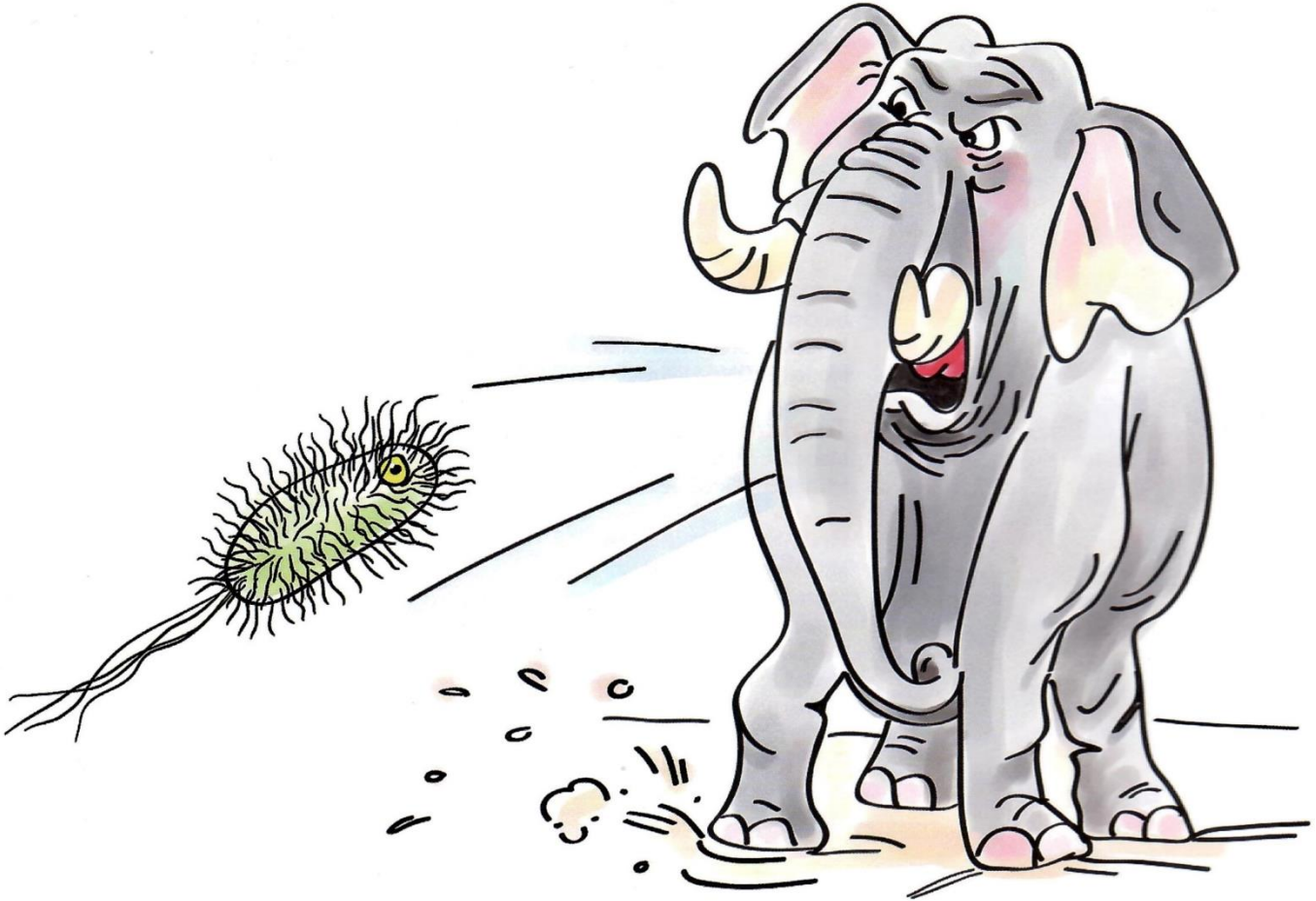


Elefanten sind anders

Modelle der Genregulation bei Pro- und Eukaryoten im Vergleich



Was für E.coli gilt, gilt nicht für Elefanten!

Als Genregulation wird die Steuerung der Aktivität von Genen – die Steuerung der Genexpression – bezeichnet. Gene wirken eben nicht durch ihre bloße Anwesenheit! Es geht daher um die Frage, ob, wann und in welcher Menge ein von einem Gen kodiertes Protein in einer Zelle gebildet wird. Mit Genexpression ist der gesamte Prozess der Umsetzung des in einem Gen enthaltenen „Rezepts“ in das entsprechende Genprodukt gemeint. Der gesamte Prozess besteht aus mehreren Teilschritten. In jedem dieser Teilschritte können Faktoren regulierend einwirken.

