

## Vorbereitung – Interpretation von Genomen III

In den beiden ersten Lektionen dieses Kapitels haben Sie gelernt, wie die in der DNA gespeicherte Information zu Makromolekülen übersetzt wird, die in der Zelle wichtige Funktionen erfüllen. Jedoch werden in einer Zelle nicht ständig alle Gene abgeschrieben und zu den codierten Proteinen oder RNAs übersetzt. Eine Zelle kann kostbare Ressourcen sparen, indem sie ein Enzym nur herstellt, wenn sein Substrat auch verfügbar ist oder nur dann bestimmte Transportproteine produziert, wenn der transportierte Nährstoff zur Neige geht. Das qualitativ und quantitativ gesteuerte Herstellen von Genprodukten bezeichnet man als Regulation der Genexpression, oder kurz Genregulation. Prokaryoten und Eukaryoten nutzen verschiedene Mechanismen zur Regulation der Genexpression. Einige der Unterschiede sind durch die fehlende Kompartimentierung der prokaryotischen Zelle bedingt, erinnern Sie sich aber auch, dass bei Prokaryoten keine RNA-Prozessierung stattfindet.

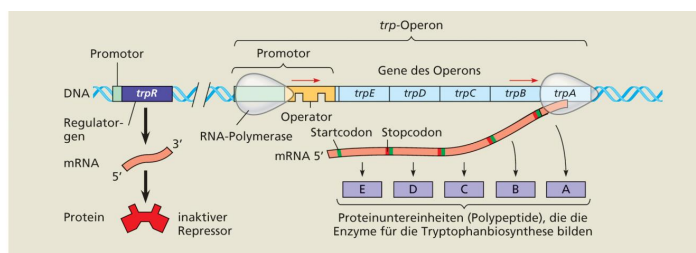
In dieser Lektion werden Sie lernen, dass Prokaryoten ihre Genexpression vor allem durch Veränderungen der Transkription regulieren.

### Lernziele der Lektion

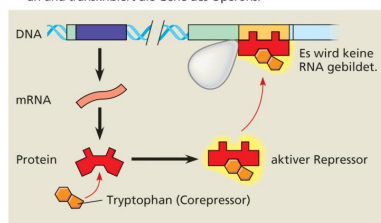
- Sie können am Beispiel des *trp*-Operons das Konzept eines Operons und die Funktionen von Operator und Repressor erklären.
- Sie können erklären, wie sich induzierbare und reprimierbare Operone unterscheiden.

### Regulation der Genexpression in Prokaryoten am Beispiel des *trp*-Operons

Um die gegebenen Ressourcen möglichst sparsam zu nutzen, ist es für eine bakterielle Zelle sinnvoll, nur diejenigen Gene zu exprimieren, deren Produkte auch benötigt werden. Dafür sind Steuerungsmechanismen der Genexpression von hoher Bedeutung. Ist also ein wichtiger Nährstoff in der Umgebung eines Bakteriums im Überfluss vorhanden, muss er nicht selbst in teuren Syntheswegen hergestellt werden. Fehlt ein Nährstoff jedoch, müssen die entsprechenden Synthesewege aktiviert werden.



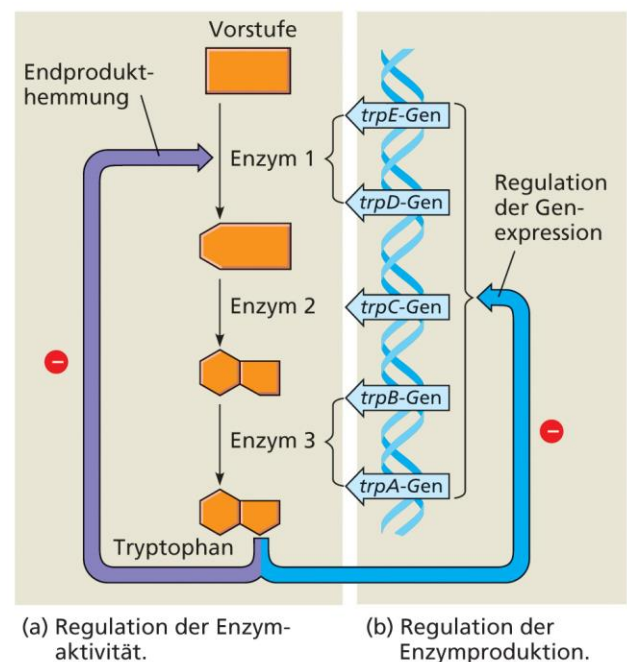
(a) Tryptophan fehlt, Repressor inaktiv, Operon angeschaltet. Die RNA-Polymerase lagert sich am Promotorbereich der DNA an und transkribiert die Gene des Operons.



