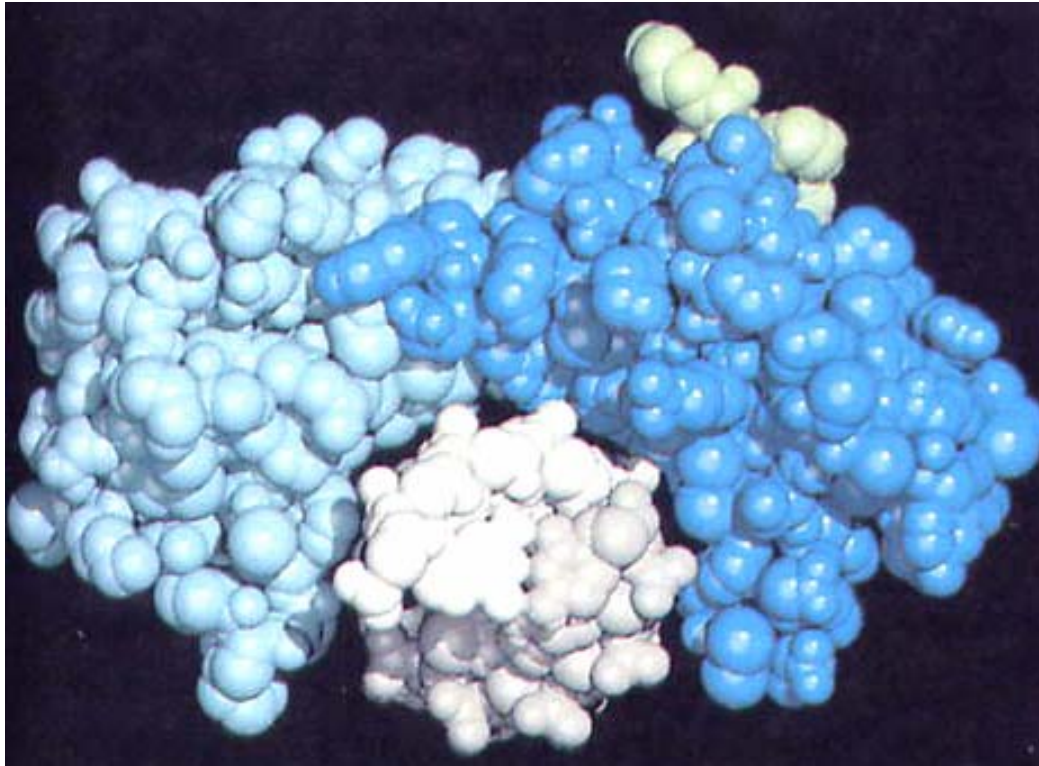


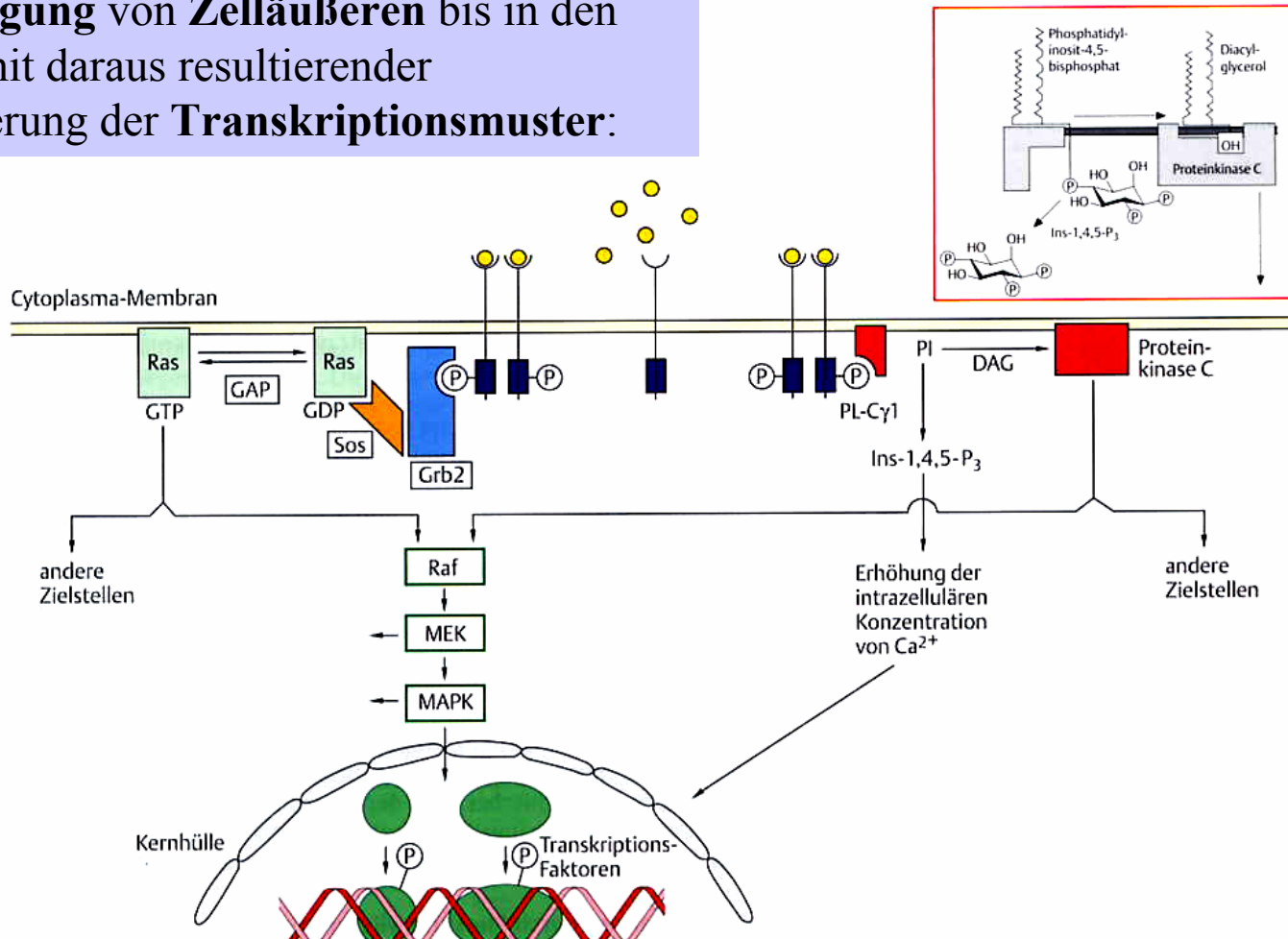
# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten



# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Genregulation, Eine Übersicht der agierenden Komponenten:

Ein beispielhafter **Weg der Signalübertragung** von **Zelläußeren** bis in den **Kern**, mit daraus resultierender **Veränderung der Transkriptionsmuster**:

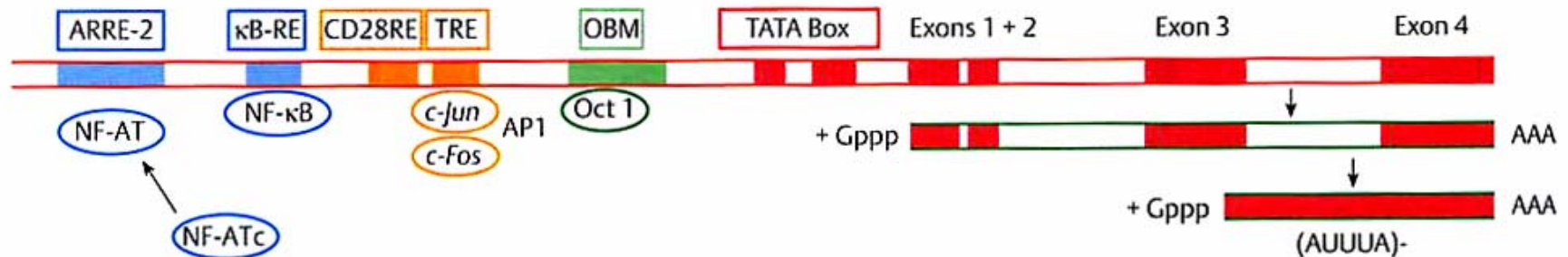


# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Genregulation, Elemente (*in cis*) und Faktoren (*in trans*):

## Die Promotorregion des Interleukin-2 Gens:

Schematische Darstellung der generellen und spezifischen DNA-Elemente und deren interagierende Faktoren

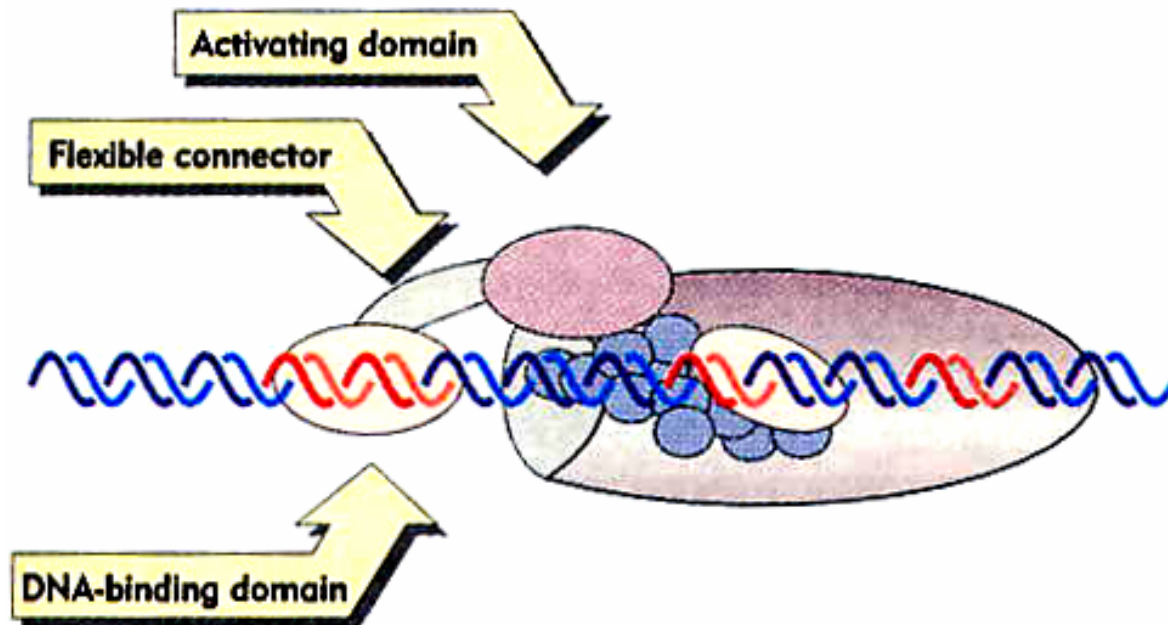


# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Genregulation durch Protein-Protein Interaktion:

**Unterschiedliche Domänen eines oder mehrerer Proteine steuern die spezifische Regulation der Genexpression:**

- Eine **DNA-Bindungsdomäne** erkennt das spezifische DNA-Element
- Flexible **Konnektor-Regionen** stellen eine Bindung zur Aktivator-Domäne her
- Die **Aktivator-Domäne** interagiert mit dem basalen Transkriptionskomplex



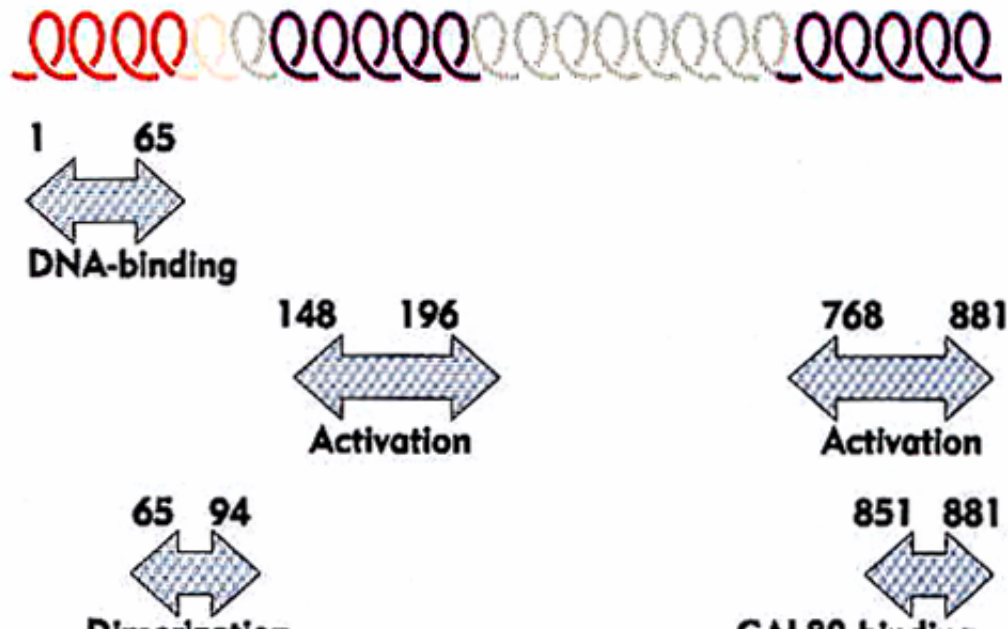
# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Genregulation durch Protein-Protein Interaktion :

## Des GAL 4 Protein kontrolliert die Gene des Galaktose Metabolismus in Hefe :

**GAL 4** Benötigt drei Domänen um eine UAS (*upstream activating sequence*) zu aktivieren. (DNA-Bindungsdomäne, zwei Aktivierungsdomänen). Zusätzlich ist eine Dimerisierungsdomäne (für eine Homodimer Ausbildung) vorhanden und eine Interaktionsdomäne mit einem weiteren Faktor (**GAL 80**)

