



Campbell Biologie

Gymnasiale Oberstufe

2., aktualisierte und erweiterte Auflage

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Die Informationen in diesem Buch werden ohne Rücksicht auf einen eventuellen Patentschutz veröffentlicht. Warennamen werden ohne Gewährleistung der freien Verwendbarkeit benutzt. Bei der Zusammenstellung von Texten und Abbildungen wurde mit größter Sorgfalt vorgegangen. Trotzdem können Fehler nicht ausgeschlossen werden. Verlag, Herausgeber und Autoren können für fehlerhafte Angaben und deren Folgen weder eine juristische Verantwortung noch irgendeine Haftung übernehmen. Für Verbesserungsvorschläge und Hinweise auf Fehler sind Verlag und Autor dankbar.

Authorized translation from the English language edition, entitled CAMPBELL BIOLOGY, 10th Edition by JANE REECE; LISA URRY; MICHAEL CAIN; STEVEN WASSERMAN; PETER MINORSKY; ROBERT JACKSON, published by Pearson Education, Inc, publishing as Benjamin Cummings, Copyright © 2014.

All rights reserved. No part of this book may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or by any information storage retrieval system, without permission from Pearson Education, Inc.

GERMAN language edition published by PEARSON DEUTSCHLAND GMBH, Copyright © 2016.

Fast alle Produktbezeichnungen und weitere Stichworte und sonstige Angaben, die in diesem Buch verwendet werden, sind als eingetragene Marken geschützt. Da es nicht möglich ist, in allen Fällen zeitnah zu ermitteln, ob ein Markenschutz besteht, wird das ®-Symbol in diesem

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

18 17 16

ISBN 978-3-86894-909-4 (Buch)
ISBN 978-3-86326-951-7 (E-Book)

© 2016 by Pearson Deutschland GmbH
Lilienthalstraße 2, 85399 Hallbergmoos/Germany
Alle Rechte vorbehalten
www.pearson.de
A part of Pearson plc worldwide

Programmleitung: Kathrin Mönch, kmoench@pearson.de
Lektorat: Elisabeth Prümmer, epruemm@pearson.de
Fachlektorat: Prof. Dr. Wolf-Michael Weber, Westfälische
Wilhelms-Universität Münster
Fotonachweis: www.shutterstock.com
Herstellung: Claudia Bärurle, cbaeurle@pearson.de

Satz & Layout: PTP-Berlin Protago-TEX-Production GmbH,
www.ptp-berlin.eu
Druck und Verarbeitung: Neografia, a.s., Martin-Priekopa
Printed in Slovakia

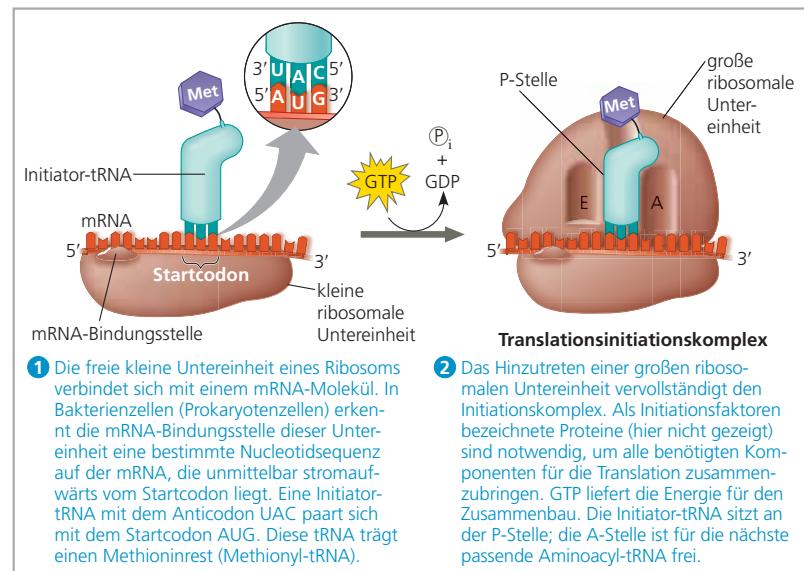


Abbildung 17.13: Initiation der Translation.

mRNA und eine spezielle, methioninspezifische Initiator-tRNA^{Met} an eine kleine ribosomale Untereinheit. Bei Bakterien kann die kleine Untereinheit die beiden Moleküle in beliebiger Reihenfolge binden. Das mRNA-Molekül wird im Bereich einer speziellen Basenfolge (Shine/Dalgarno-Sequenz) 5' des Startcodons (AUG) gebunden. Bei Eukaryoten lagert die kleine ribosomale Untereinheit zunächst die Initiator-tRNA^{Met} an und erkennt dann die 5'-Cap-Struktur der mRNA als Eintrittsstelle. Sie bewegt sich dann stromabwärts, bis das zum Anticodon der Initiator-tRNA^{Met} komplementäre AUG-Startcodon erreicht ist. Die Initiator-tRNA^{Met} bildet mit diesem wie üblich Basenpaare über Wasserstoffbrücken. In beiden Fällen ist die Assoziation des Startcodons mit dem Anticodon der Initiator-tRNA^{Met} das Startsignal für die Translation. Der Abgleich von Startcodon und Startanticodon ist auch deshalb wichtig, weil damit das Leseraster für die folgende mRNA-Sequenz festgelegt wird.

Der Vereinigung von mRNA, Initiator-tRNA^{Met} und der kleinen ribosomalen Untereinheit folgt die Anlagerung der großen Untereinheit des Ribosoms. Damit ist der *Translations-Initiations-Komplex* vollständig. Spezielle Proteine, die Initiationsfaktoren, sind für die richtige Zusammenlagerung all dieser Komponenten verantwortlich. Die Zelle verbraucht außerdem Energie in Form von GTP, um den Initiationskomplex auszubilden. Nach Abschluss des Initiationsvorgangs liegt die Initiator-tRNA^{Met} in der P-Stelle des fertigen Ribosoms; die A-Stelle ist noch unbesetzt und bereit für die Aufnahme ihrer ersten Aminoacyl-tRNA. Polypeptide besitzen, ebenso wie Nucleinsäuremoleküle, eine Orientierung und werden von Zellen immer in derselben Richtung synthetisiert. Das erste Methionin bildet immer das Aminoende (Aminoterminus, N-Terminus) der Peptidkette. Die Synthese schreitet danach bis zum Carboxylende fort (Carboxyterminus, C-Terminus).

Verlängerung der Polypeptidkette Während der Elongationsphase (Verlängerungsphase) werden entsprechend der Information der mRNA neue Aminosäurereste an die Peptidkette angeknüpft. An jeder neuen Verknüpfung sind mehrere Proteine, die sogenannten Elongationsfaktoren, beteiligt. Der Prozess folgt dem in der Abbildung 17.14 dargestellten dreigliedrigen Ablauf. Die RNA bewegt sich mit dem 5'-Ende voran durch das Ribosom, so dass die mRNA in 5'→3'-Richtung abgelesen wird.