(b) Tryptophan vorhanden, Repressor aktiv, Operon abgeschaltet. In dem Maß, in dem Tryptophan sich anhäuft, hemmt es seine eigene Neubildung, indem es das Repressorprotein aktiviert, das an den Operator bindet und so die Transkription blockiert.

**Abbildung 18.3:** Das *trp*-Operon in *Escherichia coli*: Regulation durch Repression der Genexpression. Tryptophan ist eine Aminosäure, deren Synthese in Bakterien durch einen Stoffwechselweg mit mehreren enzymatischen Schritten erfolgt. Die Transkription der für die Enzyme codierenden Gene kann reprimiert werden. (a) Die fünf für die Polypeptiduntereinheiten der Enzyme des Stoffwechselweges codierenden Gene (Abbildung 18.2) liegen nebeneinander und stehen unter der Kontrolle eines einzigen Promotors. Zusammen bilden sie das *trp*-Operon. Der *trp*-Operator (die Bindungsstelle des *trp*-Repressors) liegt im Bereich des *trp*-Promotors (Bindungsstelle der RNA-Polymerase). (b) Eine Anhäufung von Tryptophan, dem Endprodukt der Biosynthese, in der Zelle reprimiert die Transkription des *trp*-Operons und hemmt damit die Enzymsynthese.

durch Veränderung der Aktivität der vorhandenen Enzyme. Eine mögliche Strategie ist, dass, wenn das Endprodukt einer Synthesekette im Überschuss vorhanden ist, die Herstellung der Enzyme verringert wird. Ein Beispiel, bei dem die Transkription in Abhängigkeit von der Endproduktkonzentration reguliert wird, ist das Tryptophan-Operon (*trp*-Operon; Abb. 18.3). Ein Operon ist eine genetische Funktionseinheit bei Prokaryoten, wobei mehrere Gene, die für Proteine codieren (Strukturgene), einen gemeinsamen Promotor haben. Ausserdem gibt es hinter dem Promotor eine Operatorsequenz, durch die reguliert wird, ob die Strukturgene transkribiert werden. Bei einem Operon werden die Strukturgene zu einer gemeinsamen langen mRNA transkribiert.



(a) Regulation der Enzymaktivität.

(b) Regulation der Enzymproduktion.

**Abbildung 18.2:** Die Regulation eines Stoffwechselweges. Ein Überschuss an Tryptophan kann sich auf zwei unterschiedlichen Ebenen auf die Synthese der Aminosäure auswirken: (a) Hemmung der Aktivität des ersten Enzyms des Stoffwechselweges (Endprodukthemmung), als eine schnelle Reaktion. (b) Repression der Expression aller Gene, die Enzyme dieses Biosyntheseweges codieren. 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.

Diese Regulation erfolgt vor allem auf der Ebene der Transkription, indem weniger oder mehr mRNA gebildet wird, aber auch

Das *trp*-Operon verbindet die Produktion der Enzyme, die an der Tryptophanbiosynthese beteiligt sind, mit der aktuellen Konzentration des Produkts, der Aminosäure Tryptophan (Abkürzung: Trp). Welche Elemente sind dafür notwendig? Die fünf Gene, die für die Enzyme der Tryptophanbiosynthese codieren, werden normalerweise in der Zelle ständig transkribiert. Sie katalysieren den Syntheseweg des Endprodukts Tryptophan. Wenn der Zelle jedoch genug Tryptophan zur Verfügung steht, sollte sie keine Energie für die Produktion der Enzyme verwenden. Erinnern Sie sich, dass z. B. bei der Produktion einer Polypeptidkette durch das Ribosom Energie in Form von GTP verbraucht wird. Damit die Zelle in Anwesenheit von ausreichend Tryptophan keine Energie für die Synthese der Enzyme der Tryptophanherstellung verbraucht, wird von einem entfernt liegenden Gen ein sogenanntes Repressorprotein exprimiert. Dies ist normalerweise inaktiv. Bindet jedoch Tryptophan daran, ändert sich die Konformation des Repressors, sodass er an die Operatorsequenz des *trp*-Operons bindet. Dadurch blockiert er den Weg für die RNA-Polymerase und die Transkription der Gene ist angehalten, bis die Tryptophankonzentration sinkt und das Repressorprotein wieder in seinen inaktiven Zustand übergeht. Ausserdem hemmt Tryptophan die Aktivität des ersten Enzyms der Kette (Abb. 18.2) und bewirkt dadurch eine negative Rückkopplung.

