## Regulation der Genexpression bei Eukaryoten

## **Ebene 2 - Transkriptionskontrolle**

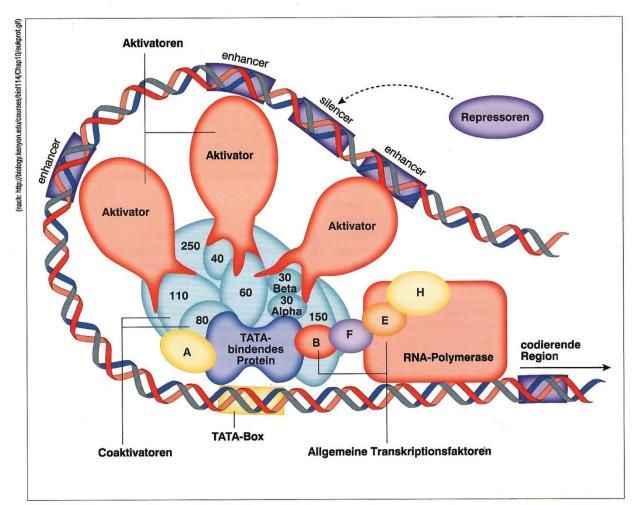
## Modell 4: Rolle der Transkriptionsfaktoren

Die Mechanismen der bisher beschriebenen Modelle sorgen dafür, dass der Zugang zu Genen entweder blockiert oder freigegeben wird. Nun könnte man erwarten, dass – wie bei *E. coli* – ein freigegebenes Gen einfach durch eine RNA-Polymerase solange abgelesen wird, bis das Gen wieder blockiert wird. Dem ist aber nicht so.

Bei Eukayoten gibt es nicht nur eine RNA-Polymerase, sondern drei verschiedene, die jeweils spezifische Genarten transkribieren. Nur Polymerase II transkribiert Gene, die für Proteine codieren. Polymerase I transkribiert ausschließlich Gene der rRNAs, Polymerase III Gene der tRNAs und der snRNAs, den Bestandteilen von Spleißosomen (► Modell 5).

Damit eine RNA-Polymerase II an den Promotor eines Gens binden kann, müssen sich dort oft Dutzende von Proteinen einfinden, die als Transkriptionsfaktoren bezeichnet werden. Auf Grund ihrer Funktion werden sie in zwei Klassen eingeteilt:

- Allgemeine Transkriptionsfaktoren binden an alle Promotoren, die von der Polymerase II benutzt werden. Sie ermöglichen, dass ein Gen überhaupt abgelesen werden kann. Sie sorgen dafür, dass die RNA-Polymerase II richtig an den Promotor bindet und dass die beiden DNA-Stränge entwunden und so auseinandergedrückt werden, dass die Transkription stattfinden kann. Diese Transkriptionsfaktoren werden willkürlich von A bis H bezeichnet. Durch die sukzessive Anlagerung der einzelnen Proteine entsteht so ein Transkriptionskomplex (Abb. 1). Die Bildung des Transkriptionskomplexes beginnt immer mit der Bindung des TATA-Bindungs-Proteins an die sog. TATA-Box, ein hochkonserviertes Sequenzmotiv mit einem hohen Anteil an Adenin- und Thymin-Basen.
- Spezifische Transkriptionsfaktoren binden dagegen nur an Regulationssequenzen ganz bestimmter Gene.
  Sie bestimmen, welches Gen abgelesen wird. Je nach ihrer Wirkung auf die Transkription werden die Regulati-



onssequenzen entweder als "Enhancer" oder als "Silencer" bezeichnet. An Enhancer binden Aktivatorproteine, an Silencer Repressorproteine. Die Sequenzen für Enhancer oder Silencer befindet sich meist Tausende von Basenpaaren entfernt "stromaufwärts". Um die Transkription beeinflussen zu können wird angenommen, dass die DNA eine Schleife bildet (Abb. 1), wodurch die Aktivatorproteine mit dem Transkriptionskomplex in Wechselwirkung treten können.

Wie **Abb.** 1 deutlich macht, geschieht dies jedoch nicht direkt, sondern über die Vermittlung durch weitere Proteine, die als Transkriptionscofaktoren bezeichnet werden. Sie bilden zusammen einen großen Proteinkomplex, der als "Mediator" bezeichnet wird.

Aktivatorproteine fördern nicht nur den Zusammenbau von Transkriptionskomplexen, sie verändern auch die lokale Chromatinstuktur (> Modell 2). Dazu rekrutieren sie Chromatin-Umformungskomplexe und aktivieren Enzyme, die Histonmodifikationen katalysieren.

Die meisten Gene werden auf der Ebene der Transkription reguliert. Je größer ein Genom ist, desto mehr Transkriptionsfaktoren gibt es insgesamt und pro Gen. Im menschlichen Genom kodieren bis zu 10% der Gene für etwa 2500 Transkriptionsfaktoren. Damit bilden die Transkriptionsfaktoren eine der größten Proteinfamilien in menschlichen Zellen.

Die Aktivität der Transkriptionsfaktoren wird von zellulären Faktoren reguliert. So werden z.B. Transkriptionsfaktoren, die Gene regulieren, die an der Kontrolle des Zellzyklus beteiligt sind, durch Signalmoleküle des Zellzyklus kontrolliert, während Transkriptionsfaktoren, die die Expression von Stoffwechselenzymen steuern, durch Stoffwechselprodukte reguliert werden.