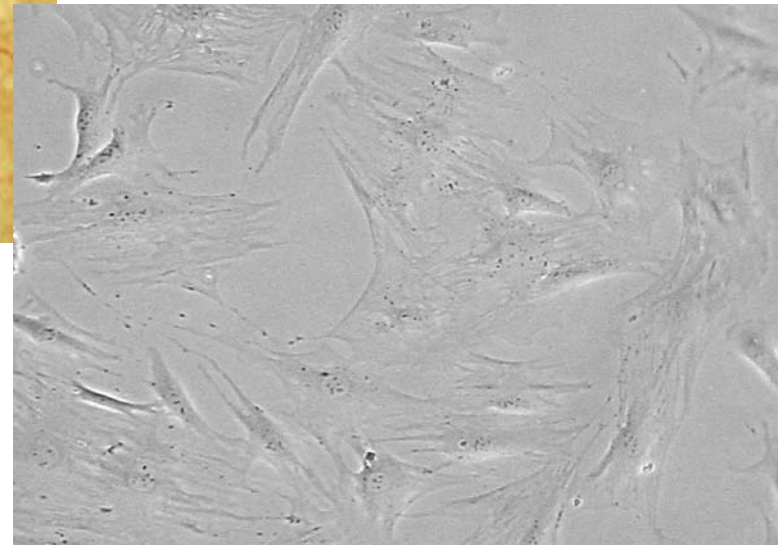
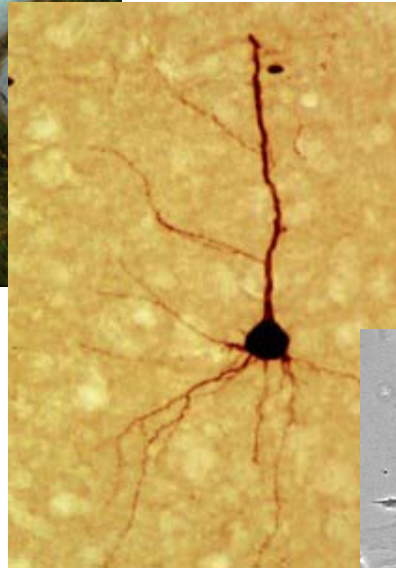
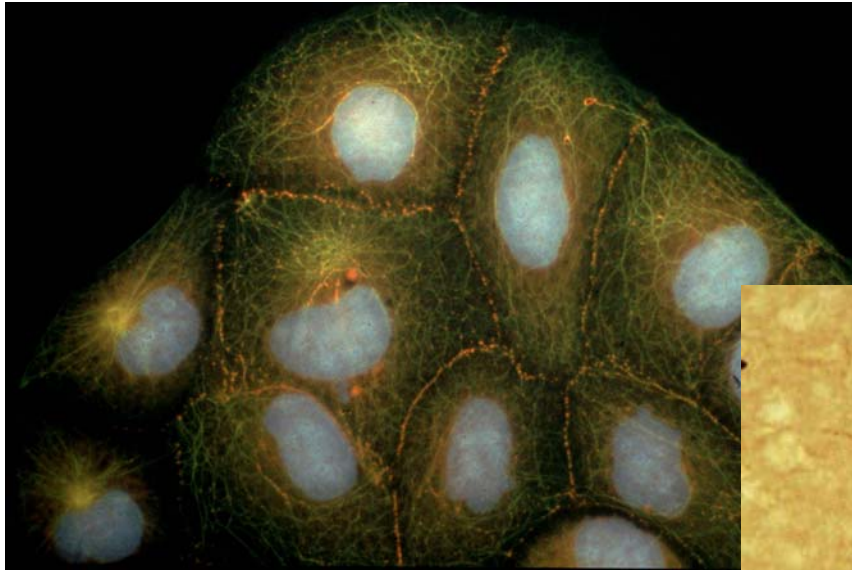
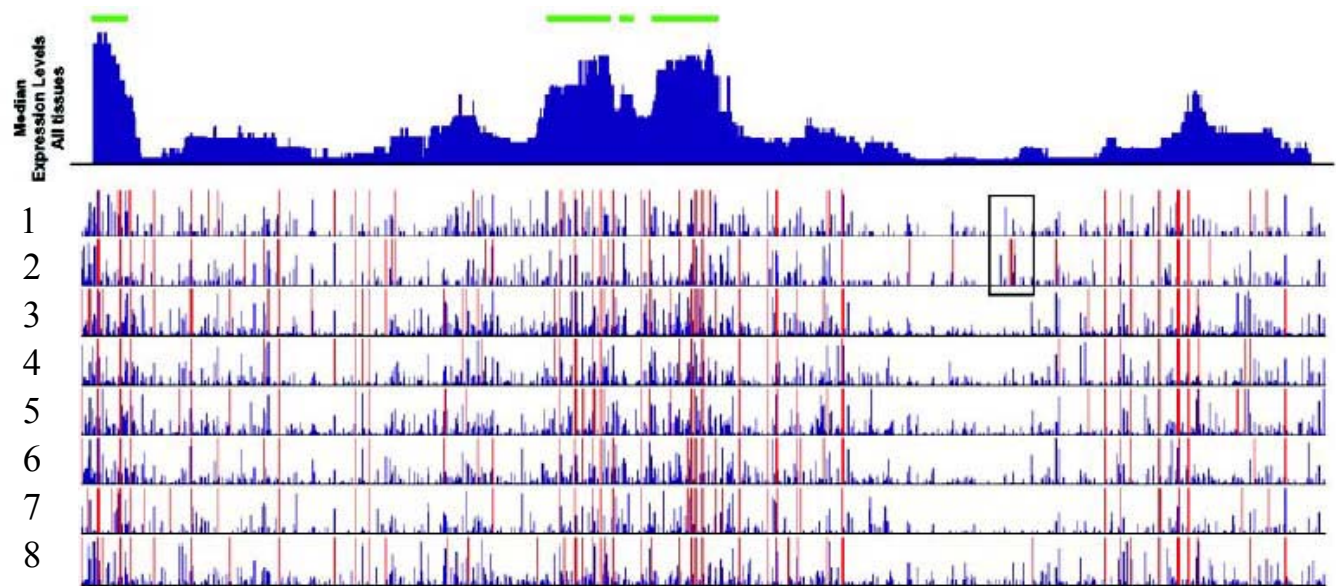


