Vorfahr von Organismen B und C); die von diesen Genen entstandenen Gene in B und C sind **ortholog**



Bilder: Wikipedia commons

Paraloge

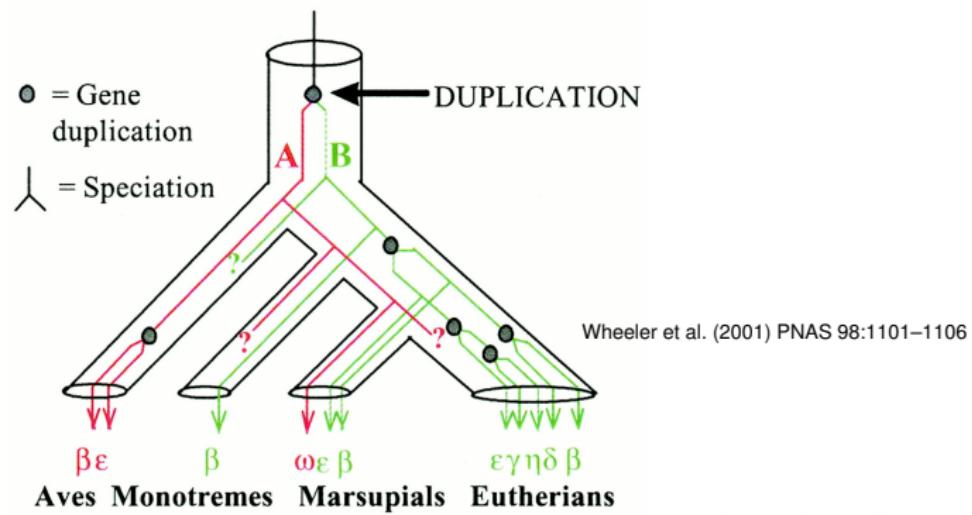
- Paraloge sind Gene, die durch Duplikation entstanden sind
- Beispiel α und β -Globingene (Komponenten von Hämoglobin). Das Opossum (und vermutlich unsere evolutionären Vorfahren) hatten lediglich β -Globin



Genfamilien

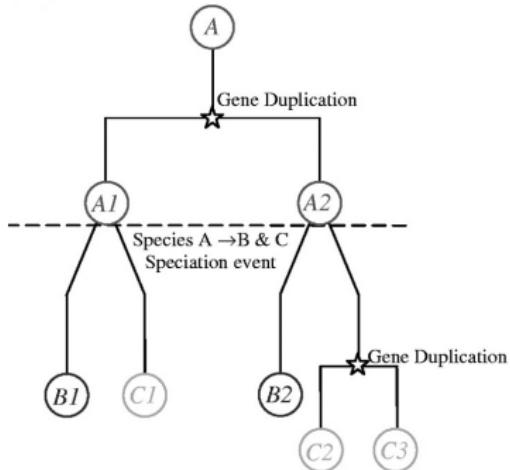
- Unter Paralogen unterscheidet man noch In– und Outparalogen
 - Outparalogs (Paraloge Gene, deren Duplikation vor einem Speziationseignis stattgefunden hat)
 - Inparalogs (Paraloge Gene, deren Duplikation nach einem Speziationseignis stattgefunden hat)