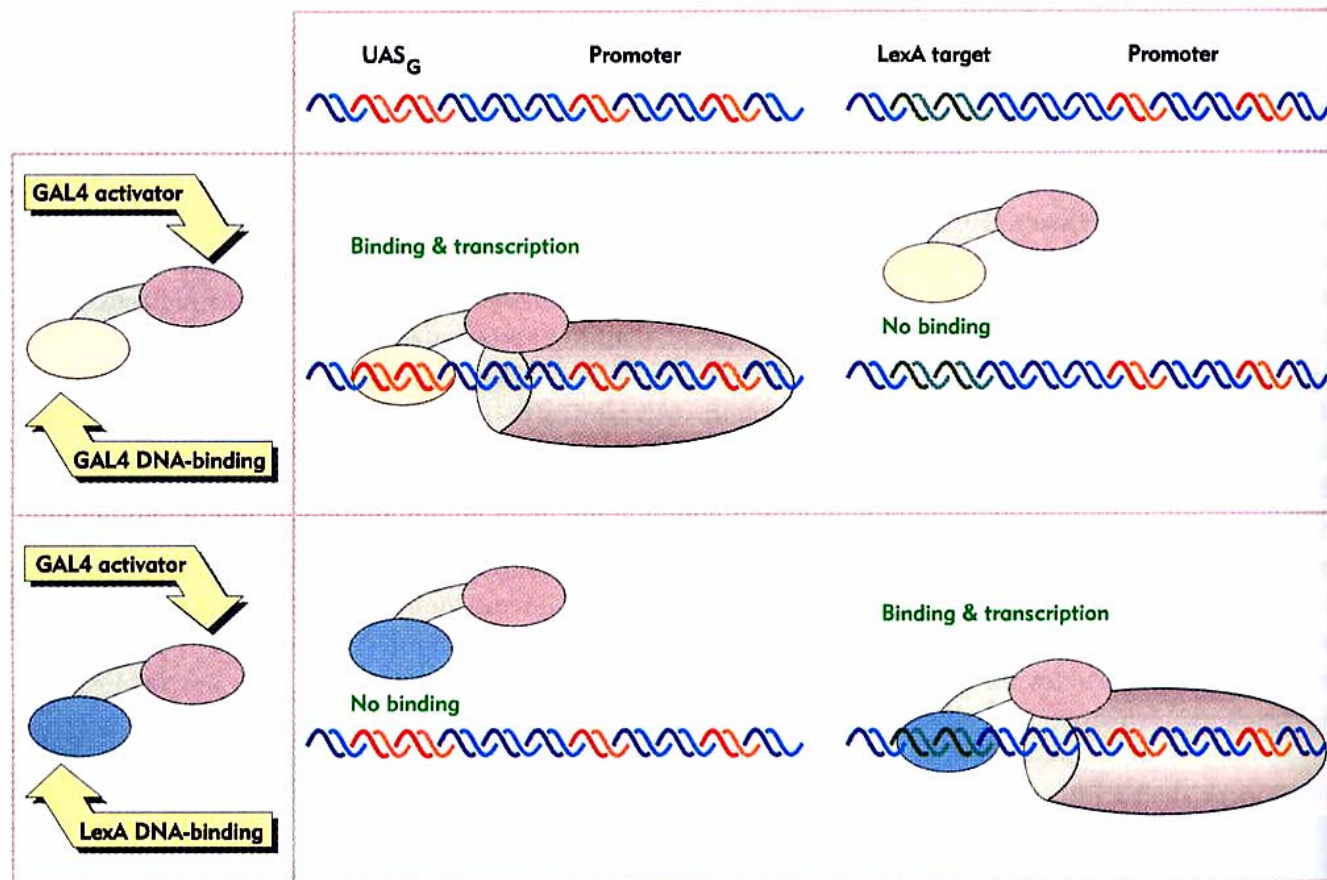
Galaktose setzt **GAL 80** frei und erlaubt so eine effiziente **GAL 4** Wirkung (Aktivierung der Transkription)



# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Genregulation durch Protein-Protein Interaktion :

**GAL 4 die Aktivierungsdomänen funktionieren unabhängig von der DNA Bindungsdomäne:**





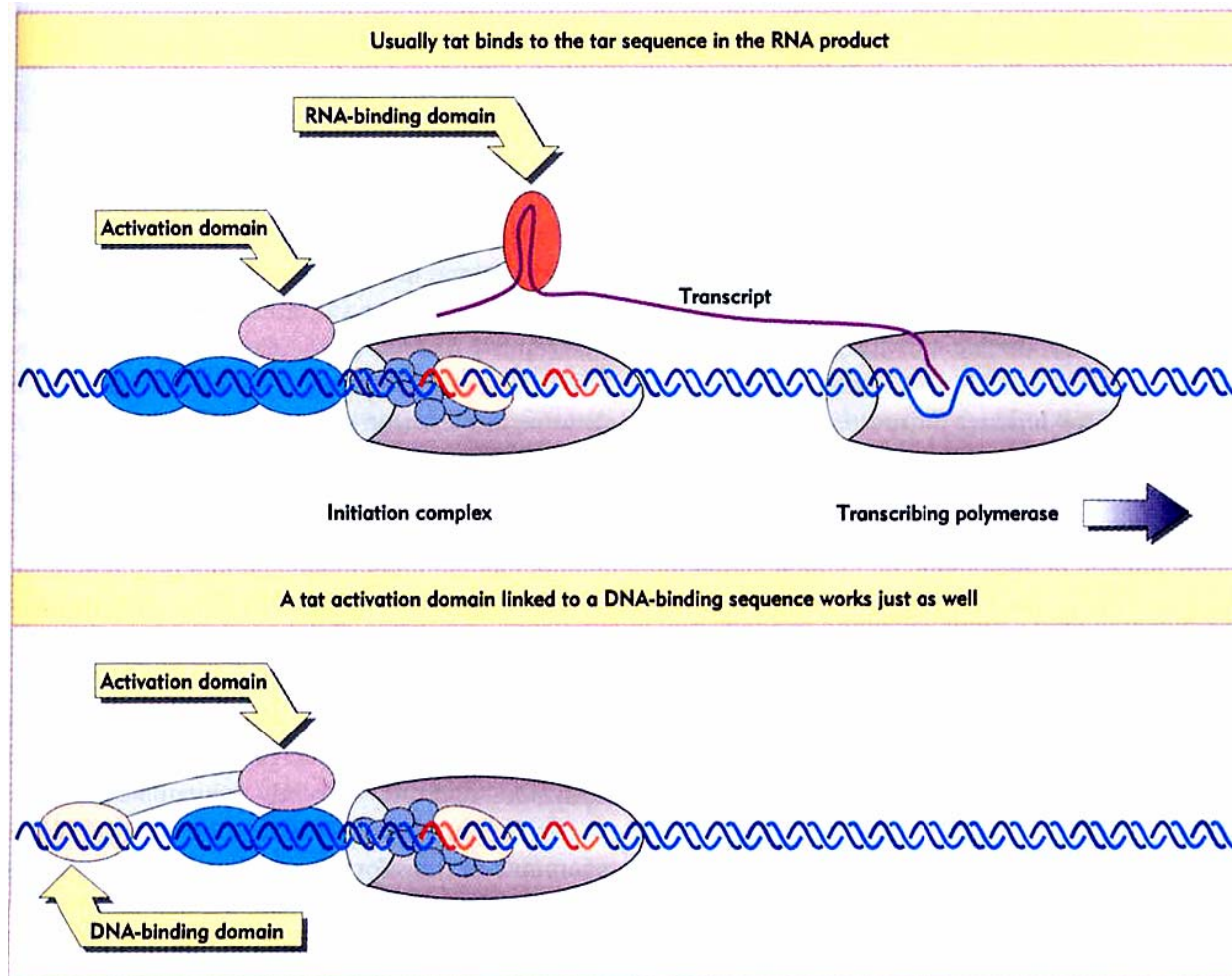
# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Genregulation durch Protein-Protein Interaktion :

## Die funktionelle Unabhängigkeit von Domänen:

Die **Aktivierungsdomäne** des tat Proteins von HIV wird aktiv wenn seine **RNA-Bindungsdomäne** mit dem vorher gebildeten Transkript interagiert.