Genexpressionsregulation

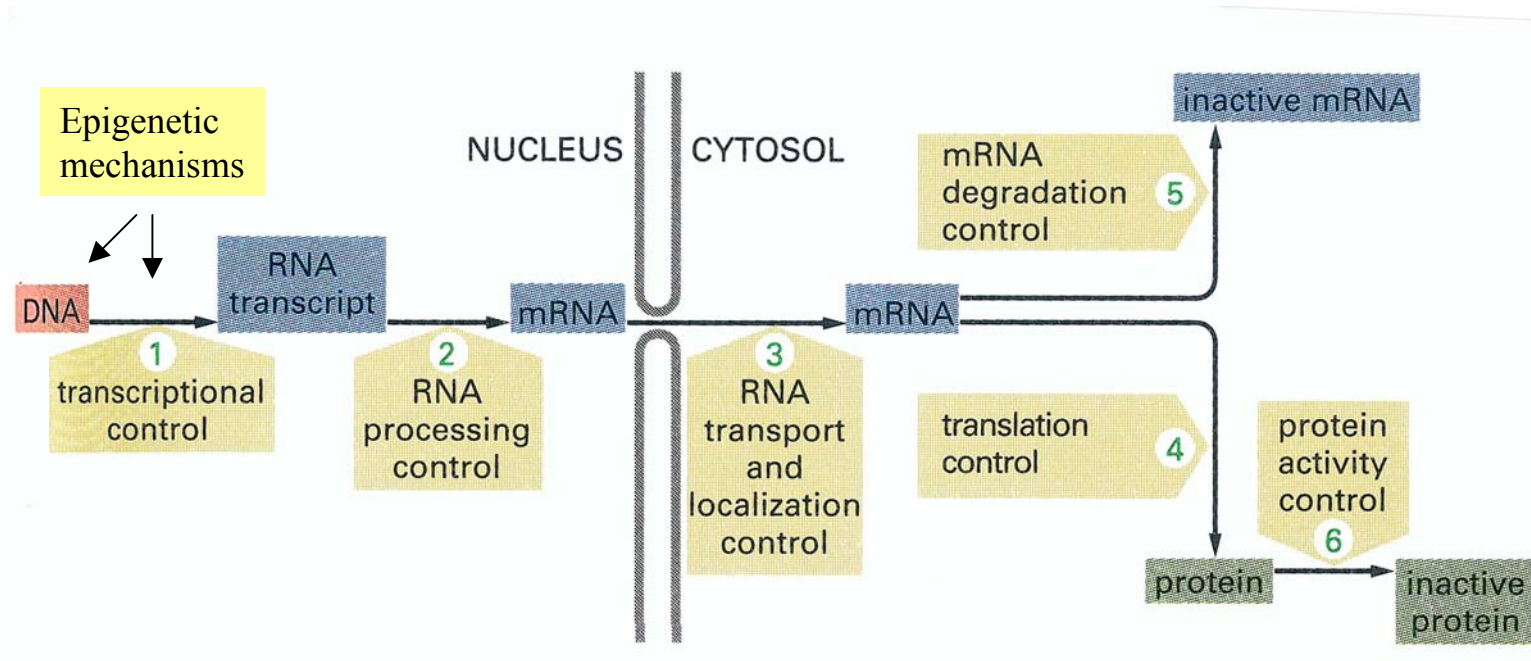


Gene expression regulation



Different
tissue types

Verschiedene Ebenen der Genexpressionsregulation



Transkriptionskontrolle

1. RNA Polymerasen (I, II, III)
2. Allgemeine Transkriptionsfaktoren
3. Spezielle regulatorische Proteine
4. Sequenzelemente