Ancestral β -globin gene



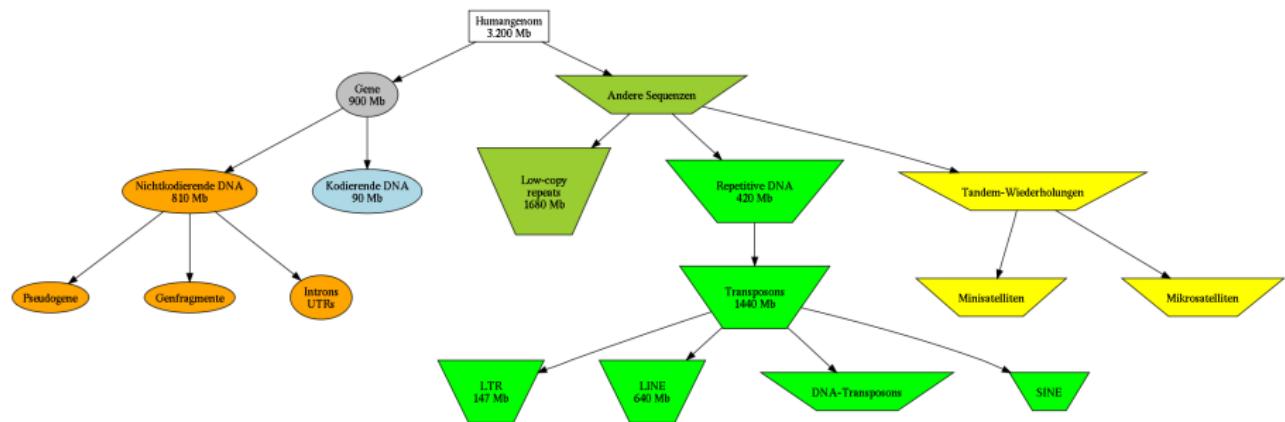
In– und Outparaloge

- ① Duplikation von Gen A in Spezies A
⇒ Gen A1 und A2
 - ② Speziation: Entstehung von Spezies B und C
 - ③ Duplikation von Gen A2 in C-Genom
⇒ Gen C2 und C3
- Innerhalb des C-Genoms sind C2 und C3 **Inparaloge**: **Nach** Speziation entstanden
 - C2 und C3 sind co-ortholog mit B2
 - B1 und B2 sind **Outparaloge**: Duplikation and Divergenz **vor** Speziation



O'Brien et al (2005) Inparanoid: a comprehensive database of eukaryotic orthologs Nucleic Acids Research, 33:D476–D480

Die Zusammensetzung des menschlichen Genoms



Outline

- 1 Das Mitochondrion
- 2 CpG-Inseln
- 3 Proteinkodierende Gene und Genfamilien
- 4 Repetitive, nichtkodierende DNA
- 5 Pseudogene
- 6 Genfamilien
- 7 Die Kontrolle der Genexpression

Die Kontrolle der Genexpression

- Die Expression menschlicher Gene auf verschiedenen Ebenen gesteuert
- Eines der wichtigsten Ziele in der Bioinformatik ist das Verständnis der Netzwerke, welche die Genexpression steuern
- Regulation erfolgt auf mehreren Ebenen
 - ▶ Transkription
 - ▶ Posttranskriptional
 - ▶ Epigenetische Mechanismen (beruhen nicht auf Veränderung der Gensequenz)
- Heute: Kurze Einführung in transkriptionelle Regulation

cis und trans

- Gallia **cisalpina**: *Gallien diesseits der Alpen*
- Gallia **transalpina**: *Gallien jenseits der Alpen*



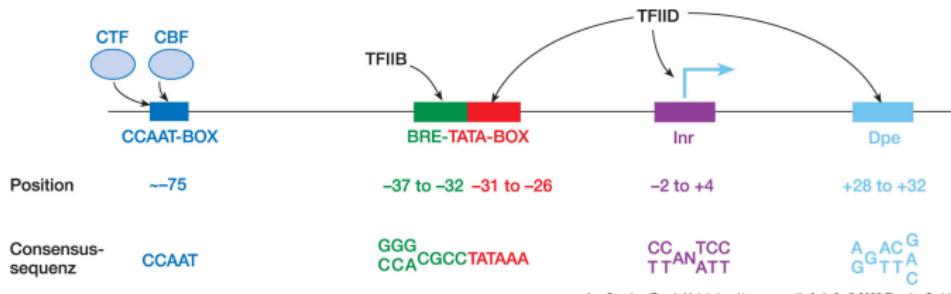
Wikipedia commons

- Gallia cisalpina: ~ das von den Römern besetzte Norditalien
- Gallia transalpina: von den Kelten bewohnt, ~ Frankreich, Belgien, Teile von der Schweiz, Deutschland und Niederlanden

cis und trans (2)