Die **Aktivierungsdomäne** kann eben so über eine **DNA-Bindungsdomäne** (*chimeres Protein*) in ihre aktivierende Position gebracht werden.

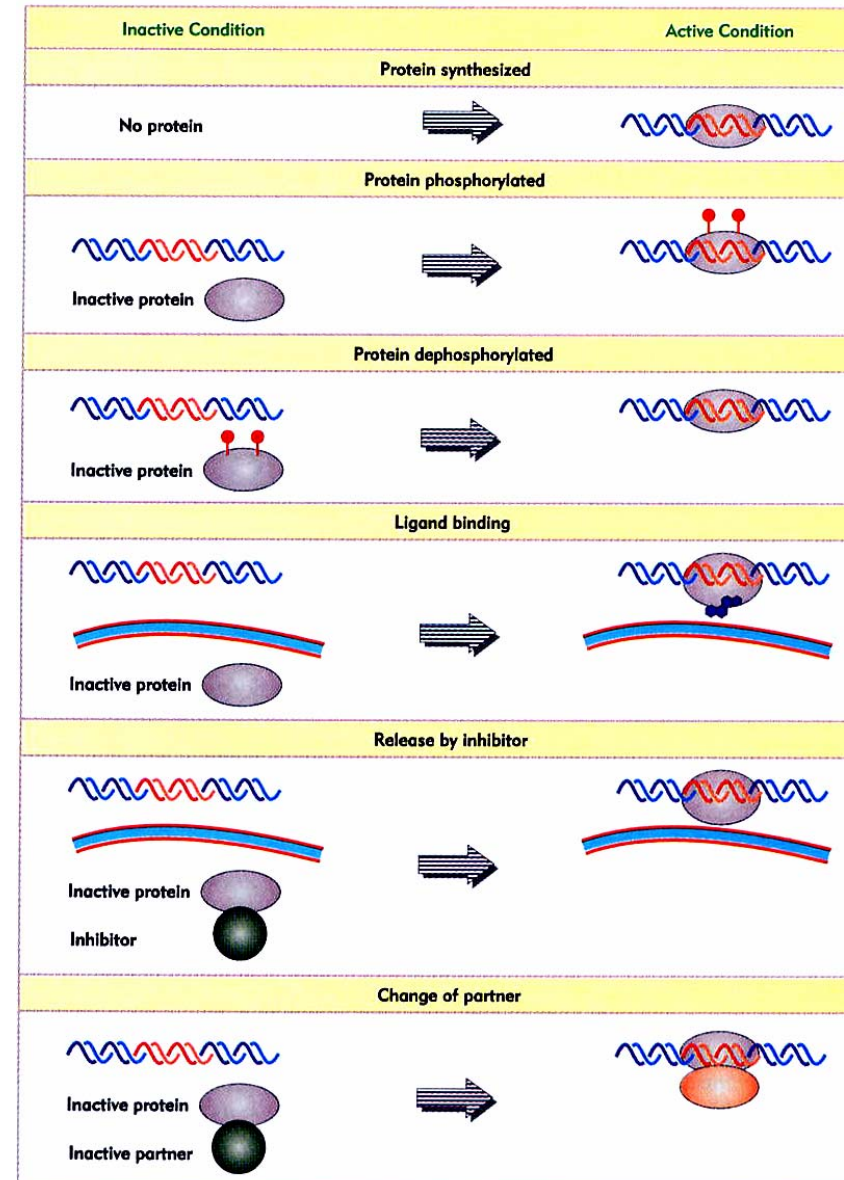


# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Aktivität von Transkriptionsfaktoren:

## Unterschiedliche Möglichkeiten der Kontrolle der Aktivität von Transkriptionsfaktoren:

- *De novo* Synthes
- Phosphorylierung/dephosphorylierung
- Ligandenbindung
- Abdissoziieren eines Inhibitors
- Wechsel der Interagierenden Proteine





# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Spezifische Transkriptionsfaktoren, Leucin-Zipper:

## Das Leucin-Zipper Motiv am Beispiel Fos, Jun, AP1 im Interleukin 2 Gen:

- Ein **Leucin-Zipper** Protein besitzen eine **basische Region** und eine Zipper Region in der die **regelmäßigen Leucine** in Abständen von sieben Aminosäuren vorliegen.
- Ein Dimer aus Fos / Jun A oder Jun A / Jun A binden die DNA an einer AP1 Stelle im Promotor

EEKRRIRRRERNKMAAAKCRNRRRELTDTLQAETDQLEDEKSALQTEIANLLKEKEKLEFILAAH	c-Fos (AS 137-200)
EEKRRVRRERNKLAAAKCRNRRRELTDRLQAETDQLEEEKAELSEIAELQKEKERLEFVLVAH	Fos B (AS 155-218)
EERRRVRRERNKLAAAKCRNRRRELTDFLQAETDKLEDEKSGLQREIEELQKQKERLEFMLVAH	Fra 1 (AS 105-168)
EEKRRIRRRERNKLAAAKCRNRRRELTEKLQAETEELEEEKSGLQKEIAELQKEKEKLEFMLVAH	Fra 2 (AS 124-187)
RIKAERKRMNRRIAASKCRKRKLERIARLEEKVKTLLKAQNSELASTANMLREQVAQLKQKVMNH	c-Jun (AS 252-315)
RIKVERKRLRNRLAATKCRKRKLERIARLEDKVKTLLKAENAGLSSAAGLLREQVAQLKQKVMTH	Jun B (AS 256-328)
RIKAERKRLRNRIAASKCRKRKLERISRLEEKVKTLLKSQNTLELASTASLLREQVAQLKQKVLSH	Jun D (AS 262-325)
ARKREVRLMKNREAARECRRKKKEYVKCLLENRVAVLENQNKTLIEELKALKDLYCHKSD	CREB (AS 283-341)