Transkriptionskontrolle

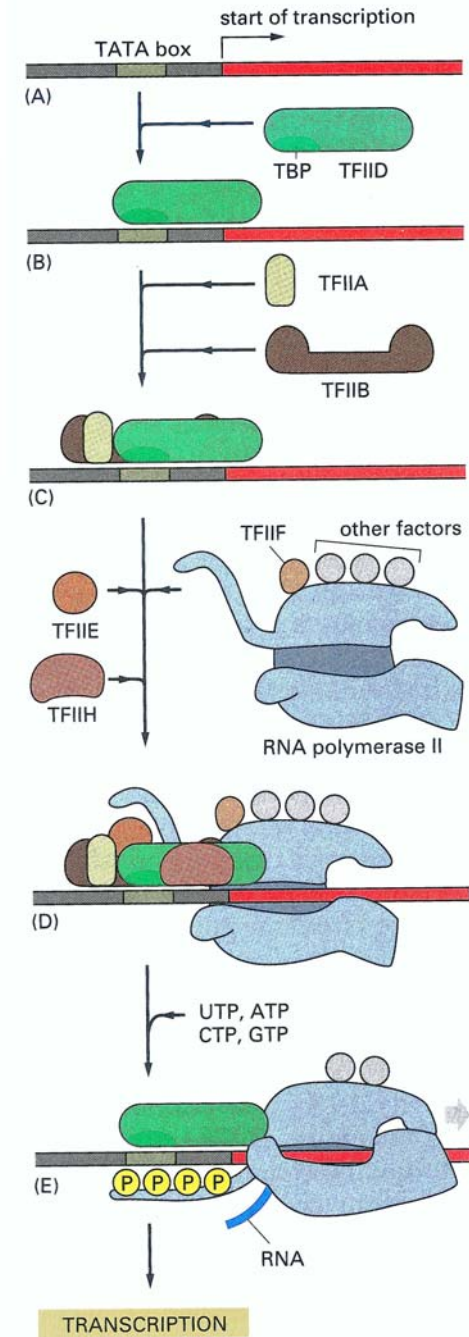
Allgemeine Transkriptionsfaktoren

Unterstützen korrekte Positionierung der RNA Polymerase

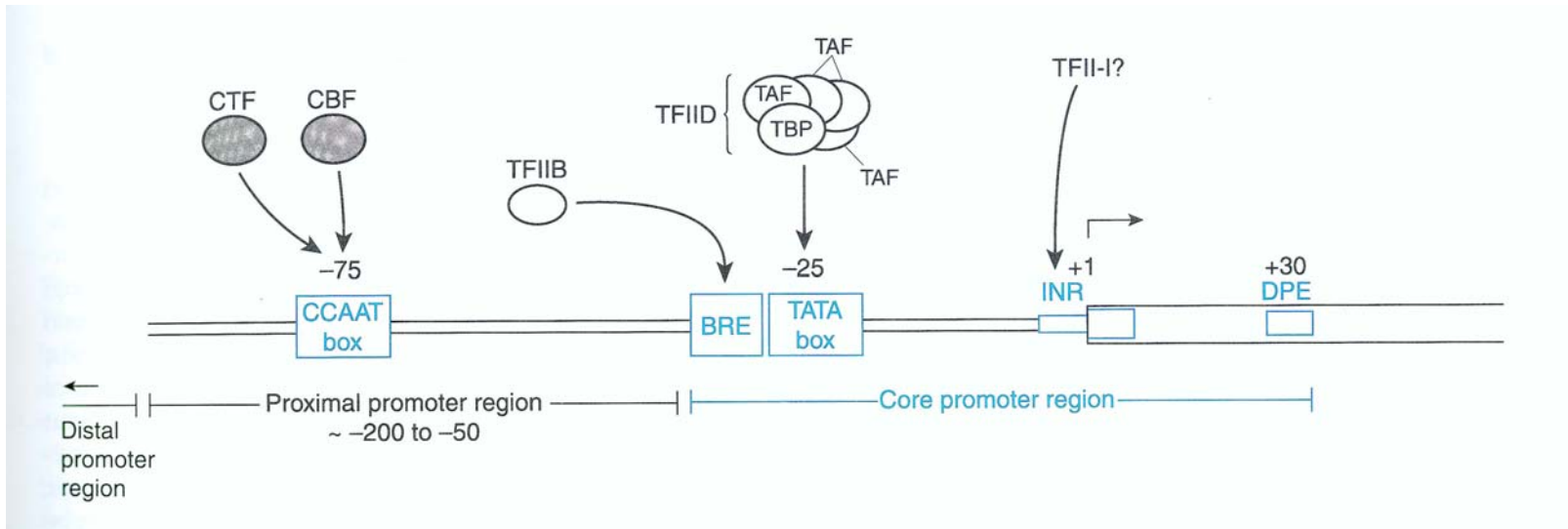
Trennung der zwei DNA-Stränge

Überführung RNA-Polymerase in Elongationsmodus

An allen Promotoren, an die RNA-Polymerase II bindet



Transkriptionskontrolle - Sequenzelemente



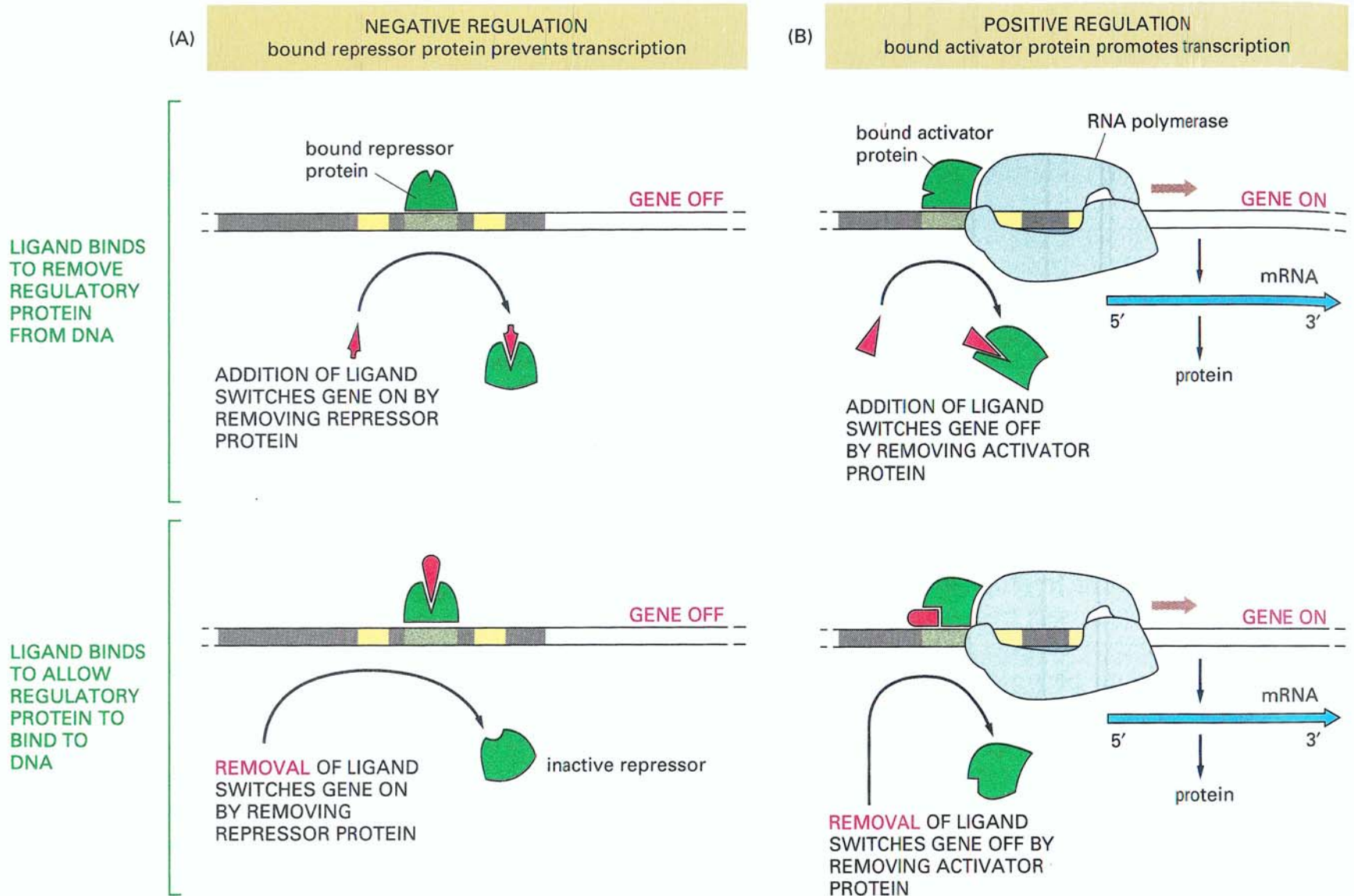
