

Regulation der Genexpression bei Bakterien (Überblick)

Kontrolle der Genexpression

Gene können entweder konstitutiv oder kontrolliert exprimiert werden. Vermutlich unterliegen aber die meisten Gene eine Kontrolle die auf unterschiedlichen Ebenen stattfinden kann: auf transkriptioneller, translationeller oder post-translationeller Ebene (unterschiedlich schneller Proteinabbau) liegen können. Auf enzymatischer Ebene finden dann noch weitere Kontrollen (z. B. Enproduktthemmung etc.) statt, die jedoch hier nicht unter dem Begriff der Genexpression fallen. Die wichtigsten Regulationssysteme sind hier kurz vorgestellt. Viele sind Lehrbuchwissen und können z.B. in

Lehrbuch: B. Lewin "Genes" nachgelesen werden.

A) Genkontrolle auf Transkriptionsebene

1. Genkontrolle durch Transkriptionsregulatoren

1.1 Zuckerverwertungs-Gene

Lactose- und Arabinoseoperon (stellvertretend für viele andere Zuckerverwertungsoperons)

Die Regulation beinhaltet in der Regel einen Regulator (Repressor und/oder Aktivator)

Beim Lactoseoperon von *E. coli* gibt es sowohl einen Repressor (LacI) als auch einen Aktivator (CAP-cAMP)

Katabolitrepression stellt eine zusätzliche Regulationsebene dar.

1.2 SOS-Antwort auf DNA-Schädigung (globale Regulation)

RecA inaktiviert LexA-Repressor

Folge: Derepression von

- a) DNA-Reparaturgenen (uvrA,B,C,D)
- b) Zellteilungsinhibitoren (sfiA)
- c) Lambda-Repressoren (cI)
- d) Repressoren (lexA) - Rückkehr in den Ausgangszustand

2. Genkontrolle durch Signalübertragung

Adaption auf Umweltreize (2-Komponenten-Systeme)

Kontrolle von:

- a) Porinen, OmpC,F (EnvZ/OmpR)
 - b) Phosphataufnahme, Pst-System (PhoR/PhoB)
 - c) Glutaminsynthetase durch Sigma-54 (NRII / NRI)
 - d) Chemotaxis (CheA / CheB) (6)
 - e) Exoproteine (AgrB / AgrA)
 - f) Anaerobiose, aerobe Enzyme (CpxA / ArcA)
 - g) Stickstofffixierung (FixL / FixJ)
- usw.

3. Genkontrolle durch Ausbildung von Transkriptionsterminatoren:

Aminosäurebiosynthese-Gene

"Transkriptionelle Attenuation" am Beispiel des Tryptophanoperons

eine 3-fache Kontrolle:

- a) Tryptophanrepressor
 - b) Transkriptionelle Attenuation
 - c) auf enzymatischer Ebene: "feed back" Hemmung durch Tryptophan
- viele Aminosäurebiosynthese-Operons werden so reguliert!

4. Genkontrolle durch alternative Sigmafaktoren

(globale Regulation)

Sigma-70 (vegetativer Sigmafaktor)

Sigma-32 (Hitzeschockproteine)

Sigma-54 (Gene die u.a. bei N-Mangel induziert werden)

Sigmafaktoren bei der Sporulation:

 Antisigmafaktoren / Anti-Antisigmafaktoren

 Antisigmafaktor bei T4-Infektion (AsiA)

Sigma-S (Stationärphasen- und Streßgene)

Sigma-FliA (Flagellin- und Filamentbiosynthese)

5. Phasenvariation (an/aus) durch Rekombinationsmechanismen (v.a. Virulenzgene)

Phasenvariation bei Typl-Pili (Salmonella) (1, 2)

Phasenvariation bei Staphylococcus (ica) (7)

Rekombination bei duplizierten Genen (Enterotoxin A,B,C,D,E)

6. Stringente Kontrolle

Aminosäuremangel führt zu ppGpp, bindet an RNAP, hemmt Affinität zu Promotor P1 von r- und t-RNA-Promotoren;

Gleichzeitig Hemmung der Biosynthese von ribosomalen Proteinen;

B) Translationsebene

1. Abweichung von der optimalen RBS-Sequenz
2. Abweichung vom optimalen Codon-Gebrauch
3. Translationale Attenuation (Erythromycin-/Chloramphenicolresistenzgen)
4. Antisense RNA
5. Protolytischer Abbau

C) Interaktion von Regulatorproteinen mit RNA-Pol (3-5)