Obwohl die grundlegenden Prinzipien der Genregulation in allen Zellen gleich sind, gibt es sowohl bei Prokaryoten als auch bei Eukaryoten Besonderheiten. Jacques Monod, der das Operon-Modell der Genregulation bei Prokaryoten mitentwickelt hatte, soll vollmundig behauptet haben: „Was

für *E. coli* gilt, gilt auch den Elefanten.“ Damit hatte er aber nur im Grundsatz Recht: Ja, Gene können bedarfsgerecht an- und abgeschaltet werden. Ende der Durchsage.

Die meisten Eukaryoten sind vielzellige Organismen mit hunderten von verschiedenen differenzierten Zelltypen. Früher nahm man an, dass die Zellen mit der Ausdifferenzierung nur diejenigen Gene behalten, die sie für ihre Zellfunktionen benötigten, und alle anderen würden verloren gehen. Seit Ende der 50er-Jahre des 20. Jahrhunderts aus Wurzelzellen wieder ganze Pflanzen regeneriert wurden, war klar, dass auch ausdifferenzierte Zellen über die komplette Genausstattung eines Organismus verfügen. Man kann die genetische Information einer eukaryotischen Zelle mit einem Buch voller „Baupläne“ zur Konstruktion eines großen Vielzweckgebäudes vergleichen. Während das Gebäu-

Genregulation bei Eukaryoten

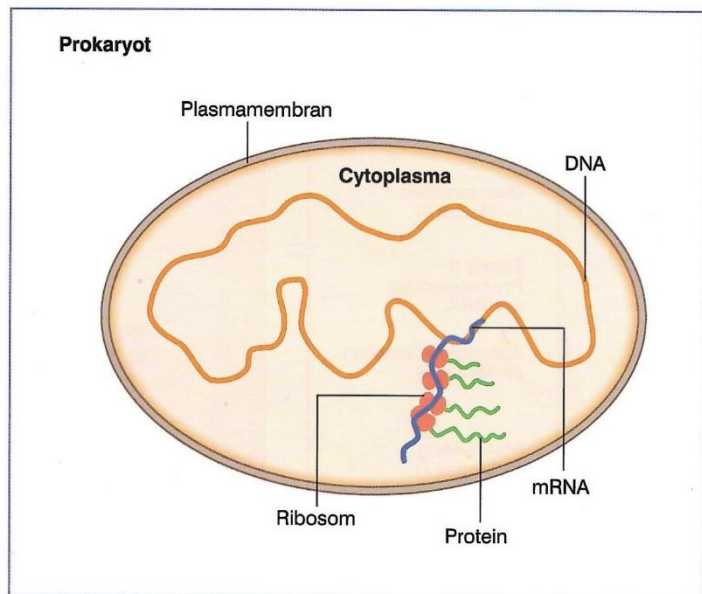
de entsteht, werden zwar sämtliche Pläne benötigt, aber für die Arbeiten an einem Stockwerk oder einem Zimmer wird immer nur ein kleiner Teil davon gebraucht. Da auch ausdifferenzierte Zellen immer alle „Pläne“ mit sich herumtragen, müssen sie über Mechanismen verfügen, um die genetische Information sehr selektiv zu exprimieren.

Es gibt weitere Unterschiede, die nahe legen, dass die Regulation der Genexpression bei Eukaryoten komplexer ist als bei *E. coli* (Abb. 1): Die DNA liegt nicht frei im Cytoplasma, sondern ist umgeben von einer Kernhülle im Zellkern untergebracht. Dort muss das beim Menschen insgesamt 2 Meter lange Molekül in einem Raum mit einem Durchmesser von etwa 10 µm untergebracht werden. Ohne eine kompakte Organisation ist das nicht zu leisten. Des Weiteren sind die meisten eukaryotischen Gene Mosaikgene, in denen die kodierenden Exons von nicht-kodierenden Introns unterbrochen sind. Außerdem sind durch den Zellkern Transkription und Translation zeitlich und räumlich voneinander getrennt.