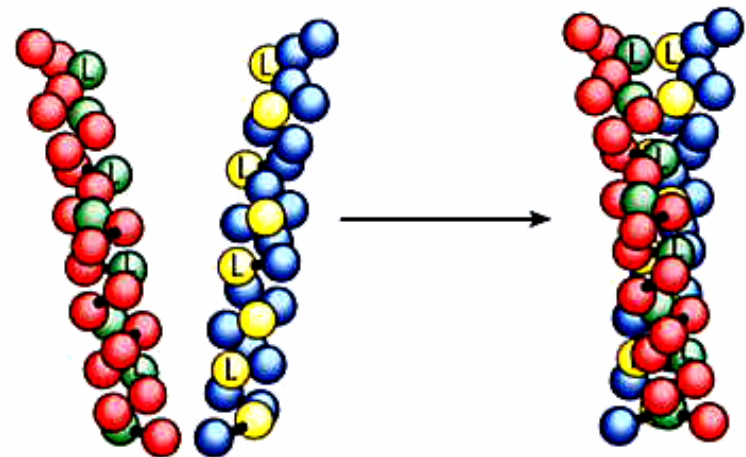
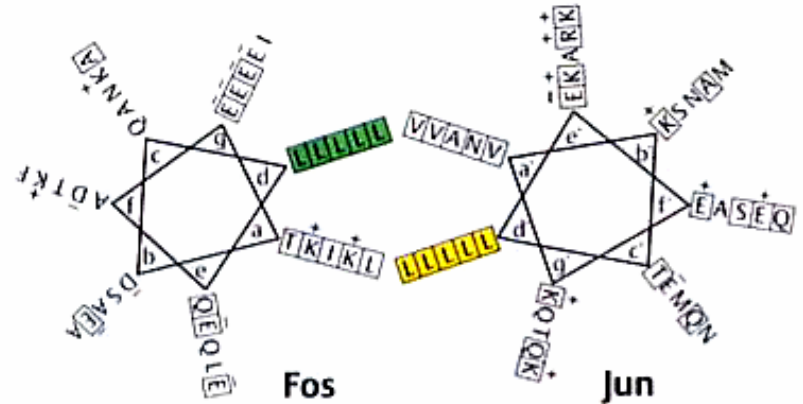
└────────── basische Region ───────────┐ ┌────────── Leucin-Zipper ───────────┐

# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Spezifische Transkriptionsfaktoren, Leucin-Zipper :

## Die Dimerbildung der Leucin-Zipper-Proteine erfolgt über die Zipperregion:

- Durch die  $\alpha$ -Helix Ausbildung der Zipper-Region kommen die Leucin-Reste an einer Seite der Helix zu liegen.
- Die Leucin-Reste verwinden sich ineinander (Coiled Coil Struktur) und führen so zur Dimerisation der beiden Proteine



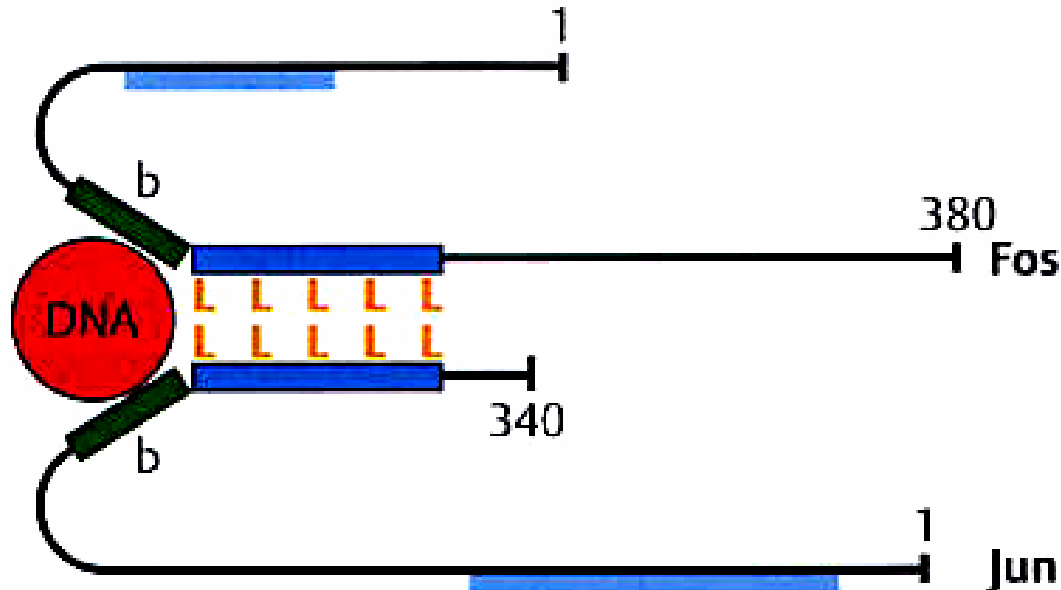
# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Spezifische Transkriptionsfaktoren, Leucin-Zipper:

## Assembling und Funktion des Leucin-Zipper Dimers:

- Durch die Dimerisation werden die beiden **basischen Regionen** wie eine Zange präsentiert.
- Diese bilden unter DNA-Bindungsbedingungen eine stricte  $\alpha$ -Helix-Struktur aus welche die DNA beidseitig bindet.

Jeweils N-Terminal sind entsprechende **transaktivierende Domänen** positioniert



# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

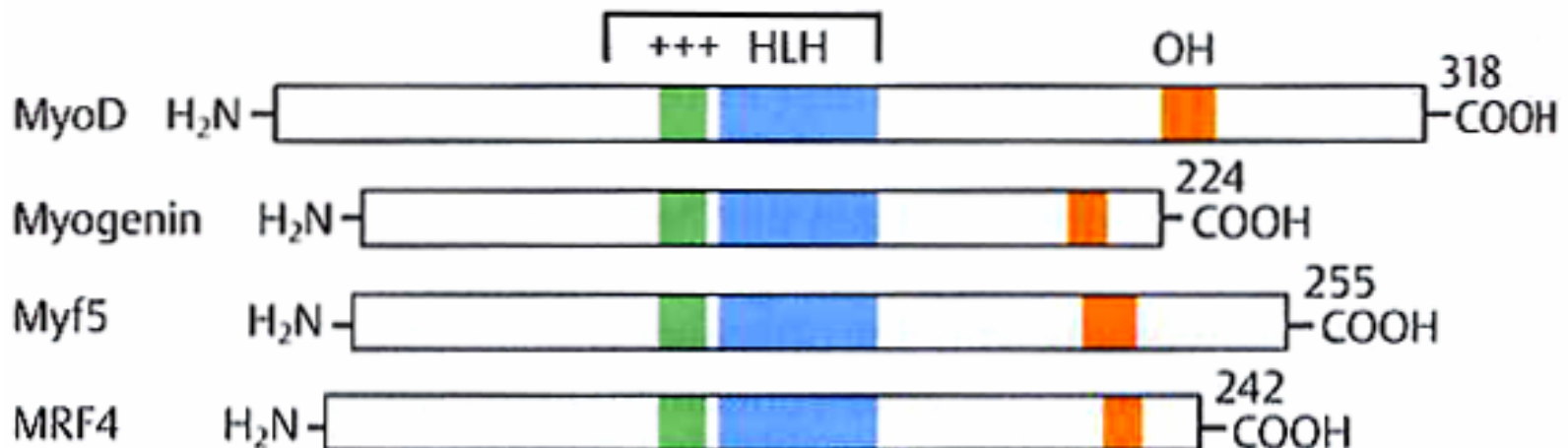
Spezifische Transkriptionsfaktoren, bHLH-Proteine:

## **bHLH-Proteine (basic Helix-Loop-Helix) am Beispiel der Myo-Gene:**

(Transkriptionsfaktoren die bei Säugetieren als Enhancer in der Muskelfaser Entwicklung wirken).