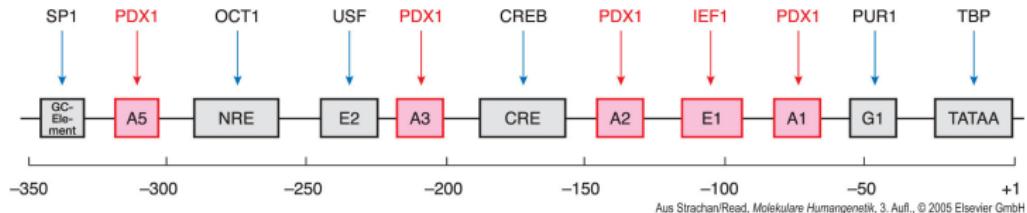
- Genregulation auf Ebene der Transkription erfolgt über die Bindung von Proteinen an regulatorische DNA-Sequenzen
- **trans**-Faktoren: Die regulatorischen Proteine (Transkriptionsfaktoren) werden von entfernt liegenden Genen kodiert und gelangen erst nach ihrer Synthese im Zytosplasma und ggf. Aktivierung wieder in den Zellkern an ihren Wirkungsort, deshalb bezeichnet man sie als **trans**-aktiv
- **cis**-Sequenzen: Die regulatorische DNA-Sequenzen, an welche die trans-Faktoren binden, liegen i.d.R. in der Nachbarschaft des regulierten Gens und werden deshalb als **cis**-aktiv bezeichnet

Kernpromotoren



- Der Core-Promoter bindet an mehr oder weniger ubiquitäre Transkriptionsfaktoren und ermöglicht so eine basale Transkriptionsrate, die durch Aktivität des weiter upstream gelegenen Promoters bzw. von Enhancern oder Silencern modifiziert werden kann
- Elemente eines Core-Promoters: TATA-Box, INR, DPE, BRE

Insulinpromoter



- Ubiquitäre oder allgemein exprimierte Transkriptionsfaktoren: schwarz
- für β -Zellen des Pankreas spezifische Faktoren: rot
- CRE, cAMP-Response-Element; NRE, negativ regulatorisches Element.
- PDX1 bindet an vier Sequenzmotive mit der Struktur C(C/T)TAATG, die im Insulinpromotor vorkommen (A1, A2, A3, A5)