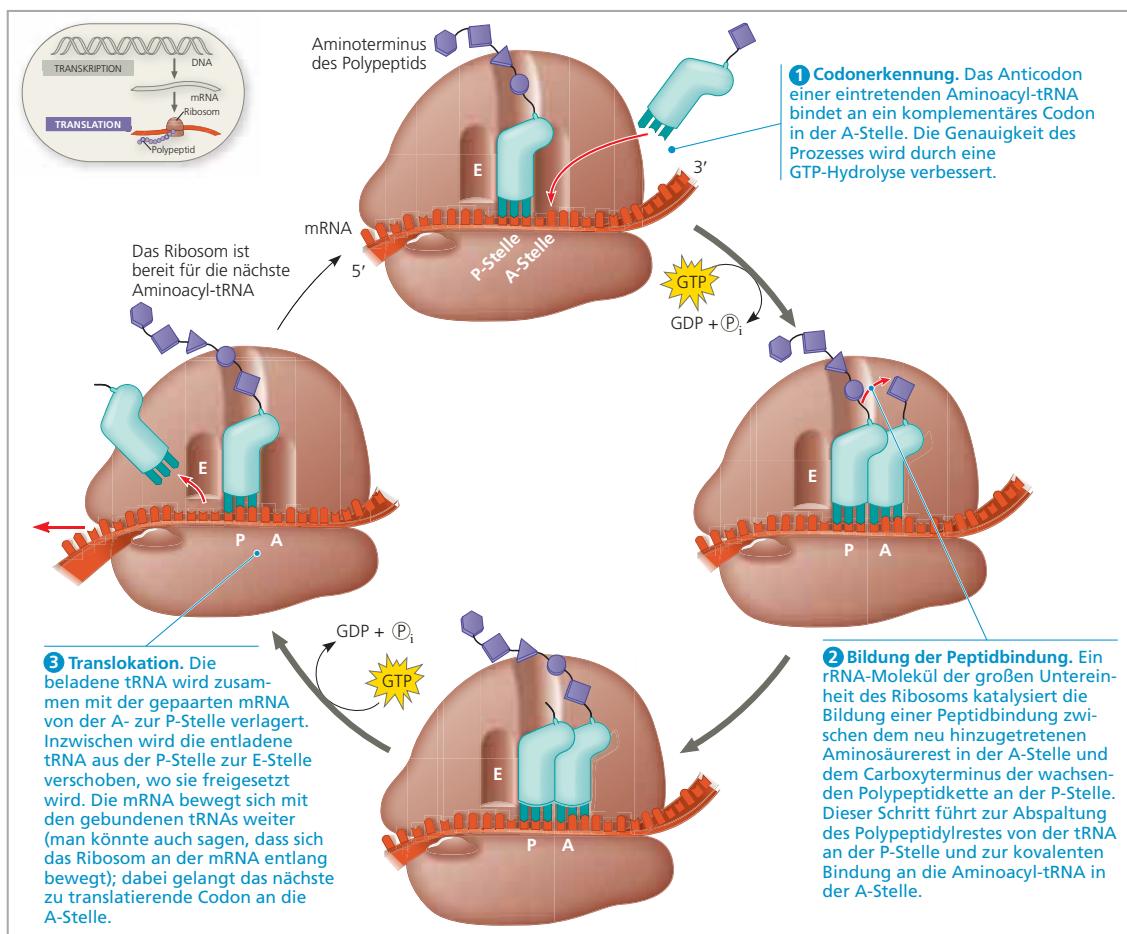


Abbildung 17.14: Der Elongationszyklus der Translation. Die Hydrolyse von GTP spielt eine wichtige Rolle bei der Elongation (Kettenverlängerung). Die Elongationsfaktoren – eine Gruppe von Proteinen – sind hier nicht eingezeichnet.

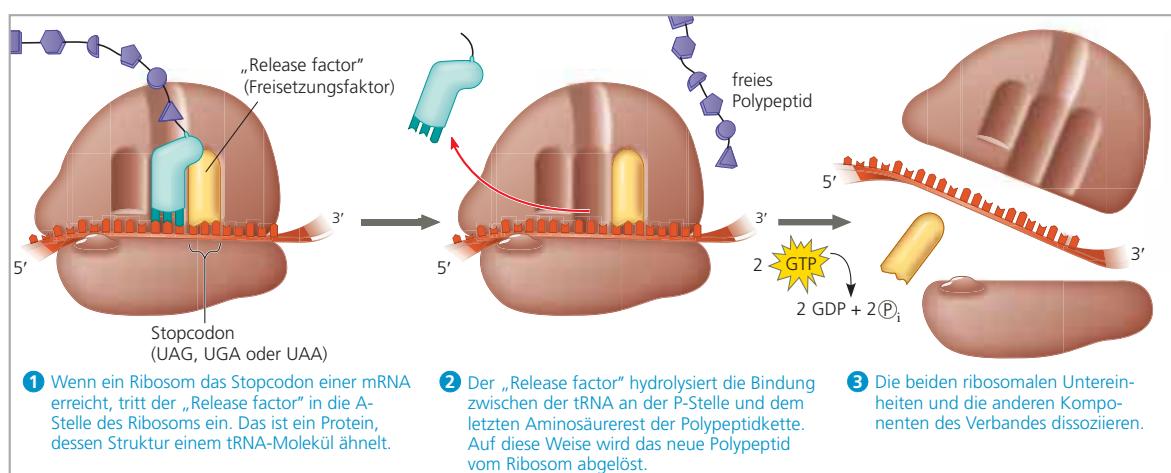
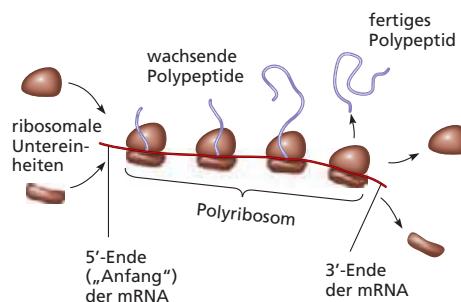
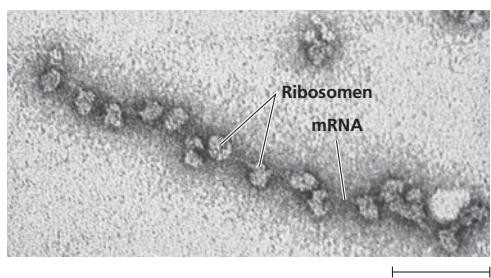


Abbildung 17.15: Termination der Translation. Wie bei der Elongation geht die Termination mit der Hydrolyse von GTP einher. Außerdem werden hier nicht dargestellte Proteinfaktoren benötigt.



(a) Ein mRNA-Molekül wird im Allgemeinen gleichzeitig von mehreren Ribosomen translatiert. Diese Anordnung wird als Polysom oder Polyribosom bezeichnet.



(b) Diese elektronenmikroskopische Aufnahme zeigt ein großes Polysom aus einer Bakterienzelle.

Abbildung 17.16: Polyribosome.