TATA-Box: etwa bei -25 bp, Bindung von TBP-Untereinheit von TFIID

BRE-Sequenz: TFIIB recognition element, Bindung von TFIIB

INR initiator sequence Transkriptionsstart, Bindung von TFIID

DPE downstream promoter element, Bindung von TFIID

E.coli - einfache Transkriptionskontrollmechanismen

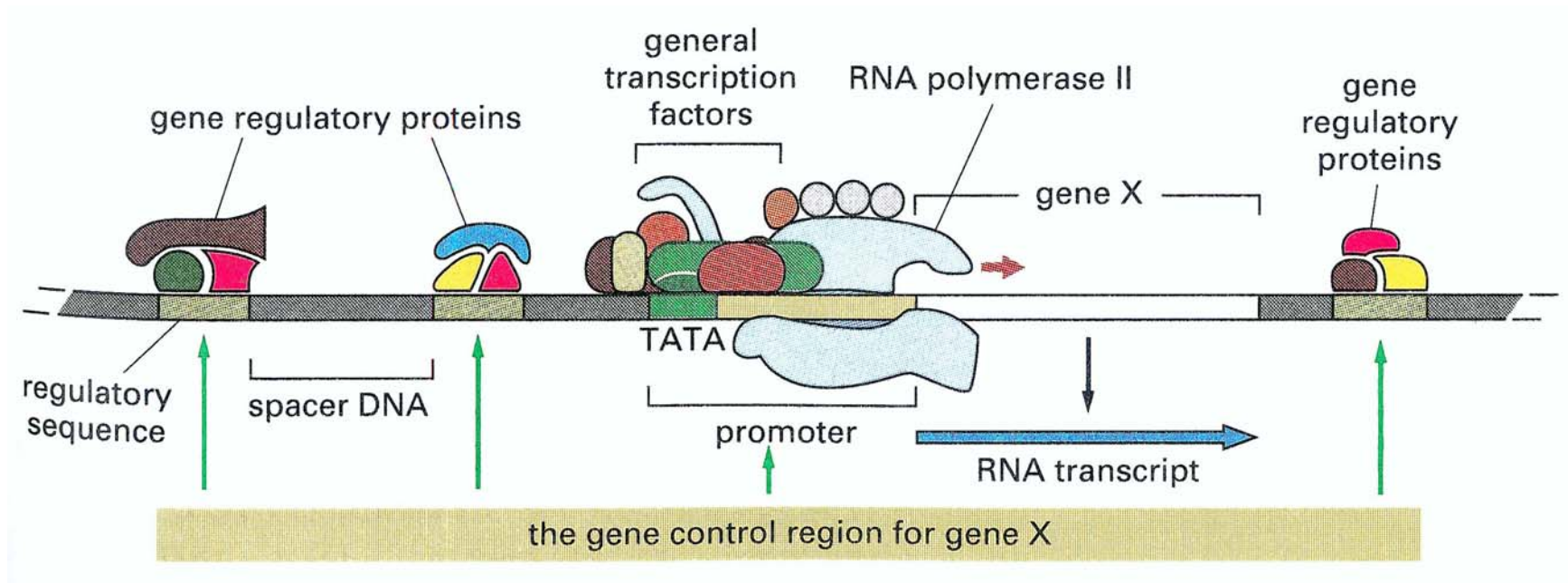


Transkriptionsregulation in Eukaryonten ist komplex !