Myo-Gene haben als gemeinsame Strukturmerkmale eine Domäne die als Sekundärstruktur in einer **Helix-Loop-Helix** Konformation vorliegt und davor eine **basische Region**.

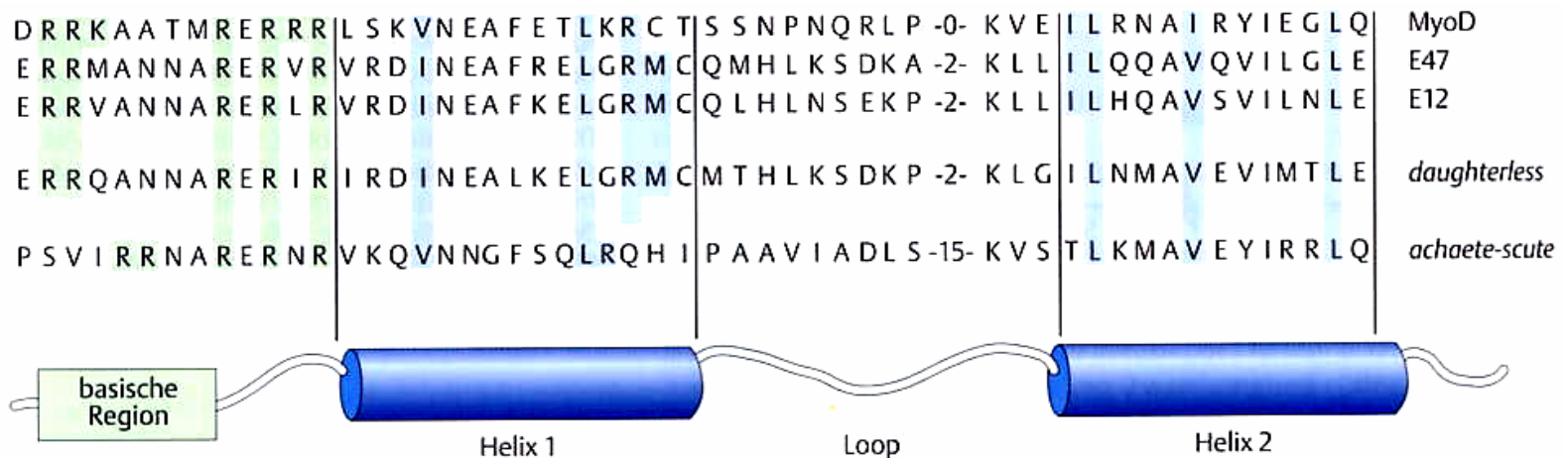
Alle Myo-Gene binden an das **gemeinsame Element** 5'-CANNTG-3'



# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Spezifische Transkriptionsfaktoren, bHLH-Proteine:

- Ein Vergleich von **MyoD** mit anderen bHLH-Proteinen die in vielen Zelltypen vorkommen (e.g. **E47**, **E12**) und als **Dimerisierungs-Partner** für zelltypenspezifischen bHLH-Proteine (MyoD) dienen.
- bHLH-Protein Heterodimere spielen eine entscheidende Rolle in vielen Bereichen der **Embryogenese** und der **Zelldifferenzierung**.





# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

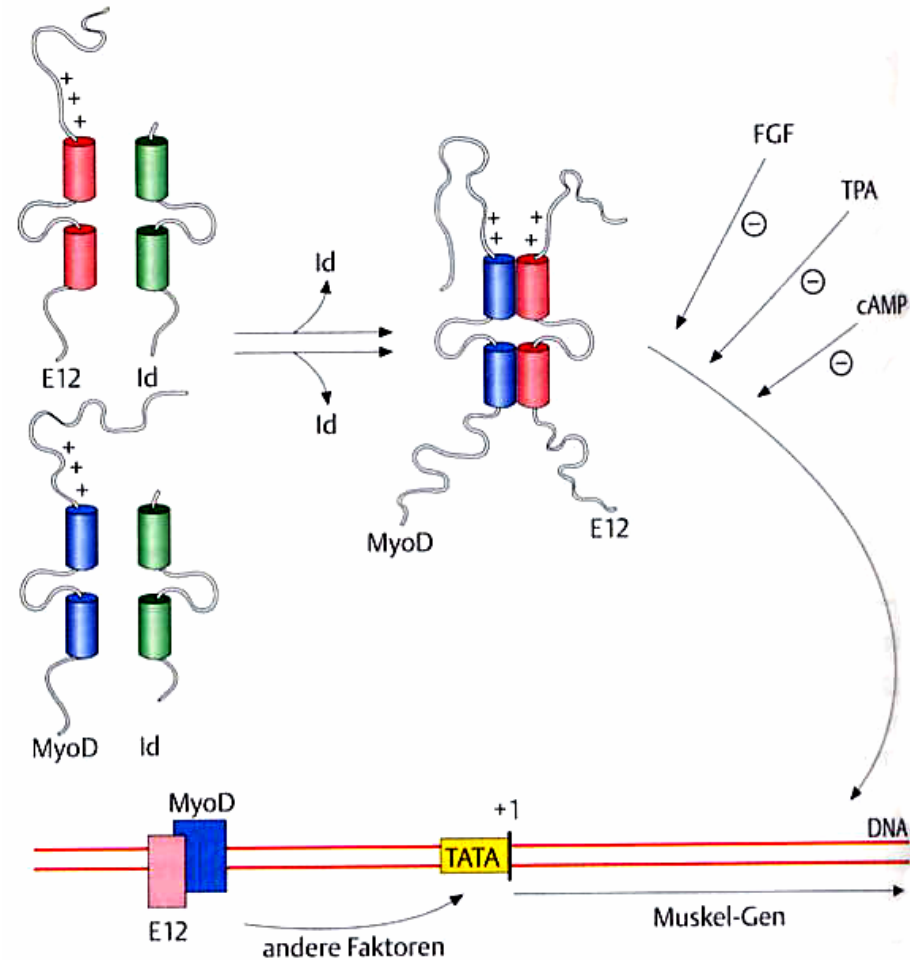
Spezifische Transkriptionsfaktoren, bHLH-Proteine:

## Regulation über bHLH-Proteine am Beispiel des Umschaltens von Zellproliferation zu Zelldifferenzierung:

• **E12** als genereller bHLH Dimerisationspartner hat in proliferierenden Zellen **Id** als Bindungspartner.