Termination der Translation Der abschließende Schritt der Translation ist die Termination (Beendigung; Abbildung 17.15). Die Verlängerung der Peptidkette setzt sich fort, bis ein Stopcodon der mRNA in der A-Stelle des Ribosoms zu liegen kommt. Die Basentriplets UAG, UAA und UGA sind, da sie nicht für Aminosäuren codieren, Stopsignale der Translation. Sie heißen deshalb auch Stopcodons. Ein Protein, der *Freisetzungsfaktor* (Abk. RF; engl. *release factor*) bindet unmittelbar an das in der A-Stelle liegende Stopcodon. Der Freisetzungsfaktor katalysiert die Hydrolyse der Bindung zwischen dem Peptidylrest und der ihn tragenden Peptidyl-tRNA. Es kommt daher an der P-Stelle zur Freisetzung der Polypeptidkette, die durch den Austrittstunnel in der großen Untereinheit des Ribosoms ins Cytoplasma gelangt (Abbildung 17.12 a). Der Rest des Translationsapparates zerfällt in einem mehrstufigen Prozess, an dem weitere Proteinfaktoren beteiligt sind. Diese Dissoziation des Ribosoms erfordert die Hydrolyse von zwei weiteren GTP-Molekülen, um die Energie bereitzustellen.

Polyribosomen Mehrere Ribosomen übersetzen im Regelfall gleichzeitig dasselbe mRNA-Molekül. Es werden gleichzeitig mehrere Translationsprodukte hergestellt (Abbildung 17.16).

17.4.3 Vom Polypeptid zum funktionsfähigen Protein

Der Translationsprozess allein reicht oft nicht aus, um ein funktionelles Protein hervorzubringen. In diesem Abschnitt des Kapitels werden Sie erfahren, welchen Modifikationen eine Polypeptidkette nach der Translation unterliegen kann. Außerdem werden wir in aller Kürze die Mechanismen ansprechen, die den Transport bestimmter Proteine an ihre jeweiligen Zielorte in der Zelle festlegen.

Proteinfaltung und posttranskriptionale Modifikationen Noch während ihrer Synthese beginnt eine Polypeptidkette spontan damit, sich räumlich zu falten. Dies ist eine Folge ihrer Primärstruktur (Abfolge der Aminosäuren). Es bildet sich ein Protein mit einer spezifischen Struktur (Konformation), die durch seine Sekundär- und Tertiärstruktur bestimmt wird (siehe Abbildung 5.14). Ein Gen legt also die Primärstruktur eines Polypeptids fest, aus der sich je nach den Umgebungsbedingungen eine bestimmte Proteinstruktur ergibt. In vielen Fällen sind in der Zelle Chaperone (**Faltungshelferproteine**) an der Ausbildung der richtigen Konformation beteiligt.

Weitere Schritte in Form posttranskriptionaler Modifikationen können nötig sein, bevor ein Protein seine Aufgabe in der Zelle erfüllen kann. Ausgewählte Aminosäurereste können durch die kovalente Bindung von Glycosylresten („Zuckern“), Lipiden, Phosphatgruppen oder anderen chemischen Modifikationen verändert werden. Enzyme können einen oder mehrere Aminosäuren vom Aminoende der Polypeptidkette abspalten (partielle Proteolyse). Beispielsweise wird Insulin zunächst als Teil einer größeren Polypeptidkette (Prohormon) synthetisiert und erst danach durch eine enzymatische Spaltung als aktives Hormon freigesetzt. Dabei wird in der Mitte der Polypeptidkette gezielt ein Stück herausgetrennt. Es entstehen zwei Polypeptide, die dann durch einen weiteren Typ von posttranskriptionaler Modifikation, nämlich über Disulfidbrücken (–S–S–), durch ein Enzym kovalent miteinander verbunden werden. In anderen Fällen treten zwei oder mehr Polypeptidketten, die unabhängig voneinander synthetisiert worden sind, zusammen und werden so zu Untereinheiten eines multimeren Proteins mit einer Quartärstruktur. Ein bekanntes Beispiel hierfür ist das Hämoglobin (siehe Abbildung 5.14).

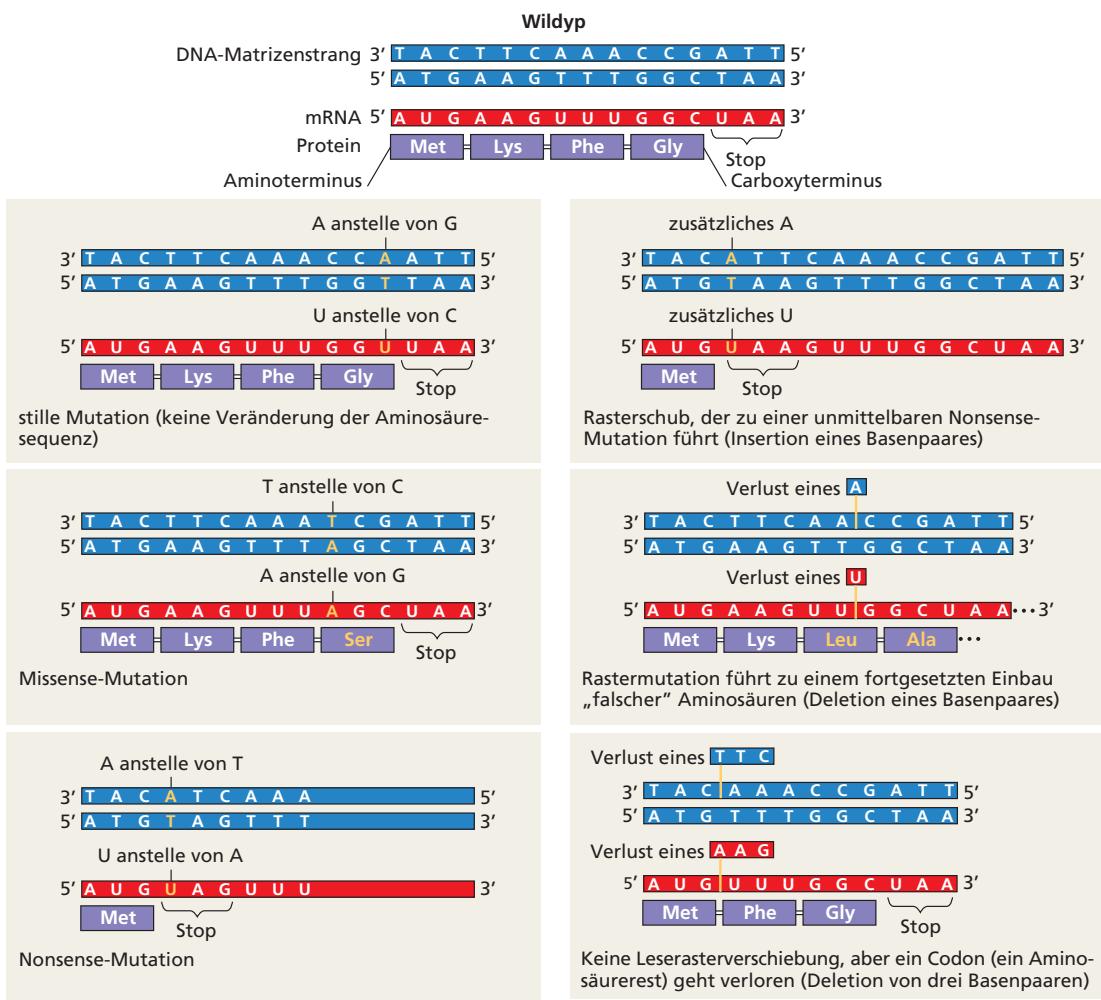
VERSTÄNDNISFRAGEN

1. Welche beiden Prozesse stellen sicher, dass der richtige Aminosäurerest in eine wachsende Polypeptidkette eingebaut wird?
2. Beschreiben Sie, wie die Bildung von Polyribosomen sich als nützlich für die Zelle erweisen kann.
3. Was wäre, wenn? Erörtern Sie, auf welche Weise die Struktur von rRNAs wahrscheinlich zur Ribosomenfunktion beiträgt.