Es gibt vor allem einen grundsätzlichen Unterschied in der „Logik“ der Genregulation zwischen Pro- und Eukaryoten: Der Grundzustand eines prokaryotischen Promotors ist nicht-restriktiv, d.h. sobald er „nackt“ ist, also durch kein Repressorprotein blockiert wird, kann die RNA-Polymerase binden und die Transkription starten. Im Gegensatz dazu ist der Grundzustand eines eukaryotischen Promotors restriktiv. An einem „nackten“ Promotor passiert gar nichts. Damit die RNA-Polymerase binden und die Transkription starten kann, müssen sich am Promotor oft dutzende von aktivierenden Transkriptionsfaktoren einfinden. Außerdem liegen die Promotoren nicht frei, sondern sind in vielen Fällen durch die Verpackung in Nukleosomen blockiert und müssen erst freigegeben werden.

Während also in Prokaryoten die Genregulation ausschließlich auf der DNA-Ebene stattfindet, gibt es bei Eukaryoten viele Ebenen (Abb. 2). Und auf jeder Ebene gibt es nicht nur einen, sondern oft mehrere Regulationsmechanismen.

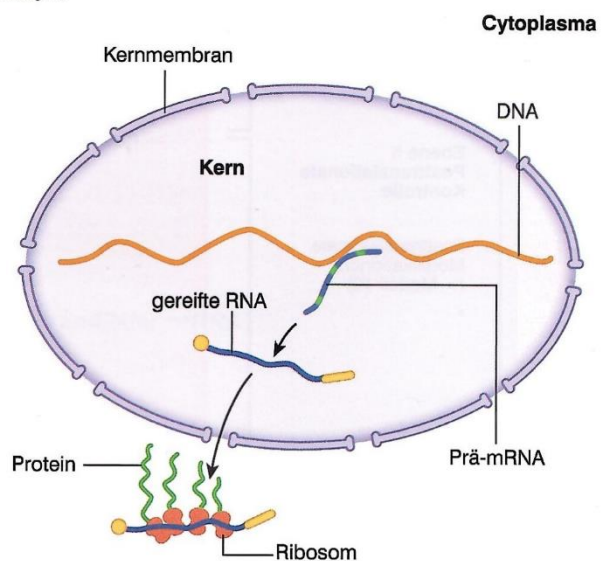
Die Komplexität eukaryotischer Genregulationssysteme wird aber erst deutlich, wenn man sich klar macht, dass z.B. im menschlichen Genom nur etwa 3% der 3 Milliarden Basenpaare der DNA für Proteine codieren. Legt man nur die Exons zugrunde, sind es weniger als 1%. Der Rest wurde lange als „DNA-Müll“ betrachtet – nicht entsorgte Überbleibsel aus der Evolution. Dank des ENCODE-Projekts (Encyclopedia of DNA Elements) ist seit 2012 klar, dass es sich bei 80% des Genoms um funktionelle Sequenzen handelt. Die meisten dieser Sequenzen werden zwar ebenfalls in RNA transkribiert, aber diese RNAs werden nicht in Proteine „übersetzt“. Sie werden als nicht-codierende RNAs (ncRNA) bezeichnet (Abb. 3a). Zu diesen ncRNAs gehören neben den an der Proteinbiosynthese beteiligten rRNAs und tRNAs eine Vielzahl von kleinen RNAs, die an der Genregulation betei-



Das Genom als System

Die Beispiele in diesem Kompakt behandeln auf verschiedenen Ebenen die Regulation von jeweils **einzelnen** Genen. Diese Darstellung ist insofern vereinfacht, als sie die tatsächliche Komplexität der Regulationsnetzwerke nicht abbildet. Tatsächlich wirkt ein Gen niemals allein, sondern beeinflusst fast immer im „Konzert“ mit anderen Genen die Ausprägung von Merkmalen (Polygenie) – entweder additiv, wie bei der Hautfarbe, oder komplementär, wie bei der Blutgerinnung. Außerdem beeinflusst ein Gen nicht nur die Ausprägung eines einzelnen Merkmals, sondern meist mehrerer Merkmale (Polyphänie), wie bei der Phenylketonurie. Die Analyse von solchen Genregulationsnetzwerken gehört heutzutage zu den Forschungsgebieten die **Systembiologie**. Die Ergebnisse aus dieser Forschung werden unser Bild von der Genregulation noch einmal dramatisch verändern. Dazu kommen vielfältige Gen-Umwelt-Interaktionen, wie sie durch die **Epigenetik** aufgedeckt werden.