**Id** besitzt **keine DNA-Bindungsdomäne**, es entsteht ein Heterodimer das nicht an die DNA binden kann.

Wird Id proteolytisch gespalten entsteht das **Heterodimer MyoD/E12** welches an die DNA binden kann, die Muskel-Gene werden aktiviert.

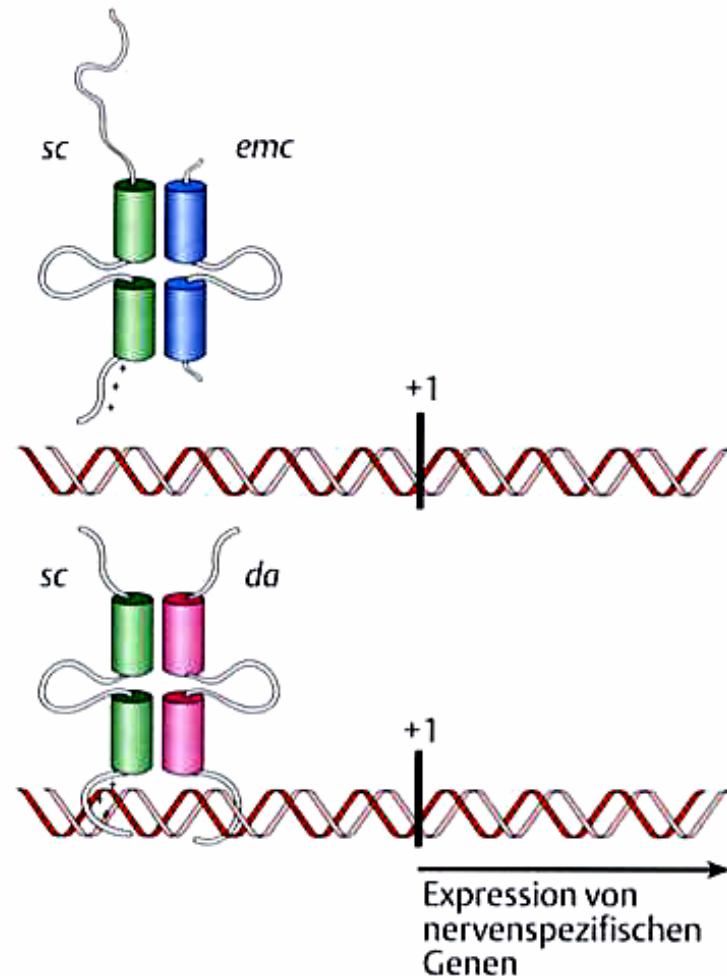


# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Spezifische Transkriptionsfaktoren, bHLH-Proteine:

## bHLH-Proteine als Differenzierungsfaktoren in *Drosophila melanogaster*:

- Das **emc Protein** kann Dimere mit dem **sc** und dem **da** Protein bilden.
- Dadurch werden Gene für die **Nerven** und **Sinneszellen** Entwicklung gehemmt.
- Fällt **emc** durch eine Mutation aus entstehen diese Zelltypen an ungewollten stellen.
- Das **sc/da Dimer** löst eine Expression von Nervespezifischen Genen aus.



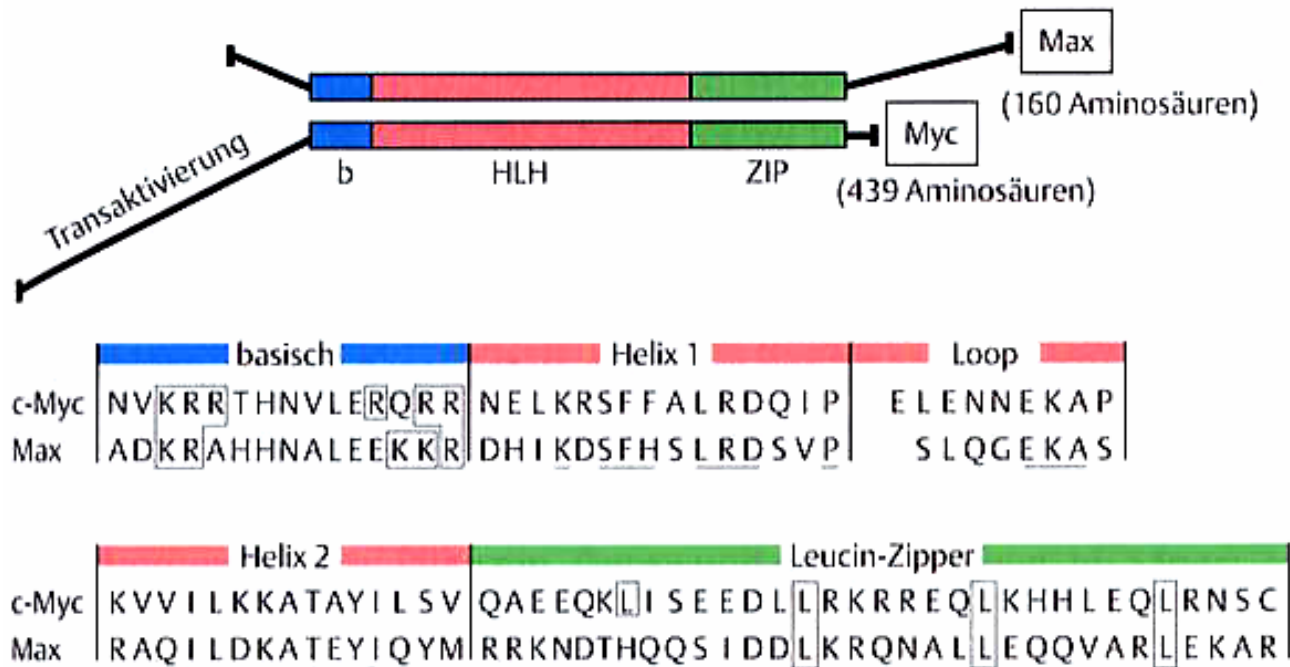
# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Spezifische Transkriptionsfaktoren, bHLH-Zip :

**Myc/Max Dimere** sind Vertreter der bHLH-Zip (**basic Helix-Loop-Helix-Leuzin-Zipper**) Transkriptionsfaktoren, können Differenzierungsvorgänge unterdrücken und spielen eine Rolle beim programmierten Zelltod