17.5 Punktmutationen können die Struktur und Funktion eines Proteins beeinflussen

Mutationen sind für die gewaltige Vielfalt an Genen verantwortlich, die sich bei den verschiedenen Lebewesen finden, weil sie die Quelle neuer Allele und neuer Gene darstellen. In Abbildung 15.7 haben wir großräumige Mutationen betrachtet – chromosomale Umlagerungen, die lange Abschnitte der DNA betreffen. Im Weiteren möchten wir uns näher mit **Punktmutationen** beschäftigen – chemischen Veränderungen der DNA, die nur einzelne Basen beziehungsweise Basenpaare betreffen.

Falls eine Punktmutation in einer Keimzelle oder einer ihrer Vorläuferzellen auftritt, kann sie auf die Nachkommen übergehen und so auch auf folgende Generationen (wenn sie nicht die Lebens- und Fortpflanzungsfähigkeit beeinflusst). Hat eine Mutation in der Keimbahn schwerwiegende Auswirkungen auf den Phänotyp, liegt eine Erbkrankheit vor. So lässt sich etwa das Krankheitsbild der Sichelzellenanämie auf eine Mutation eines einzelnen Basenpaares im β -Globin-Gen (das die β -Untereinheit des Hämoglobins codiert) zurückführen.



(a) Basenpaar-Substitution.

(b) Basenpaar-Insertion oder -Deletion.

Abbildung 17.17: Die verschiedenen Arten von Punktmutationen. Mutationen sind Veränderungen der DNA, die zu Veränderungen der mRNAs und der von diesen gebildeten Proteinen führen können, wenn sie im codierenden Bereich von Genen auftreten.

**MERKE!**

Insertionen (Baseneinschübe) und Deletionen (Basenausfälle) sind Mutationen durch überzählige oder wegfallende Basenpaare.

VERSTÄNDNISFRAGEN

1. Was passiert, wenn ein Nucleotidpaar in der Mitte des codierenden Bereichs eines Gens fehlt, also deletiert ist?
2. Was wäre, wenn? Ein Gen, dessen Matrizenstrang die Basensequenz 3'-TAC TTG TCC GAT AGC-5' enthält, mutiert zu 3'-TAC TTG TCC AAT AGC-5'. Zeichnen Sie für den Ausgangs- und den mutierten Strang jeweils den Gegenstrang, die sich bei einer Transkription ergebende RNA-Sequenz sowie die aus einer Translation resultierende Aminosäuresequenz. Beginnen Sie den Triplettscode hierfür bei der ersten Base. Welchen Effekt hat die Mutation auf die Aminosäuresequenz?

17.5.1 Formen der Punktmutation

Punktmutationen lassen sich in drei Gruppen unterteilen: Basenpaar-Austausche, Basenpaar-Insertionen und Basenpaar-Deletionen.

Substitutionen Eine **Basenpaar-Substitution** (ein **Basenpaar-Austausch**) ist der Ersatz eines Nucleotids und seines Gegenübers auf dem komplementären DNA-Strang durch ein anderes Nucleotidpaar (Abbildung 17.17).

Insertionen und Deletionen **Insertionen** (Baseneinschübe) und **Deletionen** (Basenausfälle) sind Mutationen durch überzählige oder wegfallende Basenpaare.

17.5.2 Mutagene

Mutationen können verschiedene Ursachen haben: Fehler während der Replikation der DNA oder der Rekombination können zu Substitutionen, Deletionen, Insertionen oder anderen größeren Veränderungen der DNA führen. Wenn während der Replikation ein falsches Nucleotid in die Molekülkette eingefügt wird, kommt es zur Fehlpaarung mit der gegenüberliegenden Base des komplementären Stranges. Meist wird ein solcher Fehler durch die Reparaturssysteme, mit denen wir uns vertraut gemacht haben, behoben. Wenn dies nicht geschieht, wird die fehlerhaft eingegebene Base bei der nächsten Replikationsrunde zusammen mit dem Rest des Molekülstranges als Matrize verwendet und die Mutation bleibt auf diese Weise erhalten.

Mutationen in der DNA können durch viele physikalische Einflüsse und chemische Substanzen, die allgemein als **Mutagene** bezeichnet werden, hervorgerufen werden. Die mutagenen Substanzen (chemische **Mutagene**) lassen sich verschiedenen Gruppen zuordnen. So handelt es sich bei Basenanaloga um Stoffe, die anstelle der normalen Nucleobasen in die Nucleinsäuren eingebaut werden. Andere mutagene Stoffe stören die Replikation der DNA, indem sie sich zwischen den Basenpaaren der DNA einlagern (interkalieren) und so die Doppelhelixstruktur stören. Noch andere Mutagene sind reaktive Substanzen, die Basen chemisch modifizieren und so die Basenpaarung verändern.

Man hat verschiedene Methoden entwickelt, um die mutagene Wirkung von Chemikalien quantitativ zu bestimmen. Diese Verfahren werden hauptsächlich eingesetzt, um bereits verbreitete oder neu synthetisierte Substanzen auf ihre mutagene Wirkung zu untersuchen. Dies macht Sinn, da die meisten Karzinogene (krebszeugende Stoffe) auch Mutagene sind und umgekehrt die meisten Mutagene auch Krebs auslösen.

17.6 Das Genkonzept gilt universell für alle Lebewesen, nicht aber die Mechanismen der Genexpression

Obwohl der Ablauf von Transkription und Translation bei Bakterien und Eukaryoten sehr ähnlich ist, haben wir bereits auf bestimmte Unterschiede in der zellulären Maschinerie und den Details der Vorgänge hingewiesen.

17.6.1 Ein Vergleich der Genexpression bei Bakterien, Archaea und Eukaryoten

Bakterielle und eukaryotische RNA-Polymerasen sind deutlich unterschiedlich aufgebaut. Die einzelne RNA-Polymerase der Archaea ähnelt eher den drei RNA-Polymerasen der Eukaryoten als denjenigen der Bakterien. Auch verwenden Archaea und Eukaryoten – anders als Eubakterien – einen komplexen Satz von

Transkriptionsfaktoren. Die Transkriptionstermination verläuft bei Bakterien anders als bei Eukaryoten. Auch hier gibt es erste Anhaltspunkte dafür, dass dieser Vorgang bei Archaea eher dem bei Eukaryoten ähnelt.

