

Nucleolus

- „Ribosomenfabrik“: ribosomale RNA wird transkribiert, zusammen mit den ribosomalen Proteinen (importiert aus dem Zytoplasma) werden ribosomale Untereinheiten zusammengebaut,
- Export der assemblierten Ribosomen durch die Kernporen in das Zytoplasma,
- NAD-Synthese (wichtiges Co-Enzym bei Redoxreaktionen/Wasserstoffübertragungen im Intermediärstoffwechsel).

das 18S- 5,8S-, 28S-rDNA-Cluster

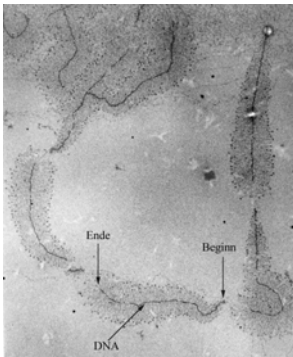
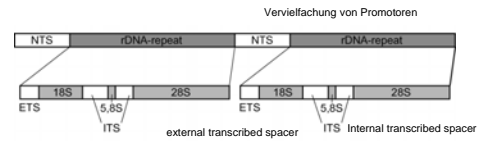
rRNAs machen in einer Zelle ca. 90% der gesamten RNAs aus

Gene liegen in Wiederholungseinheiten vor:

18S-5,8S-28S-Repeats sind tandemartig angeordnet

Mensch: 5 Cluster von 30 – 40 tandem mit gemeinsamen Promotor/cluster Chromosomen 13, 14, 15, 21, 22

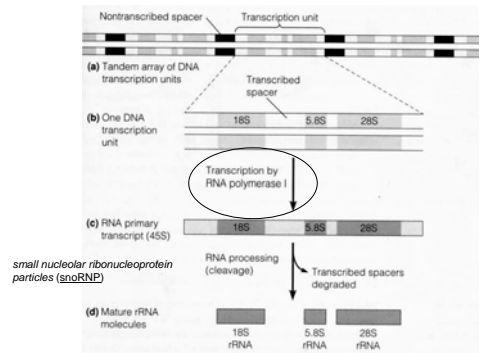
Drosophila: 150 Kopien; Ackerbohne: 9500 Kopien



Tannenbaumstruktur (Transkriptionseinheit) Faden zwischen den Tannenbäumen Entspricht der non-transcribed spacer.

rDNA während der Transkription

Aufbau der rRNA Repeats und deren repetitive Anordnung



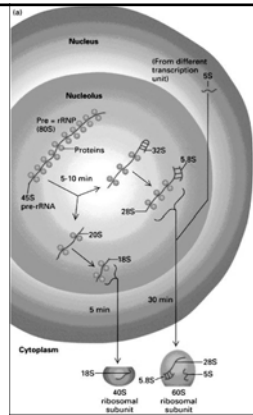
rRNA gene cluster

Nucleolusorganisorregion (NOR)

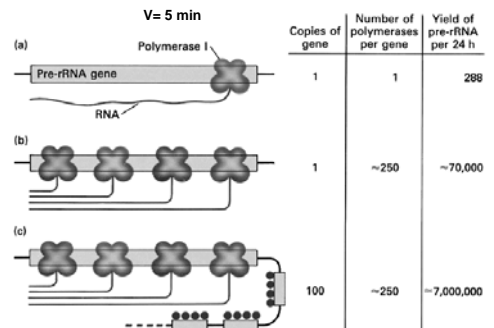
Problem: 5S-rDNA wird von Pol III transkribiert Enzyme haben unterschiedliche Prozessivität

↓

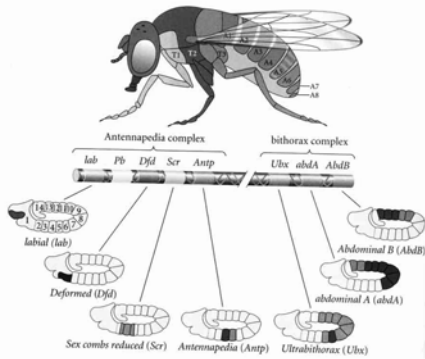
Regulation des rRNA-Gehalts durch Unterschiedliche Kopienzahl der Gene