3 wesentliche Unterschiede zu Bakterien:

1. Genregulatorische Proteine, die bis zu tausenden von Nukleotiden vom Promotor entfernt binden
2. RNA-Polymerase II benötigt allgemeine Transkriptionsfaktoren
3. Verpackung der DNA in Chromatin: weitere Möglichkeiten der Regulation

Transkriptionsregulation in Eukaryonten ist komplex !



Spezielle regulatorische Proteine - Aktivatoren und Repressoren

Mechanismen von Transkriptions-Aktivatoren:

1. Interaktion mit RNA-Polymerase-Holoenzym, fördern Bindung und Positionierung an Promotor
2. Fördern Abschluss der Zusammenführung des RNA-Polymerase-Holoenzym
3. Verändern Chromatin-Struktur: Histon-Modifikation, Chromatin-Remodeling
4. Arbeiten synergistisch

Epigenetics - Mendel's gene: more than just DNA ?

Vererbungsmuster, die nicht auf einer “Veränderung”
der DNA-Sequenz beruhen

Epigenetic mechanisms:

Chromatin remodeling

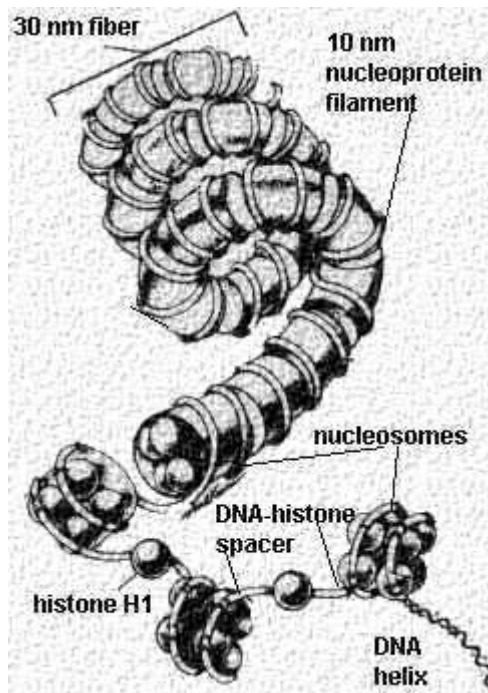
Histone modification

DNA methylation

Chromatin structure

Range of structural transitions that occur during gene regulation

=> ability of transcription, replication, repair factories to gain access to their target regions in the genome



Histone

methylation

acetylation

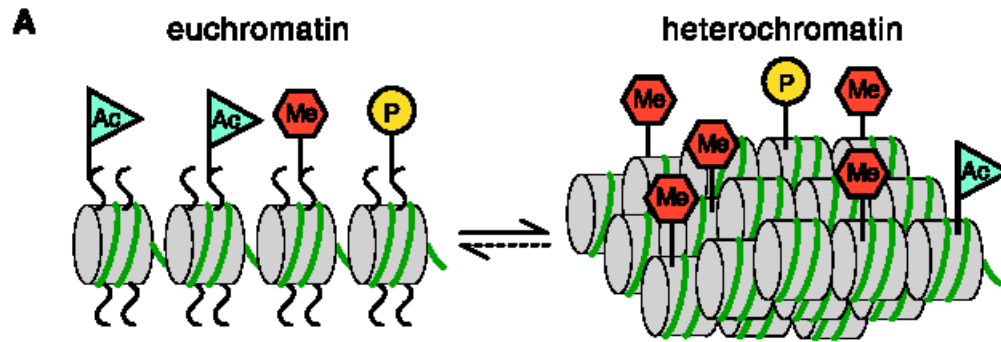
phosphorylation

poly ADP ribosylation

ubiquitination

ATP-dependent-remodeling (helicases)

Chromatin structure



Spezielle regulatorische Proteine - Aktivatoren und Repressoren

Mechanismen von Transkriptions-Repressoren in Eukaryonten:

1. Im Gegensatz zu Bakterien meist KEINE Konkurrenz mit RNA-Polymerase um DNA-Bindung
2. Konkurrenz mit Aktivatoren um DNA-Bindung
3. Bindung an Aktivator-Domäne von Aktivatoren
4. Hemmen Zusammenfügen von allgemeinen Transkriptionsfaktoren
5. Rekrutieren Chromatin-Remodeling-Komplex
6. Rekrutieren Histon-Deacetylasen
7. Heterodimerisierung mit Transkriptionsaktivatoren

Komplexe von genregulatorischen Proteinen

Koaktivatoren und Korepressoren:

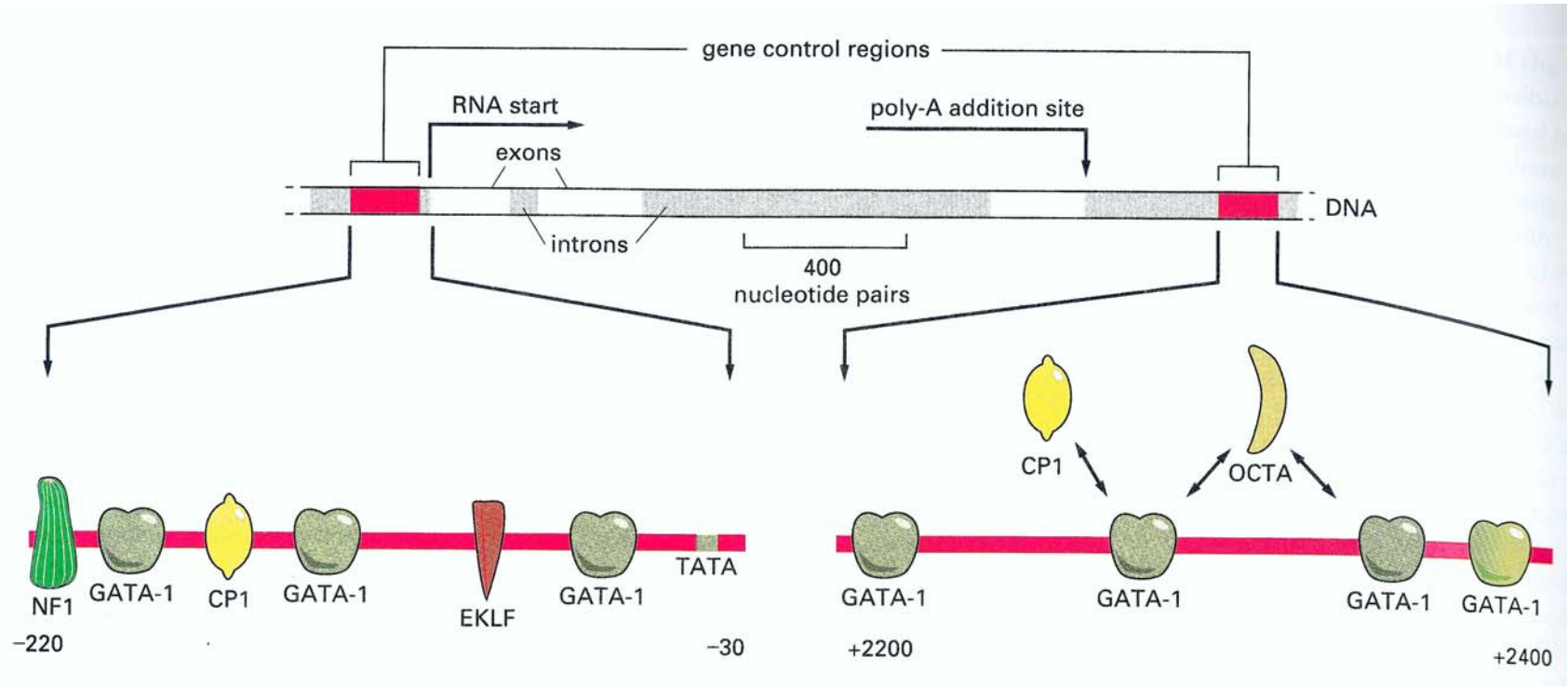
Keine direkte DNA-Bindung

Binden an DNA-gebundene regulatorische Proteine

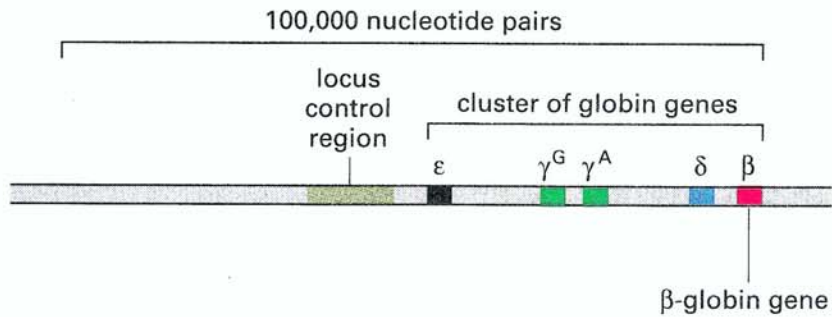
Interagieren mit:

- Chromatin-Remodeling-Komplexen
- Histon-modifizierenden Enzymen
- RNA-Polymerase-Holoenzym
- Allgemeinen Transkriptionsfaktoren

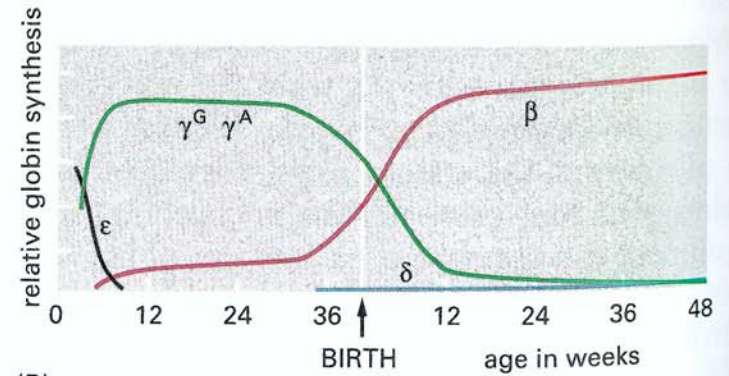
Kombinatorische Genexpressionskontrolle: Beispiel Regulation des β -Globin-Gens