Auch für die Translation benutzen Bakterien und Eukaryoten deutlich unterschiedlich aufgebaute Ribosomen. Die Ribosomen der Archaea haben die gleiche Größe wie bakterielle (70S), doch ähneln sie in ihrer Sensitivität gegenüber Hemmstoffen eher den größeren (80S) Ribosomen der Eukaryoten. Wir haben bereits darauf hingewiesen, dass sich auch die Initiation der Translation zwischen Bakterien und Eukaryoten im Detail unterscheidet. In dieser Hinsicht verhalten sich die Archaea wieder eher wie Eubakterien.

Der wichtigste Unterschied zwischen Bakterien und Eukaryoten bei der Genexpression ergibt sich aus dem weitgehenden Fehlen einer Kompartimentierung der prokaryotischen Zelle. Wie in einem Großraumbüro stellt eine Bakterienzelle einen übergangslosen Ablauf vom Gen zum Protein sicher. Da ein Zellkern fehlt, folgen Transkription und Translation direkt aufeinander. Das neu gebildete Protein kann in der kleinen, nicht unterteilten Zelle rasch zu seinem Zielort gelangen. Man weiß im Moment noch recht wenig darüber, ob Transkription und Translation in den Zellen der Archaea ähnlich miteinander gekoppelt sind, doch scheint dies sehr wahrscheinlich. Im Gegensatz dazu trennt bei Eukaryoten die Kernmembran die Prozesse der Transkription von denen der Translation und bildet ein geschlossenes Kompartiment für die umfangreiche Prozessierung der RNA. Die Prozessierung umfasst weitere Schritte, deren Regulation dabei behilflich sein kann, die aufeinander abgestimmten Aktivitäten in der arbeitsteiligen eukaryotischen Zelle zu koordinieren (siehe Kapitel 18). Schließlich verfügen Eukaryoten über komplizierte Mechanismen für den zielgerichteten Transport von Proteinen in das für sie bestimmte Organell oder an einen anderen Zielort.

17.6.2 Was ist ein Gen? Eine neue Betrachtung

Unsere Definition eines Gens hat sich im Verlauf der vorangegangenen Kapitel ebenso gewandelt wie im Laufe der Geschichte der Genetik selbst. Wir sind von Mendels Konzept des Gens als eigenständige Vererbungseinheit, die ein phänotypisches Merkmal festlegt, ausgegangen.

Die Aussage, dass ein Gen ein Polypeptid codiert, ist offensichtlich zu stark vereinfacht. Die meisten eukaryotischen Gene enthalten in ihren offenen Leserastern (ORFs; engl. „open reading frames“) nicht codierende Abschnitte, die Introns, die so umfangreich sein können, dass große Anteile der Gene sich nicht im Translationsprodukt wiederfinden. Zu einem Gen gehören auf der molekularen Ebene neben dem offenen Leseraster, das die codierenden Sequenzen enthält, auch der Promotor und andere regulatorische Bereiche der DNA. Diese auf der DNA liegenden Sequenzen werden nicht transkribiert, sind aber zweifelsfrei doch Teil eines Gens als Funktionseinheit, weil ohne sie die Transkription nicht stattfinden kann. Unsere molekulare Definition eines Gens muss außerdem breit genug angelegt sein, um auch codierende DNA einzuschließen, die zu nicht translatierten RNAs wie rRNA, tRNA und anderen umgeschrieben wird. Diese Gene spielen, obgleich sie nicht zu Translationsprodukten führen, eine entscheidende Rolle in der Zelle. Dies führt uns zu der folgenden Definition: *Ein Gen ist ein DNA-Bereich, der exprimiert werden kann und dabei entweder ein Polypeptid oder ein RNA-Molekül als Endprodukt mit einer Funktion herstellt.*

MERKE!

Ein Gen ist ein DNA-Bereich, der exprimiert werden kann und dabei entweder ein Polypeptid oder ein RNA-Molekül als Endprodukt mit einer Funktion herstellt.

VERSTÄNDNISFRAGEN

- Was wäre, wenn? In eukaryotischen Zellen hat man eine merkwürdige Struktur gefunden, bei der der Poly-A-Schwanz einer mRNA mit Proteinen in der Nähe der 5'-Cap-Struktur wechselwirkt, so dass sich eine fast zirkuläre Struktur ergibt. Wie könnte dies zur Erhöhung des Wirkungsgrades der Translation führen?

Kapitel 18

Regulation der Genexpression

- ✓ Bakterien reagieren auf wechselnde Umweltbedingungen häufig mit Transkriptionsveränderungen
- ✓ Krebs entsteht durch genetische Veränderungen, die den Zellzyklus deregulieren
- ✓ Die Expression eukaryotischer Gene kann auf verschiedenen Stufen reguliert werden



18.1 Bakterien reagieren auf wechselnde Umweltbedingungen häufig mit Transkriptionsveränderungen

Bakterienzellen, die Nährstoffe und Energie sparsam nutzen können, haben einen Selektionsvorteil gegenüber Zellen, die dazu nicht in der Lage sind. Die natürliche Selektion hat daher Bakterien begünstigt, die nur die Gene exprimieren, deren Produkte von der Zelle benötigt werden.

Stellen wir uns etwa eine einzelne *Escherichia coli*-Zelle in der wechselnden Umgebung unseres Dickdarms vor, die von der Nährstoffaufnahme ihres Wirtes abhängig ist. Fehlt hier beispielsweise die für das Bakterium lebenswichtige Aminosäure Tryptophan, wird es die Tryptophanbiosynthese aus anderen Vorstufen anschalten (Tryptophanbiosyntheseweg). Wenn der Mensch zu einem späteren Zeitpunkt proteinreiche Nahrung zu sich nimmt, stellt die Bakterienzelle die Produktion von Tryptophan ein, für die sie nun unnötig Rohstoffe und Energie verschwendet würde, wenn die Aminosäure direkt aus der Umgebung aufgenommen werden kann. Dies ist nur ein Beispiel dafür, wie Bakterien ihren Stoffwechsel sich ändernden Umweltbedingungen anpassen.

Das Beispiel der Tryptophanbiosynthese ist auch in Abbildung 18.2 gewählt, um zwei Ebenen der Stoffwechselkontrolle zu verdeutlichen. Zunächst vermag die Zelle die Aktivität bereits vorhandener Enzyme zu regulieren. Dies geht sehr schnell und beruht auf der Eigenschaft vieler Enzyme, ihre Aktivität unter dem Einfluss kleiner Moleküle zu steigern oder zu vermindern (allosterische Regulation; nähere Einzelheiten dazu siehe Kapitel 8). So wird die Aktivität des ersten Enzyms in der Tryptophanbiosynthese durch das Endprodukt Tryptophan gehemmt (Endprodukthemmung; Abbildung 18.2). Wenn sich Tryptophan in der Zelle anstaut, hemmt es damit seine weitere Synthese. Solche Endprodukthemmungen sind typisch für anabole (aufbauende) Stoffwechselwege. Sie erlauben es der Zelle, sich schnell an kurzfristige Schwankungen in der Verfügbarkeit einer benötigten Substanz einzustellen.