## Reprimierbare und induzierbare Operone

Das zuvor beschriebene *trp*-Operon ist ein Beispiel dafür, wie die Genexpression in Prokaryoten negativ reguliert werden kann, indem ein Repressorprotein an die Operatorsequenz bindet und die Transkription hemmt. Bei negativer Regulation der Genexpression unterscheidet man zwischen zwei Typen von Operonen:

### Reprimierbare Operone

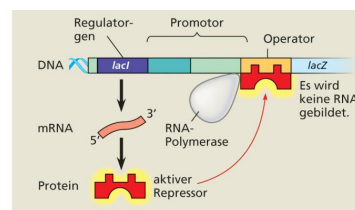
Bei reprimierbaren Operonen werden die Strukturgene normalerweise transkribiert und der Repressor liegt inaktiv vor. Wird der Repressor aktiviert, z. B. durch das Endprodukt des codierten Synthesewegs, bindet er an die Operatorsequenz und verhindert die Transkription der Strukturgene. Die gebildeten Enzyme werden reprimierbare Enzyme genannt (obwohl es natürlich deren Expression ist, die reprimiert wird). Häufig sind diese Enzyme an anabolen Stoffwechselwegen beteiligt, also in Aufbaureaktionen von essentiellen Zellbausteinen aus einfachen Vorstufen. Das ist insofern einleuchtend, als dass essentielle Moleküle normalerweise ständig hergestellt werden, ausser wenn ein Überschuss vorhanden ist. Das *trp*-Operon haben Sie eben als Beispiel für ein reprimierbares Operon kennengelernt, dessen Endprodukt die essentielle Aminosäure Tryptophan ist.

## Induzierbare Operone

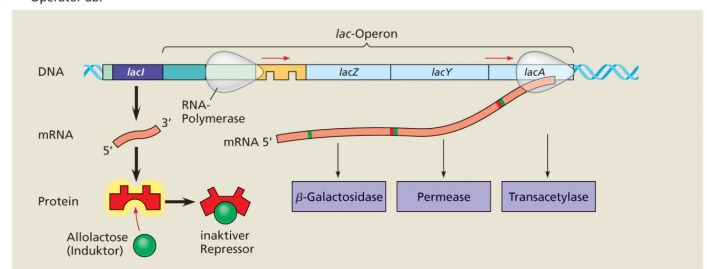
Bei induzierbaren Operonen wird eine andere Strategie zur Ressourcensparung genutzt: Die Enzyme eines Synthesewegs werden nur dann exprimiert, wenn der Metabolit, der am Anfang der Kette steht, vorhanden ist. Induzierbare Operone liegen normalerweise inaktiv vor und die Strukturgene werden nicht exprimiert, da ihre Transkription durch einen aktiven Repressor verhindert wird. Bindet ein Induktormolekül, meist ein Ausgangsstoff der von den codierten Enzymen katalysierten Reaktionen, an den Repressor und inaktiviert ihn, kann die Transkription des Operons erfolgen. Die gebildeten Enzyme werden induzierbare Enzyme genannt und sind meist in katabolen Stoffwechselwegen tätig, also in Abbaureaktionen von komplexen Nährstoffen zu einfachen Bausteinen. Ein Beispiel für ein induzierbares Operon ist das *lac*-Operon, das im Folgenden genauer beschrieben wird.

### Das *lac*-Operon:

Das *lac*-Operon enthält drei Strukturgene, die für Enzyme in der Lactoseaufnahme und -verwertung codieren. Der Zucker Lactose ist ein Disaccharid und wird von der Zelle als alternative Kohlenstoffquelle zu der bevorzugten Glucose verwendet. Die gesamte Transkriptionseinheit wird von einem Promotor und einem Operator gesteuert. Der Repressor wird von einem ausserhalb des Operons liegenden Regulatorgen codiert und von Allolactose, einem Lactose-Isomer, inhibiert. Machen Sie sich mithilfe von Abbildung 18.4 mit der Funktionsweise des *lac*-Operons als Beispiel für ein induzierbares Operon vertraut.



(a) Lactose fehlt, Repressor aktiv, Operon abgeschaltet. Der *lac*-Repressor ist in sich aktiv und schaltet das Operon in Abwesenheit von Lactose durch seine Bindung an den Operator ab.



(b) Lactose vorhanden, Repressor inaktiv, Operon angeschaltet. Allolactose, ein Isomer der Lactose, dereprimiert das Operon, indem sie den Repressor inaktiviert. Auf diese Weise wird die Bildung der Enzyme für die Lactoseverwertung induziert.

**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  $\beta$ -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 dunkelgrün unterlegten Bereichs (links) vor dem Promotor wird in Abbildung 18.5 näher erläutert.