D) Interzelluläre Regulation

1. Quorum sensing durch Ausscheiden von Pheromonen
 - a) Homoserinlactone bei Gram-negativen Bakterien
 - b) Thiolactone bei Gram-positiven Bakterien (z. B. Agr-System bei Staphylokokken)
2. Sexpheromon-System bei *Enterococcus faecalis*

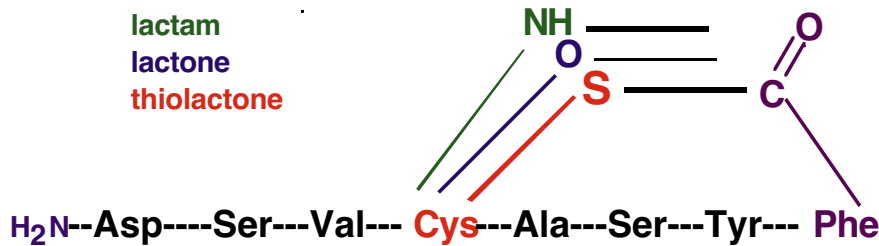
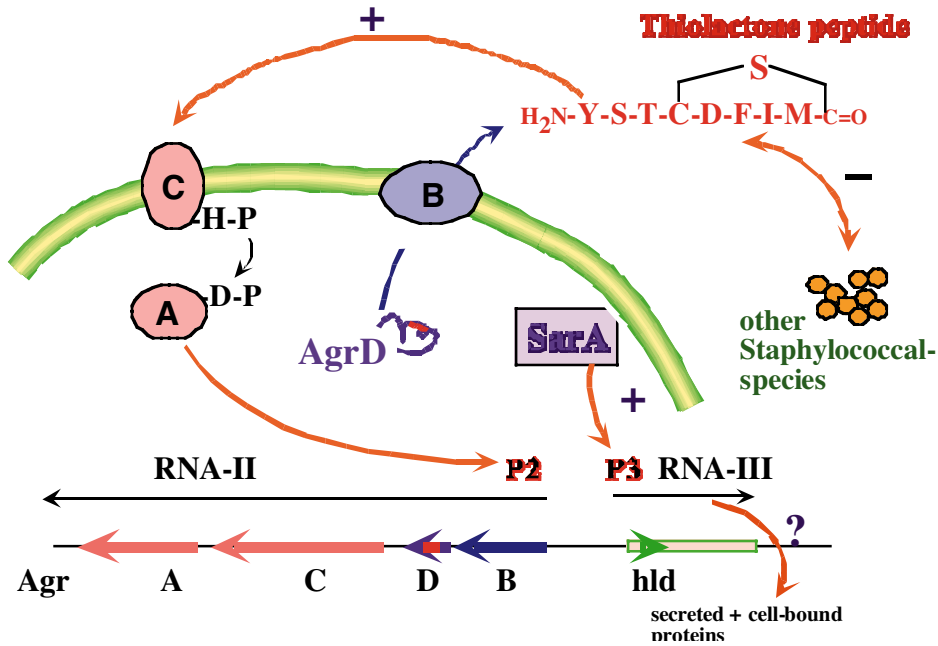
Literatur:

1. **Banemann, A., and R. Gross.** 1997. Phase variation affects long-term survival of *Bordetella bronchiseptica* in professional phagocytes. *Infect. Immun.* **65**:3469-3473.
2. **Blomfield, I. C., D. H. Kulasekara, and B. I. Eisenstein.** 1997. Integration host factor stimulates both FimB- and FimE-mediated site-specific DNA inversion that controls phase variation of type 1 fimbriae expression in *Escherichia coli*. *Molec. Microbiol.* **23**:705-717.
3. **Ishihama, A.** 1993. Protein-protein communication within the transcription apparatus. *J. Bacteriol.* **175**:2483-2489.
4. **Muskhelishvili, G., A. A. Travers, H. Heumann, and R. Kahmann.** 1995. FIS and RNA polymerase holoenzyme form a specific nucleoprotein complex at a stable RNA promoter. *EMBO J.* **14**:1995.
5. **Nilsson, L., A. Vanet, E. Vijgenboom, and L. Bosch.** 1990. The role of FIS in *trans* activation of stable RNA operons of *E. coli*. *EMBO J.* **9**:727-734.
6. **Stock, J. B., and M. G. Surette.** 1996. Chemotaxis, p. 1103-1129. *In* F. C. Neidhardt (ed.), *Escherichia coli and Salmonella*. ASM Press, Washington, D.C.