Die Steuerungsmechanismen der bakteriellen Genexpression wurden als Erstes im sogenannten Operonmodell zusammengefasst, das im Jahr 1961 von Francois Jacob und Jacques Monod vom Pasteur-Institut in Paris vorgestellt wurde. Schauen wir uns an, was ein Operon ist und wie es funktioniert. Dabei soll uns zunächst wieder die Tryptophanbiosynthese als Beispiel dienen.

18.1. Das Operon-Konzept

Escherichia coli synthetisiert die Aminosäure Tryptophan (Trp) in mehreren Schritten aus einer Ausgangsverbindung (Abbildung 18.2). Jeder Reaktionsschritt des Stoffwechselweges wird von einem bestimmten Enzym katalysiert, wobei die fünf dafür codierenden Gene hintereinander auf dem Bakterienchromosom angeordnet sind. Die Gengruppe besitzt nur einen einzigen, gemeinsamen Promotor und bildet eine Transkriptionseinheit. (Wie in Kapitel 17 beschrieben, ist der Promotor die Bindestelle der RNA-Polymerase auf der DNA, an der die Transkription beginnt.) Durch die Transkription wird also in diesem Fall ein einzelnes, langes mRNA-Molekül mit der Information für die fünf Enzyme gebildet, die die Tryptophanbiosynthese katalysieren. Bei der Translation stellt die Zelle fünf einzelne Polypeptide anhand dieser mRNA her, die fünf separate Leseraster enthält, die jeweils durch eigene Start- und Stopcodons bestimmt werden.

Ein wichtiger Vorteil des Zusammenlegens von Genen in einer Transkriptionseinheit ist die Möglichkeit, gemeinsame Funktionen durch einen einzigen Schalter ein- oder ausschalten zu können, der die gesamte Gengruppe steuert, das heißt man erhält eine koordinierte Kontrolle. Wenn eine *E. coli*-Zelle aufgrund von Tryptophanmangel den Biosyntheseweg benötigt, werden die

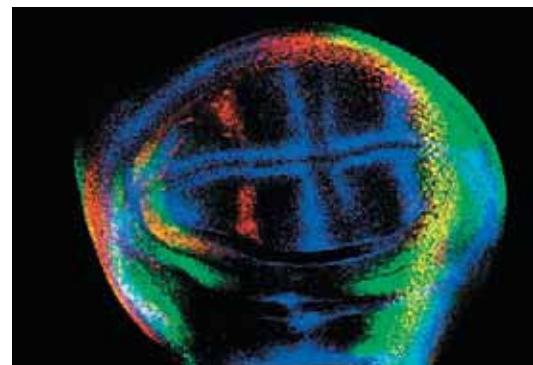


Abbildung 18.1: Welche Faktoren regulieren das Expressionsmuster verschiedener Gene?

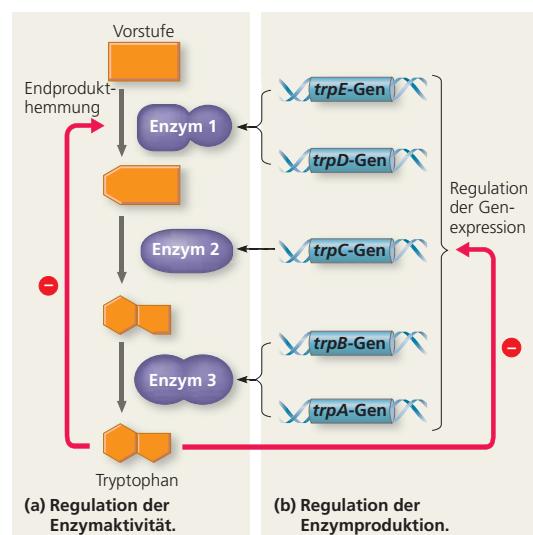


Abbildung 18.2: Die Regulation eines Stoffwechselweges. Ein Tryptophan-Überschuss kann sich auf zwei unterschiedlichen Ebenen auf die Synthese der Aminosäure auswirken: (a) Die Aktivität des ersten Enzyms des Stoffwechselwegs kann relativ schnell gehemmt werden (Endprodukthemmung). (b) Die Expression aller Gene, die für Enzyme dieses Biosynthesewegs codieren, kann抑制iert werden (Repression). 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 steht für Hemmung.

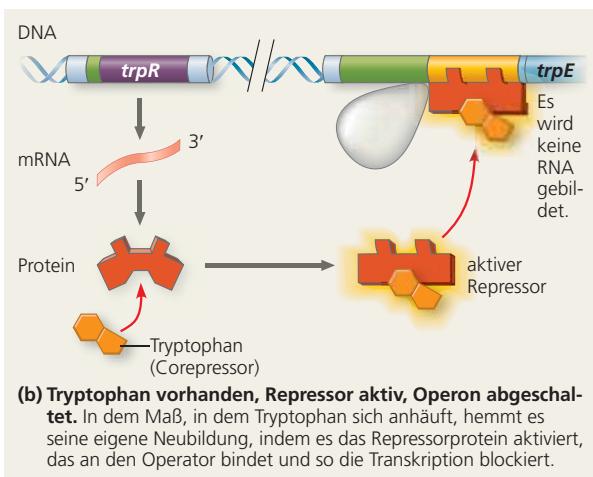
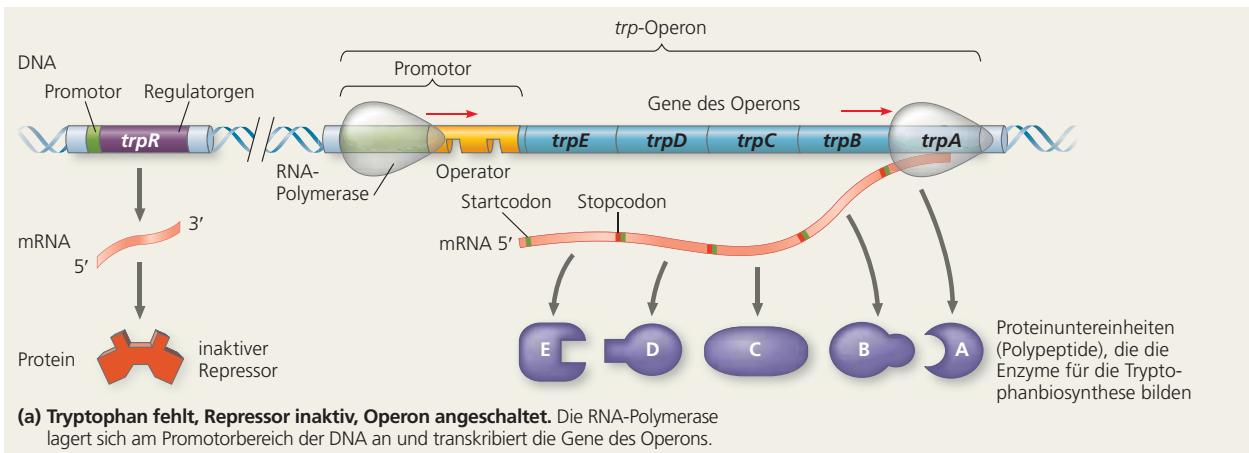


Abbildung 18.3: Das trp-Operon in *Escherichia coli*: Regulation durch Repression der Genexpression. Tryptophan ist eine Aminosäure, deren Synthese in Bakterien durch einen Stoffwechselweg mit mehreren enzymatischen Schritten erfolgt. Die Transkription der für die Enzyme codierenden Gene kann reprimiert 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.