Promoter des α -Globingens

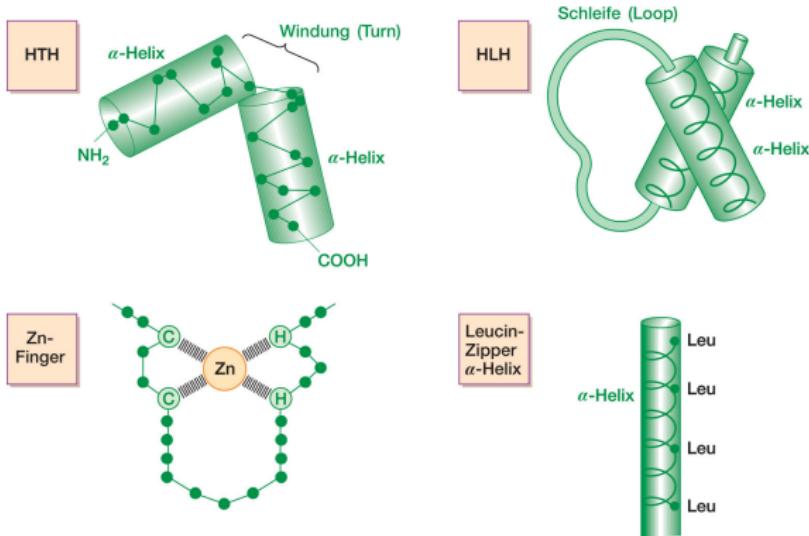
TCGACCCTCTGGAAC**CTATCA**GGGACCAAGTCAGCCAGGCAAGCACATC
← **GATA-1**

TGCCCAAGCCAA**GGGTG**GAGGCATGCAGCTGTGGGGTCTGTGAAAACAC
← **CACC-Box**

GATA-1 → **NF-E2** →
TTGAGGGAGC**AGATA**ACTGGGCCAACCA**TGACTCAG**TGCTTCTGGAGGCC

- Die regulatorische HS-40-Sequenz des α -Globingens enthält viele Erkennungselemente für erythroidspezifische Transkriptionsfaktoren.

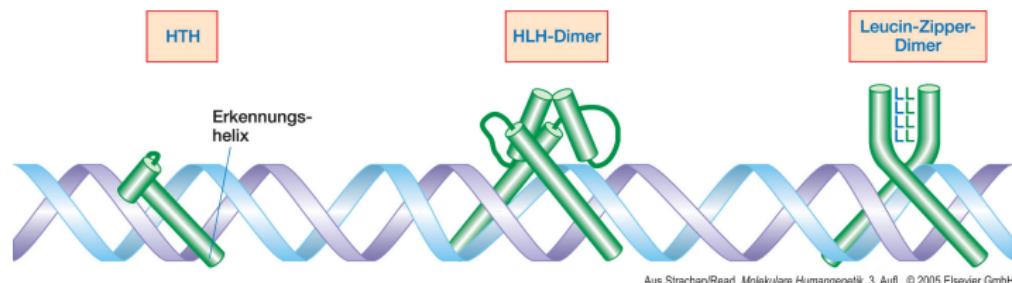
Strukturmotive



Aus Strachan/Read, Molekulare Humangenetik, 3. Aufl., © 2005 Elsevier GmbH

- Strukturmotive, die häufig in Transkriptionsfaktoren vorkommen
 - ▶ HTH, Helix-Turn-Helix; HLH: Helix-Loop-Helix

Bindung an DNA

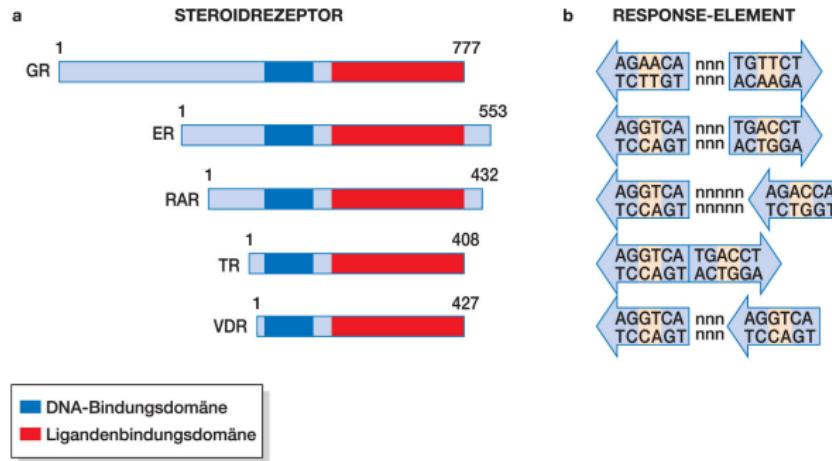


Aus Strachan/Read, Molekulare Humangenetik, 3. Aufl., © 2005 Elsevier GmbH

Abb. 10.9 Die Bindung von konservierten Strukturmotiven in Transkriptionsfaktoren an die Doppelhelix. HLH-Heterodimere und Leucin-Zipper-Heterodimere ermöglichen noch eine weitere Regulationsebene (siehe Text).