Anordnung von Genen in Clustern ermöglicht Amplifikation von Proteinen



Homeobox-Gene



Homeotische Gene sind **Selektorgene**

- spezifische Expression determiniert die Segmentidentität

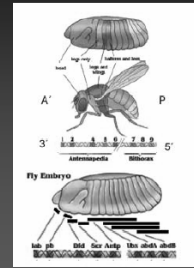
- *Antennapedia* determiniert das 2. Thorakalsegment

- *Ultrathorax* determiniert das 3. Thorakalsegment

Räumlichen Kolinearität

Gene für anteriore Segmente liegen 3' am HOM-C Gencluster während jene für posteriore Segmente näher dem 5' Ende liegen.

Expression ist räumlich begrenzt



Zeitliche und räumliche Kolinearität der Hox Genexpression

- Gene am 3' Ende des Hox Clusters werden **früh** und **cranial** exprimiert, während Gene am 5' Ende **spät** und weiter **caudal** exprimiert werden

Homeotische Mutationen beim Menschen

- **Sakralisation**
 - 5. Lumbalwirbel wird in Os sacrum einbezogen
 - L5 zu S1
- **Lumbalisation**
 - erster Sakralwirbel wird lumbalisiert
 - S1 zu L5

Halsrippe

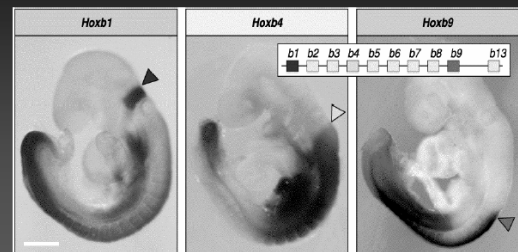
- Transformation von C7 in T1



Synpolydaktylie

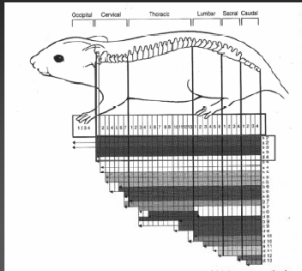


Kolineare Expression der Hox Gene entlang der Körperlängsachse

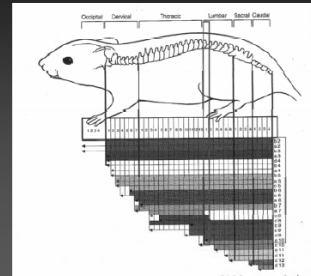


Hox Genexpression eines 9,5 Tage alten Mausembryos

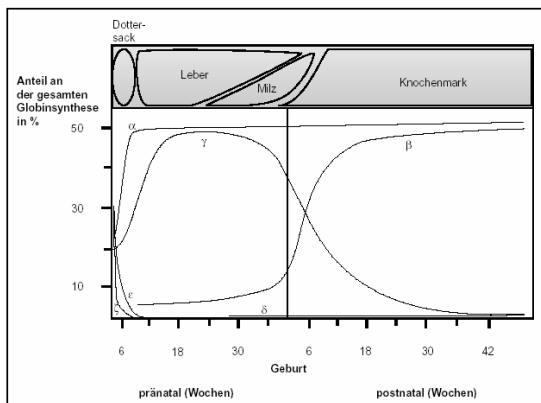
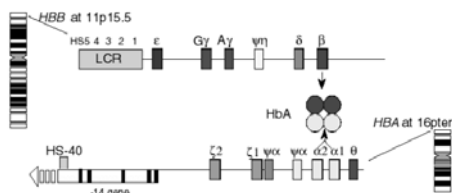
Jeder Wirbel hat einen spezifischen Hox-Code Beispiel C1