Genexpressionskontrolle eines Gencusters: β -Globin-ähnliche Gene



(A)



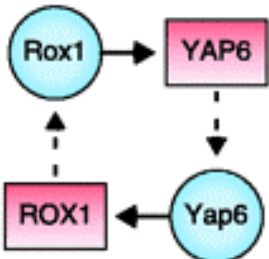
(B)

Regulatorische Transkriptionsnetzwerke

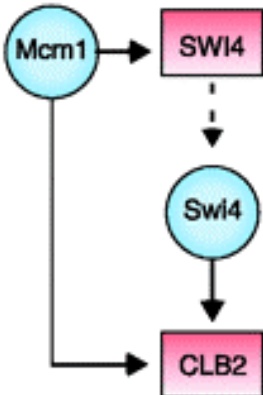
Autoregulation



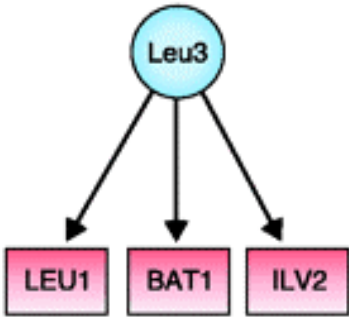
Multi-Component Loop



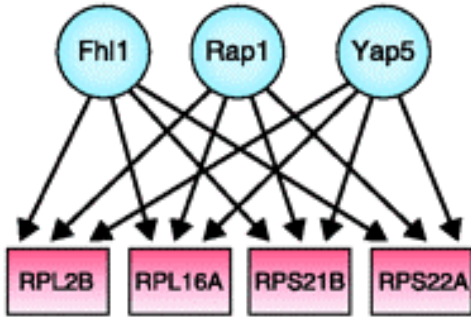
Feedforward Loop



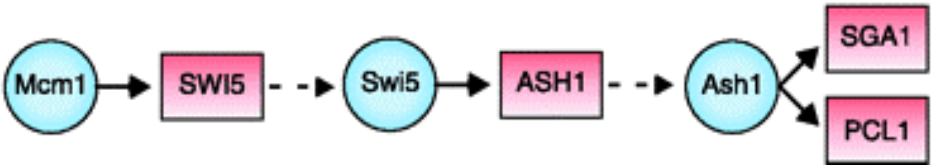
Single Input Motif



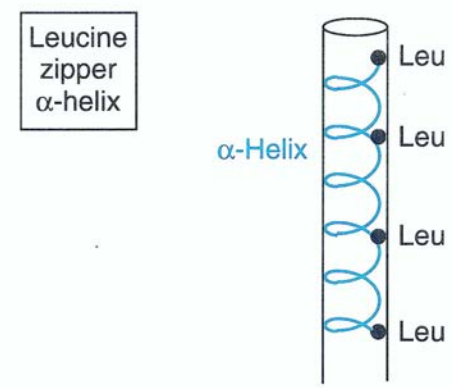
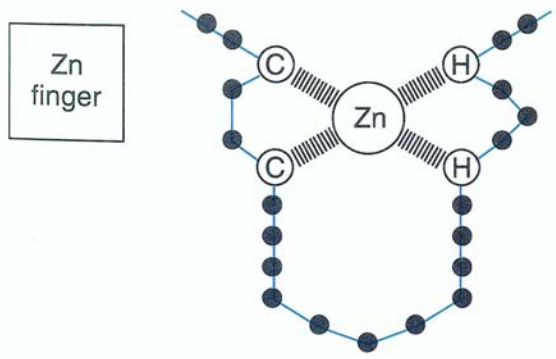
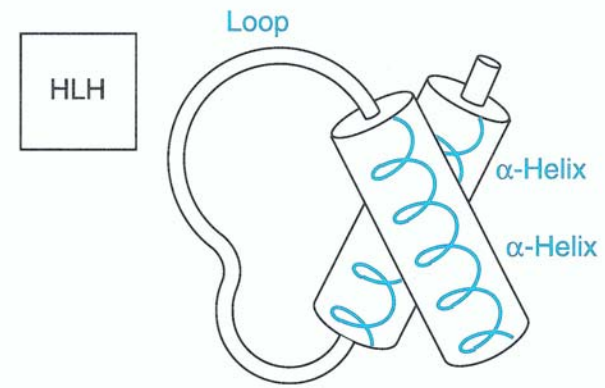
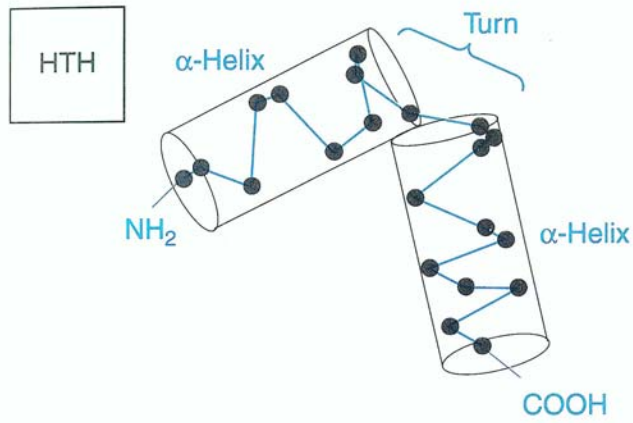
Multi-Input Motif