Beschreiben Sie die Vorgänge am trp-Operon, wenn die Zelle ihren Vorrat an Tryptophan verbraucht hat.

notwendigen Enzyme gleichzeitig bereitgestellt. Der zuständige Schalterbereich in der DNA heißt **Operator** (engl. operator(s), Maschinist, Bedienpersonal). Sowohl seine Lage wie auch die Bezeichnung passen zur Funktion dieses genetischen Elements: Er liegt im Promotor oder zwischen diesem und dem Beginn des offenen Leserasters und kontrolliert den Zugang der RNA-Polymerase zu den codierenden Genbereichen. Der Operator bildet zusammen mit dem Promotor und den offenen Leserastern einer solchen Transkriptionseinheit ein **Operon**. Das Tryptophan-Operon (*trp*-Operon) ist nur eines von zahlreichen Operonen des *E. coli*-Genoms (Abbildung 18.3).

Wenn der Operator ein Schalter für die Transkriptionskontrolle ist, wie wird er dann bedient? Im Grundzustand ist das *trp*-Operon aktiv („angeschaltet“), die RNA-Polymerase kann ungehindert an den Promotor binden und die Gene des Operons transkribieren. Das Operon kann aber auch durch den sogenannten *trp*-Repressor abgeschaltet (reprimiert) werden. Der **Repressor** bindet an die DNA des Operators, verhindert den Zugang der RNA-Polymerase zum Promotor und damit die Transkription der Gene. Allgemein binden Repressorproteine jeweils spezifisch an den Operator eines bestimmten Operons. Beispielsweise beeinflusst der *trp*-Repressor ausschließlich das *trp*-Operon und wirkt nicht auf andere Operone im *E. coli*-Genom.

Der *trp*-Repressor ist selbst durch ein **Regulatorogen** namens *trpR* codiert, das weiter entfernt auf dem zirkulären Chromosom lokalisiert ist und von einem

eigenen Promotor kontrolliert wird. Regulatorgene wie das des *trp*-Repressors werden in der Regel ständig (konstitutiv) transkribiert. Allerdings werden sie nur schwach exprimiert, so dass das Repressorprotein nur in wenigen Molekülen in der Zelle vorhanden ist. Wenn der Repressor aber immer vorhanden ist, stellt sich die Frage, warum das *trp*-Operon nicht ständig abgeschaltet ist? Erstens ist die Bindung des Repressors (Protein) an den Operator (DNA) reversibel. Der Operator pendelt also zwischen seinem freien Zustand und dem mit einem Repressor besetzten Zustand. Die Dauer, in der sich der Repressor also in einem der beiden Zustände befindet, hängt von der Konzentration aktiver Repressormoleküle in der Zelle ab. Als zweiter Faktor unterliegt die Aktivität des *trp*-Repressors (wie die der meisten regulatorischen Proteine) wiederum einer allosterischen Regulation, das heißt, er kann in einer aktiven oder in einer inaktiven Konformation vorliegen (siehe Abbildung 8.14). Der *trp*-Repressor liegt nach seiner Synthese in einer inaktiven Konformation vor, die sich in einer geringen Bindungsaffinität für den *trp*-Operator widerspiegelt. Wird aber die allosterische Bindestelle des *trp*-Repressors durch Tryptophan besetzt, nimmt das Protein seine aktive Konformation ein und lagert sich an den Operator des Operons an, um es abzuschalten. An dieser Stelle ist es wichtig, sich klar zu machen, dass es sich bei den Regulationsmechanismen der Genexpression nicht wirklich um ein „An- oder Abschalten“ handelt, obwohl wir zum besseren Verständnis bei diesem Bild bleiben werden. Wie Sie gesehen haben, handelt es sich bei der Bindung des *trp*-Repressors um einen dynamischen Prozess. In einer lebenden *E. coli*-Zelle ergibt sich die tatsächliche Menge des gebildeten Transkripts aus dem zeitlichen Anteil, mit dem der Repressor an seinen Operator gebunden ist. Weder die theoretisch möglichen 100 Prozent noch ein vollkommenes Abschalten auf null Prozent Transkription werden also jemals in einem biologischen System erreicht. Außerdem greift am *trp*-Operon noch eine weitere Regulation, die auf der Kopplung von Transkription und Translation bei Bakterien beruht und als „Attenuation“ bezeichnet wird. Aus Gründen der Übersichtlichkeit gehen wir auf dieses Phänomen hier nicht ein und möchten auf spezialisierte Lehrbücher der Genetik und Zellbiologie verweisen.

Das Tryptophan selbst wirkt in diesem System als **Co-Repressor**, also als ein kleines Molekül, das einen Repressor durch seine Bindung aktiviert, um ein Operon abzuschalten. Wenn sich Tryptophan in der Zelle anreichert, steht also immer mehr Co-Repressor für die Bindung an die *trp*-Repressormoleküle zur Verfügung, die dann an den *trp*-Operator binden und die weitere Bildung der Enzyme für die Tryptophanbiosynthese unterbinden. Wenn die Tryptophanmenge in der Zelle wieder absinkt, beginnt die Transkription des *trp*-Operons erneut. Dies ist ein Beispiel dafür, wie die Genexpression in einer Zelle auf intra- und extrazelluläre Veränderungen reagiert.

18.1.2 Reprimierbare und induzierbare Operone: Zwei Formen der negativen Regulation der Genexpression

Das *trp*-Operon wird auch als ein reprimierbares Operon bezeichnet, weil es normalerweise transkribiert und erst durch die Bindung eines aktiven Repressors stillgelegt wird. Wie wir gesehen haben, erfolgt dies durch allosterische Bindung des Co-Repressors Tryptophan an den Repressor. Im Gegensatz dazu wird ein induzierbares Operon im Grundzustand nicht transkribiert, kann aber angeschaltet werden, wenn ein kleines Molekül an ein Regulatorprotein bindet. Man bezeichnet diese Art der Kontrolle als **Induktion** und das kleine Molekül als **Induktor** (lat. *inducere*, veranlassen, herbeiführen). Als Paradebeispiel für ein induzierbares Operon gilt das *lac*-Operon von *E. coli*, das die Enzyme für die Aufnahme und den Abbau der Lactose (Milchzucker) codiert und dessen Regulation durch die Pionierarbeiten von Jacob und Monod aufgeklärt wurde.

