


Molekulare Physiologie 13

Genregulation

Regulatorische DNA-Sequenzen und ihre Proteinpartner

Barbara C. Biedermann Zusätzlich zur Promoterregion haben die meisten Gene regulatorische DNA-Sequenzen, mit Hilfe derer ein Gen an- oder abgeschaltet werden kann. Diese «Genschalter» sind zwischen 10 und 10000 Basenpaare lang und liegen manchmal unmittelbar in der Nähe, manchmal sehr weit entfernt von der Promoterregion. Proteine, die an DNA-Sequenzen binden, besitzen zumeist eines oder mehrere der folgenden Motive: eine Homöodomäne, ein Zink-Finger- oder ein Leuzin-Zipper-Motiv (Abb. 1 ). Wenn man übrigens ein Gen mit bislang unbekannter Funktion entdeckt (was heute zwar immer seltener vorkommt), kann man beim Vorliegen dieser typischen Motive darauf schliessen, dass es sich wahrscheinlich um ein genregulatorisches Protein – einen sogenannten Transkriptionsfaktor – handelt. Genregulierende Proteine bilden meistens Dimere. Man spricht von Homodimeren bei 2 gleichen Proteinen und von Heterodimeren bei 2 verschiedenen Proteinen. Durch Dimerisierung wird u.a. das Liganden-Repertoire bei limitierter Proteinzahl vergrössert. Je nachdem, ob

ein Gen durch die Bindung eines Proteins aktiviert oder supprimiert wird, spricht man von Aktivator- oder Repressor-Protein. Wenn ein Repressor-Protein an DNA bindet, wird die Gentranskription (meist durch Blockade des Zugangs der RNA-Polymerase) verhindert. Wird umgekehrt ein Aktivatorprotein an DNA gebunden, wird ein Gen (meist direkt durch Promoteraktivierung) vermehrt transkribiert. Regulatorische Gensequenzen müssen nicht in unmittelbarer Nachbarschaft der Promotersequenz sein. Sie können sich mehrere tausende von Basenpaaren von der Transkriptionsinitiationsstelle entfernt befinden. Mehrere genregulatorische DNA-Sequenzen und Proteine können an der Aktivierung oder Repression eines einzigen Gens beteiligt sein. Das kombinatorische Zusammenwirken verschiedener genregulatorischer Proteine führt zur zelltypspezifischen Aktivierung von Genen. Genregulierende Sequenzen überlappen sich zum Teil. Dann ist es die Verfügbarkeit genregulatorischer Proteine und die Bindungshierarchie, die darüber entscheidet, welche Aktivierungssignale letztlich dominieren. Ein einziges, genregulatorisches Protein kann aber auch mehrere unterschiedliche Gene aktivieren. Dies geschieht beispielsweise bei der Aktivierung der hepatischen Glukoneogenese, bei der multiple Gene aktiviert werden müssen. Glukokortikoide sind fettlösliche Hormone, die intrazellulär in der Leberzelle an das Glukokortikoid-Rezeptorprotein binden, welches sich dann mit den entsprechenden, genregulatorischen DNA-Sequenzen verbindet und Gene der Glukoneogenese (z.B. die Tyrosin-Aminotransferase) aktiviert.

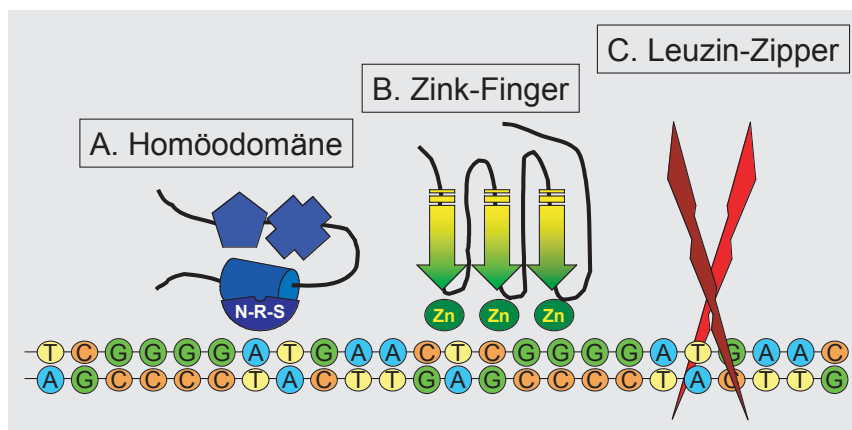


Abbildung 1.

Drei typische Motive DNA-bindender Proteine. Die Homöodomäne (A) bindet mit dem Asparagin einer Asparagin-Arginin-Serin-Sequenz an eine Adeninbase in der DNA. Der Zink-Finger (B) bindet via Zink an die DNA. Zink-Finger treten häufig in Serie auf. Leuzin-Zipper (C) sind Protein-Dimere, die die DNA wie eine Pinzette greifen.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Barbara C. Biedermann
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital
CH-4101 Bruderholz
barbara.biedermann@unibas.ch