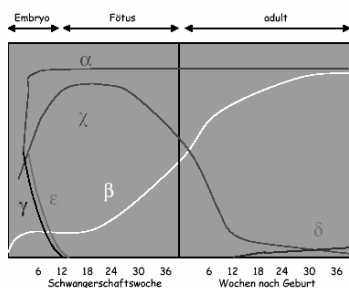
Beispiel L1



Die Globingene



EXPRESSION DER MENSCHLICHEN GLOBIN-GENE



Klassifikation

- Anomale Hämoglobinen
 - Häufige Varianten
 - HbS, HbC (und HbE)
 - Seltene Varianten
 - mit Krankheit assoziiert: HbM Milwaukee, Hb Köln, Hb Zürich
 - silent: HbD Punjab/Los Angeles, HbG Philadelphia, HbO Arab, HbJ Iran
- Thalassämien
 - α -Thalassämien
 - β -Thalassämien, $\delta\beta$ -Thalassämien
- Thalassämische Hämoglobinopathien
 - HbE und Hb Lepore
- HPFH

Ebene der Genexpression	Mutationstyp	Beispiele	Phänotyp
DNA Transkription	Deletion	619 bp	β^0
	Promotoromutation	-28 A \rightarrow C -87 C \rightarrow G	β^{**} β^{**}
RNA-Verarbeitung Capping Spleißen	Deletion der HS2-4		β^0
	Mutation der CAP-Stelle	ACA \rightarrow CCA	β^{**}
	Mutation der splice junction	IVS1-1 G \rightarrow A	β^0
	Mutation der weniger stringenten Konsensussequenzen	IVS1-5 G \rightarrow A IVS1-6 T \rightarrow C	β^{**} β^{**}
Polyadenylierung	Aktivierung verborgener Spleißignale	IVS1-110 G \rightarrow A IVS2-745 C \rightarrow G	β^{**} β^{**}
	Mutation des Poly A-Signals	Codon 26 GAG \rightarrow AAG	β^{**} HbE
	Frameshift-Mutationen	AAATAAA \rightarrow AATGAA	β^{**}
Translation	Nonsense-Mutationen	FS 8 AAG \rightarrow -G	β^0
	Initiations-Kodon-Mutationen	NS 39 CAG \rightarrow TAG	β^0
Gen-Produkt	instabile β -Ketten	ATG \rightarrow ATA Hb ^{instabile}	β^0 β^+ , autosomal dominant vererbte β -Thal.

Thalassämien:

genetische bedingte Störungen der menschlichen Globinexpression, die zu einer Fehlbildung des Hämoglobinzusammensetzung führt.

β -Thalassämie werden β -Ketten nicht in ausreichendem Maß gebildet. An ihrer Stelle werden vermehrt α -, γ - und δ -Ketten eingebaut.

α -Thalassämie ist die Produktion der α -Ketten gestört.

verminderten Hämoglobingehalt der roten Blutkörperchen sowie zu einem vermehrten Abbau derselben (vor allem in der Milz).

An diesem abnormen Hämoglobin kann auch weniger Sauerstoff binden, Weniger Sauerstofftransport

Anämie

Populationsgenetik

Art der Anomalie	geographische Verteilung	Anzahl Träger [Mio]	[%]
α - und β -Thalassämien	Asien	90	2,6
	Europa	6-8	0,7-1,0
	andere Gebiete	3	0,2
HbS	Afrika	50	7,2
	andere Gebiete	10	0,2
HbE	Südostasien	30-50	3,1-4,8
HbC	Westafrika	8-10	3,5-4,3

- ### Die Thalassämien
- α -Thalassämien
 - α^+ -Thalassämien
 - α^0 -Thalassämien
 - β -Thalassämien
 - β^+ -Thalassämien
 - β^0 -Thalassämien
 - $\delta\beta$ -Thalassämien
 - Hb Lepore