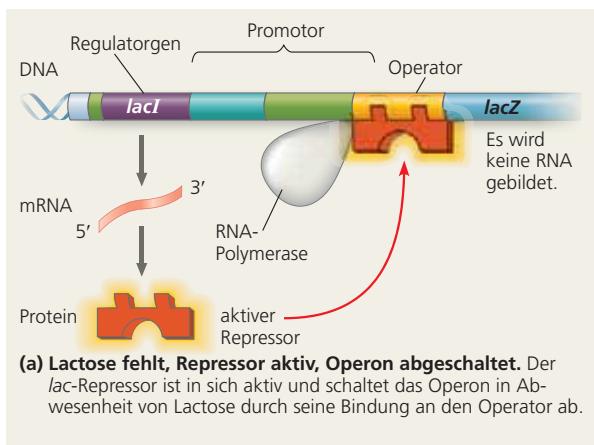
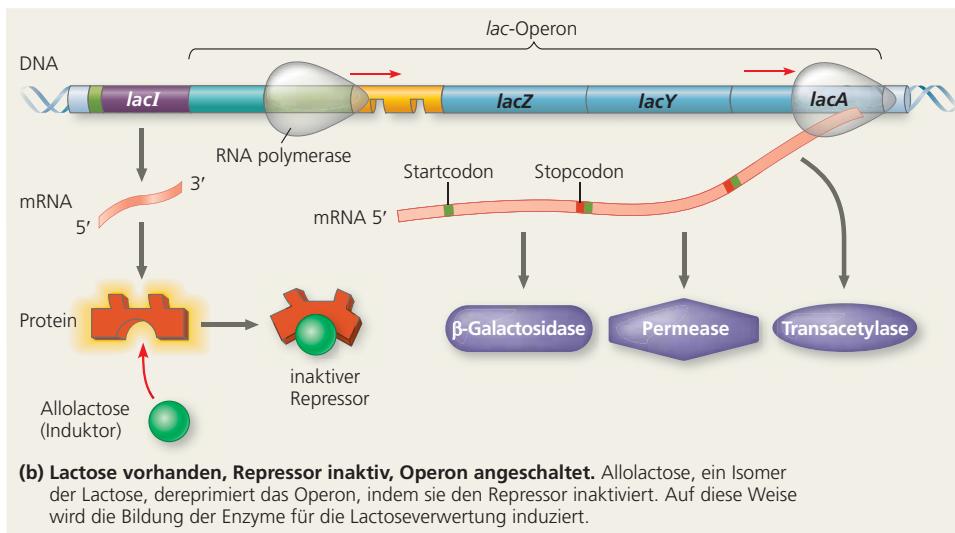


Abbildung 18.4: Das lac-Operon von *Escherichia coli*: Regulation durch Induktion der Genexpression. Für die Verwertung von Lactose (Milchzucker) durch *E. coli* werden zwei Enzyme benötigt, die im lac-Operon codiert sind. Das lacZ-Gen codiert die β-Galactosidase – das Enzym, das die Lactose in Glucose 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.



VERSTÄNDNISFRAGEN

- Wie verändert die Bindung von Tryptophan als Co-Repressor und der Allolactose als Induktor die Wirkung der betreffenden Repressoren und wie wirkt sie sich auf die Transkription aus?
- Durch eine bestimmte Mutation im lac-Operator in *E. coli* wird dieser so verändert, dass der Repressor nicht mehr binden kann. Wie sollte sich das auf die Produktion der β-Galactosidase in der betroffenen Zelle auswirken?
- Was wäre, wenn? Beschreiben Sie die Bindung der RNA-Polymerase, des Repressors und des Aktivators, wenn sowohl Lactose- als auch Glucosemangel herrschen. Wie wirkt sich dies auf die Transkription des lac-Operons aus? Wie könnte die Transkription anderer Gene außerhalb des lac-Operons reguliert werden, falls ein anderer Zucker verfügbar wäre?

Das Disaccharid Lactose kann von *E. coli*-Zellen im menschlichen Dickdarm als Nahrungsquelle genutzt werden, etwa wenn der Wirt Milch getrunken hat. Der Lactoseabbau beginnt mit der Hydrolyse des Disaccharids zu Glucose und Galactose mithilfe des Enzyms β-Galactosidase. Wächst eine *E. coli*-Zelle in einer Umgebung ohne Lactose, so sind nur wenige Moleküle dieses Enzyms vorhanden. Wird dem Medium aber Lactose als einziger Zucker zugesetzt, steigt die Konzentration der β-Galactosidasemoleküle in der Zelle innerhalb von 15 Minuten auf das Tausendfache an.

Das lac-Operon umfasst neben dem Gen für die β-Galactosidase noch zwei weitere Gene (Abbildung 18.4 b). Eines davon, lacY, codiert für ein Transportprotein, welches die Aufnahme von Lactose in die Zelle bewirkt. Die gesamte Transkriptionseinheit wird durch einen Promotor und einen Operator gesteuert. Das Regulatorgen lacI liegt außerhalb des Operons und codiert einen allosterisch regulierbaren Repressor, der bei Bindung an den lac-Operator das nachgeschaltete Operon stilllegt. Dies entspricht der Regulation am trp-Operon, aber mit einem wesentlichen Unterschied: Der trp-Repressor ist für sich inaktiv und wird erst durch Tryptophan als Co-Repressor aktiviert. Dagegen ist der lac-Repressor für sich bereits aktiv und schaltet die Transkription des lac-Operons ab. Hier wird erst durch die Bindung eines **Induktors** der Repressor inaktiviert und das Operon kann transkribiert werden.

Copyright

Daten, Texte, Design und Grafiken dieses eBooks, sowie die eventuell angebotenen eBook-Zusatzdaten sind urheberrechtlich geschützt. Dieses eBook stellen wir lediglich als **persönliche Einzelplatz-Lizenz** zur Verfügung!

Jede andere Verwendung dieses eBooks oder zugehöriger Materialien und Informationen, einschließlich

- der Reproduktion,
- der Weitergabe,
- des Weitervertriebs,
- der Platzierung im Internet, in Intranets, in Extranets,
- der Veränderung,
- des Weiterverkaufs und
- der Veröffentlichung

bedarf der **schriftlichen Genehmigung** des Verlags. Insbesondere ist die Entfernung oder Änderung des vom Verlag vergebenen Passwortschutzes ausdrücklich untersagt!

Bei Fragen zu diesem Thema wenden Sie sich bitte an: info@pearson.de

Zusatzdaten

Möglicherweise liegt dem gedruckten Buch eine CD-ROM mit Zusatzdaten bei. Die Zurverfügungstellung dieser Daten auf unseren Websites ist eine freiwillige Leistung des Verlags. **Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.**

Hinweis

Dieses und viele weitere eBooks können Sie rund um die Uhr und legal auf unserer Website herunterladen:

<http://ebooks.pearson.de>