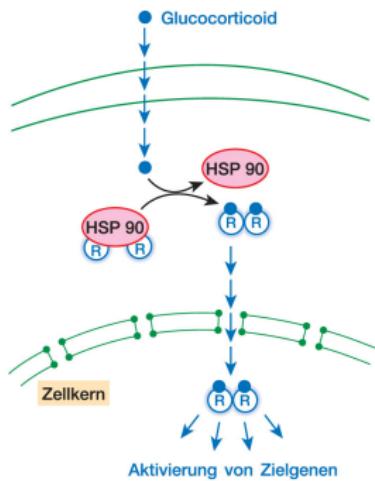
- Die Bindung von konservierten Strukturmotiven in Transkriptionsfaktoren an die Doppelhelix.

Steroidrezeptoren



- ER, Östrogenrezeptor; GR, Glucocorticoidrezeptor; PR, Progesteronrezeptor; RAR, Retinsäurerezeptor; TR, Thyroxinrezeptor; VDR, Vitamin D-Rezeptor.
- Kleine hydrophobe Hormone diffundieren durch die Plasmamembran, binden an und aktivieren Kellkernhormonrezeptoren, welche in den Kern wandern und an spezifische DNA-Response-Elemente binden, und somit die (50–100) Zielgene aktivieren

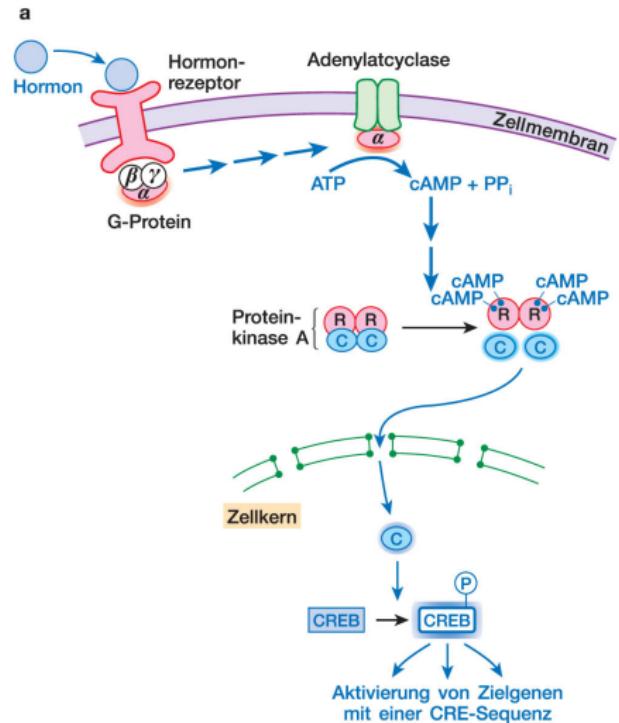
Steroidrezeptoren (2)



- Der Glucocorticoidrezeptor wird normalerweise durch die Bindung des Inhibitorproteins Hsp90 inaktiviert. Die Bindung von Glucocorticoiden an den Rezeptor setzt Hsp90 frei, der Rezeptor dimerisiert und aktiviert dann spezifische Gene, die im Promotor ein Glucocorticoid-Response-Element enthalten.

Signalübertragung über den cAMP-PKA-Weg

- R: regulatorische Untereinheiten der Proteinkinase A
- C: katalytische Untereinheiten
- CRE: cAMP-Response Element
- CREB: CRE-bindendes Protein



The End of the Lecture as We Know It

- Kontakt:
peter.robinson@charite.de
- Strachan & Read Kapitel 9,
10.1–10.2



Lectures were once useful; but now, when all can read, and books are so numerous, lectures are unnecessary. If your attention fails, and you miss a part of a lecture, it is lost; you cannot go back as you do upon a book... People have nowadays got a strange opinion that everything should be taught by lectures. Now, I cannot see that lectures can do as much good as reading the books from which the lectures are taken. I know nothing that can be best taught by lectures, except where experiments are to be shown. You may teach chymistry by lectures. You might teach making shoes by lectures!

Samuel Johnson, quoted in Boswell's Life of Johnson (1791).