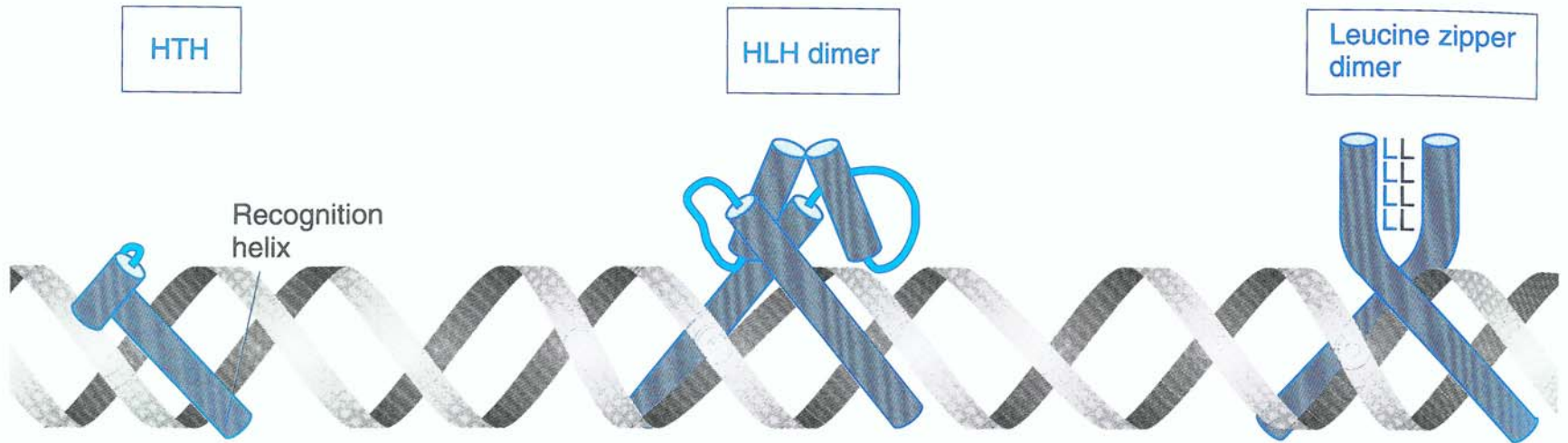
Regulator Chain



Transkriptionsfaktoren - Proteinstruktur



Transkriptionsfaktoren - Bindung an DNA



Hochdurchsatz-Messung der Genexpression

DNA Microarrays: Transkriptlevel

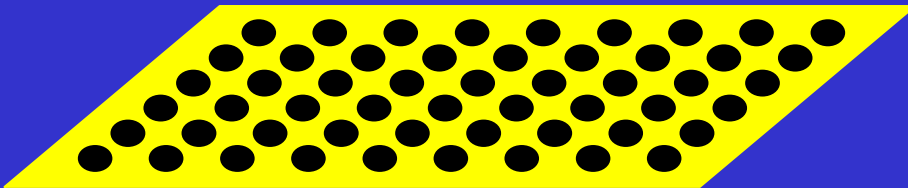
2D-Gele: Proteinlevel

What are Microarrays = chips ?

Micro = klein

Array = Anordnung, Aufstellung

Array of biomolecules on a small platform, e.g. glass slides



Microarray principle: small hybridization format

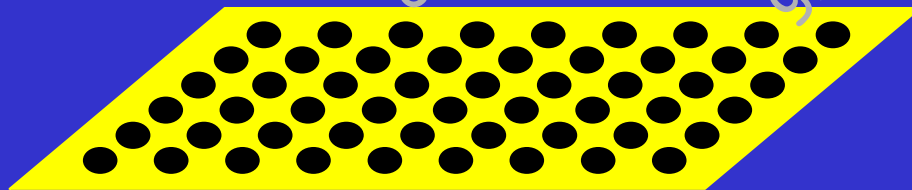
Identification of molecules (targets) from a certain tissue, cell pool which bind to probes on the chip

DNA: complementary sequence

gtccactaaa
cccatttaggg

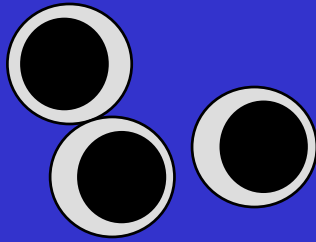
gtccactaaa
caggtagattt

cccatttaggg
gggtaaatccc

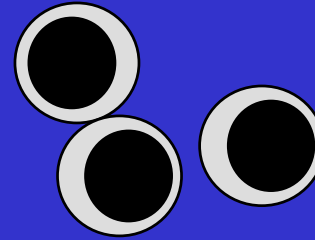


Microarray Principle

Sample



Control



RNA

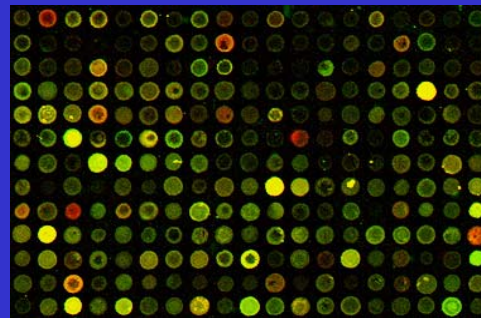
Cy 3

cDNA

RNA

Cy 5

cDNA



2D-Gele: Messung der Proteinlevel