7.Ziebuhr, W., C. Heilmann, F. Götz, P. Meyer, K. Wilms, E. Straube, and J. Hacker. 1997. Detection of the intracellular adhesion gene cluster (ica) and phase variation in *Staphylococcus epidermidis* blood culture strains and mucosal isolates. *Infect. Immun.* 65:890-896.

Agr-Regulation:

Agr-control of secreted and cell-bound proteins in *S. aureus*



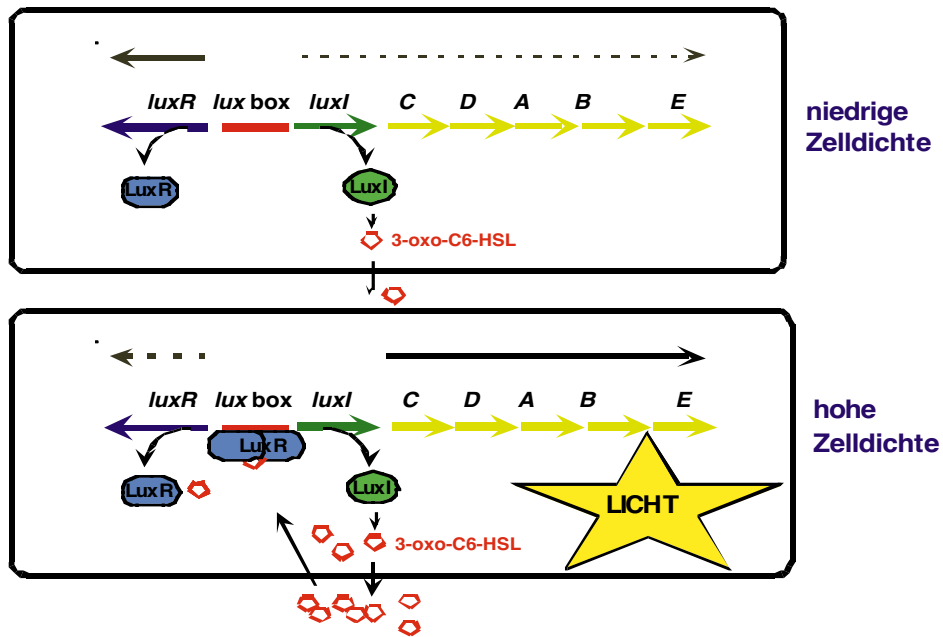
Structure of agr pheromone of *S. epidermidis*

Thiolester linkage between the central Cys and the C-terminal carboxyl group

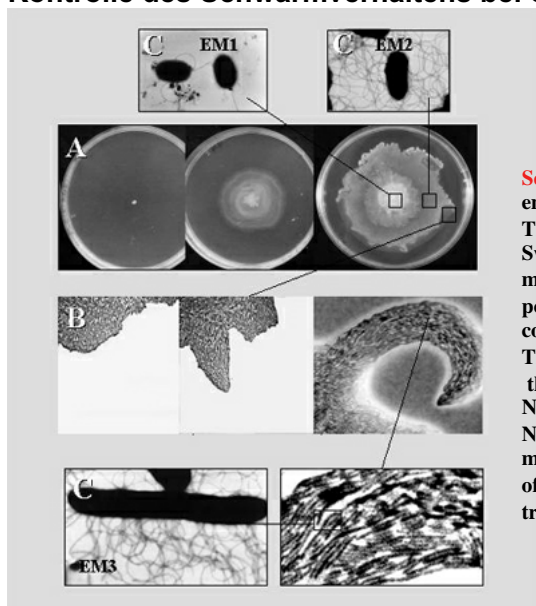
Otto et al. *FEBS Lett.* (1998) 424, 89-94

Quorum sensing der Biolumineszenz bei *Vibrio fischeri*

Quorum-sensing in *Vibrio fischeri*



Kontrolle des Schwarmverhaltens bei *Serratia liquefaciens*



Serratia liquefaciens MG1,

employs a quorum sensing system,

The *swr* system, to control swarming motility.

Swarming is characterized by differentiation of motile rods at the periphery of a colony into elongated, polyploid, and hyperflagellated swarm cells that co-ordinately in rafts atop the agar surface.

The *swr* system on two proteins, SwrI, which directs the synthesis of the diffusible signal molecules N-butanoyl-L-homoserine lactone (C4-HSL) and N-hexanoyl-L-homoserine lactone (C6-HSL) in a molar ratio of 10 to 1, and SwrR, which, after binding of the signal molecules, is thought to activate or repress transcription of target genes.