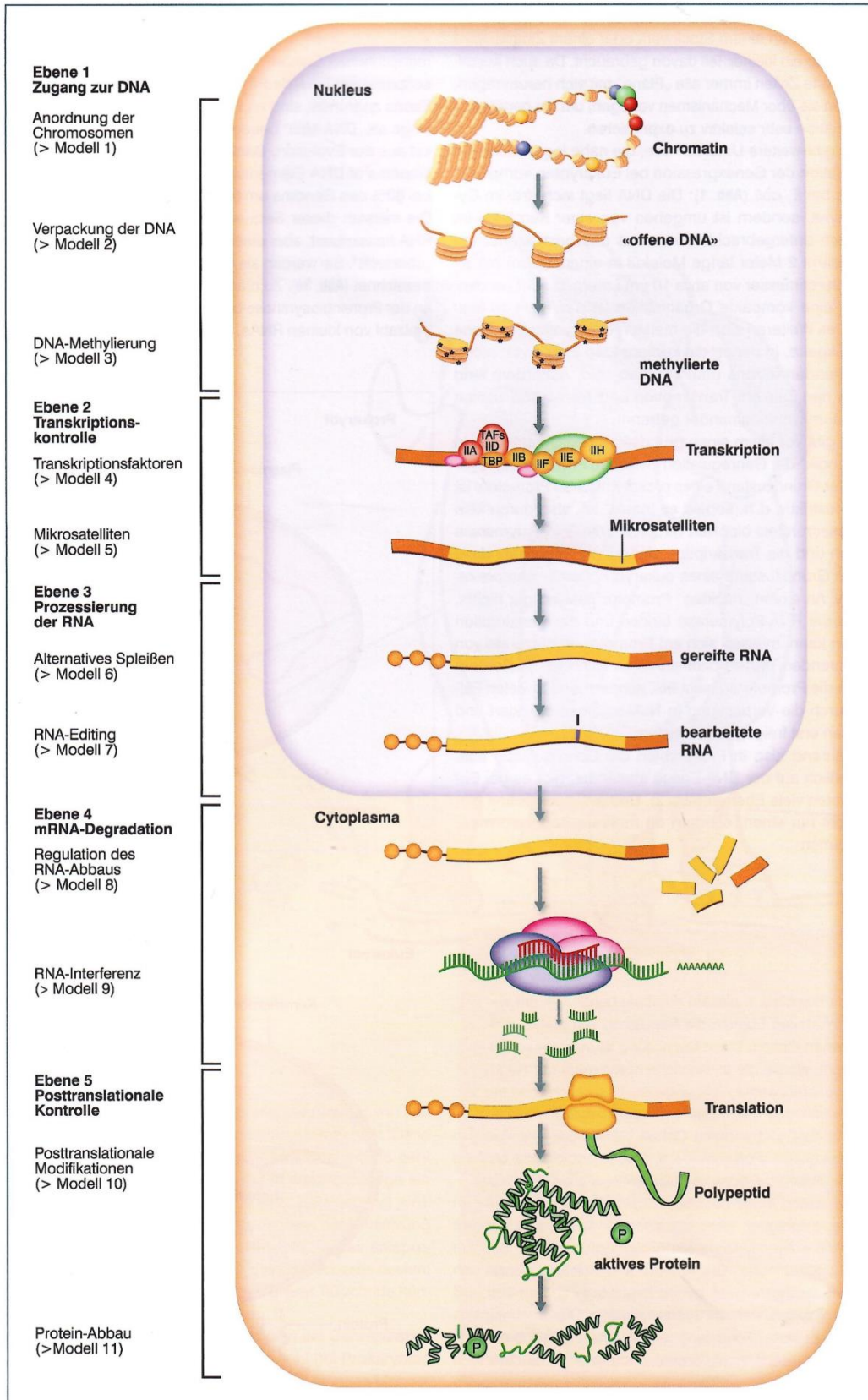
Eukaryot



1: Unterschiede in der Genexpression zwischen Pro- und Eukaryoten

Genregulation bei Eukaryoten

liegt sind. Die ncRNAs machen bei Eukaryoten den größten Teil der durch Transkription gebildeten RNA aus, beim Menschen z.B. 98%. Es wird immer deutlicher, dass die Komplexität höherer Organismen nicht auf einer größeren Zahl von Genen, sondern auf immer komplexeren Regulationsnetzwerken beruht.



2: Ebenen der Genregulation bei Eukaryoten

(nach: <http://figures.boundless.com/10954/full/figure-16-01.jpg>)