**Max/Max Homodimere** binden an die DNA haben aber keine Aktivierende Wirkung da Max keine Aktivierungsdomäne besitzt.

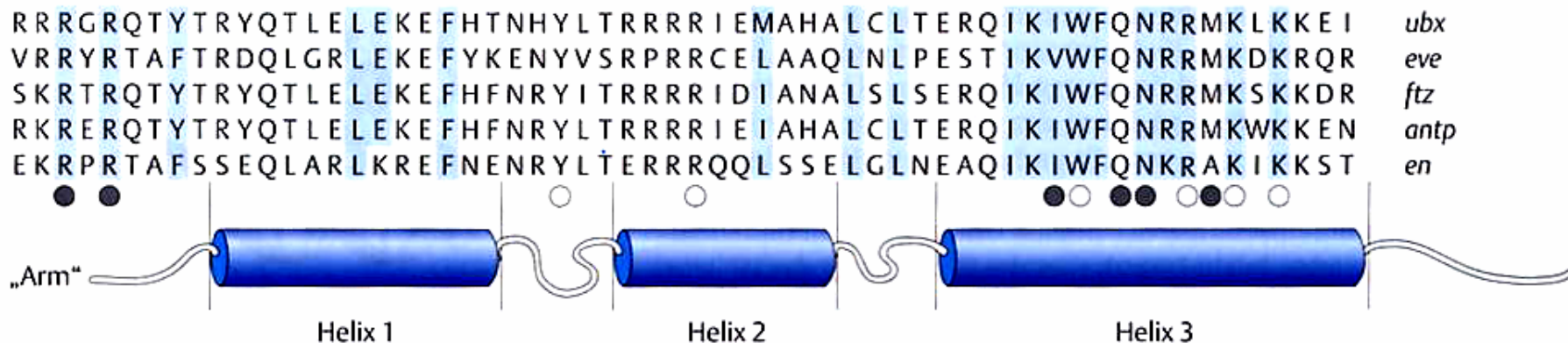
**Max/Md Hetrodiemere** wirken ebenfalls als Repressor da keine Aktivierungsdomänen vorhanden sind. Ein Überschuss an Myc kann dies kompensieren



# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Spezifische Transkriptionsfaktoren, Helix-Turn-Helix Motive :

- **Homöobox Proteine** spielen in der Entwicklung von *Drosophila melanogaster* eine Rolle (Segmententwicklung).
- Als Gemeinsamkeit weisen sie ein **Helix-Turn-Helix Motiv** auf welches für die Interaktion mit der DNA dient.
- Derartige Entwicklungsgene kommen in alle ausdifferenzierenden, vielzelligen Organismen vor (e.g. *Hox*-Gene in Säugetieren)



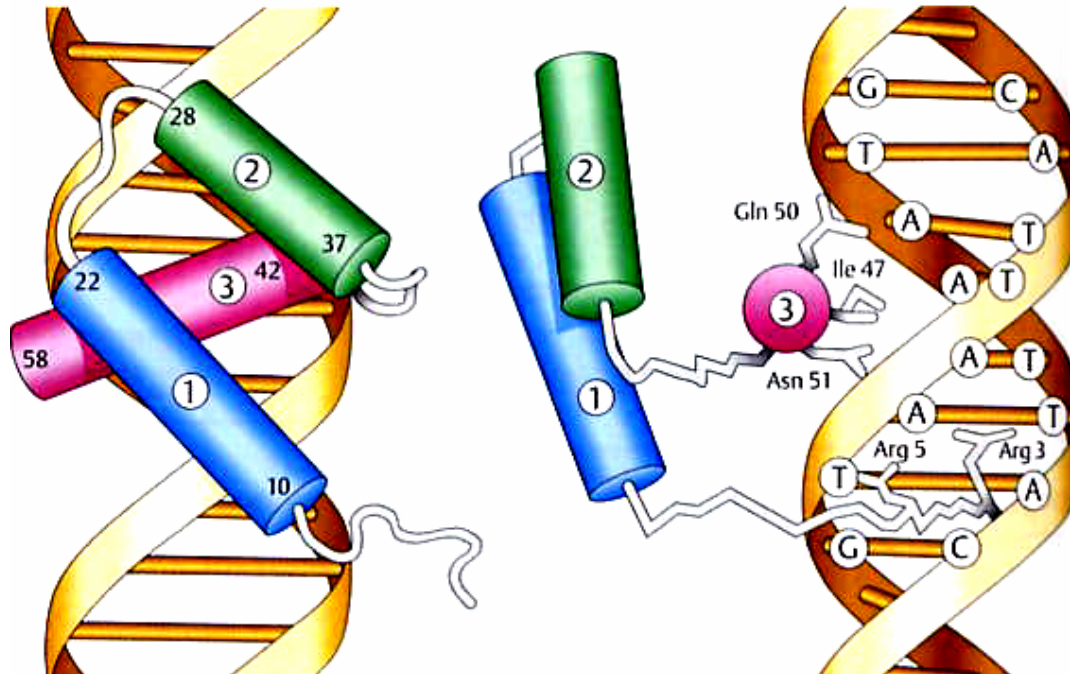
# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Spezifische Transkriptionsfaktoren, Helix-Turn-Helix Motive:

## Die DNA-Bindung durch Helix-Turn-Helix Proteine, die Homöobox an der DNA:

**Helix 1** und **2** liegen antiparallel knapp an einander, **Helix 3** liegt durch eine Turn im rechten Winkel zu 1 und 2.

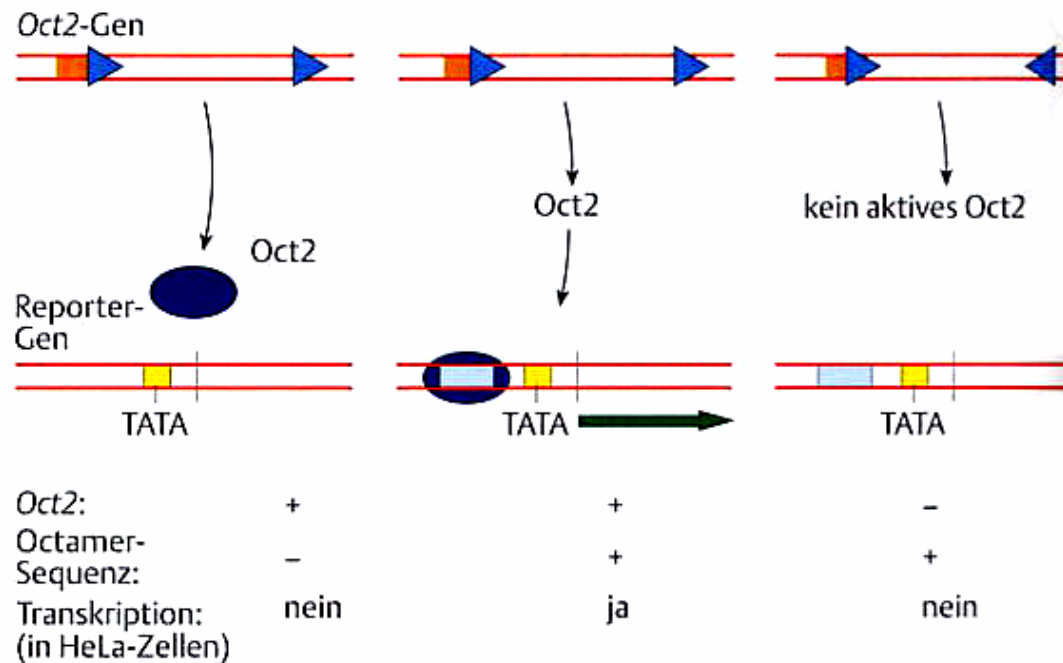
- **Hydrophobe Seitengruppen** im inneren der drei Helices verleihen der Struktur ihre Stabilität.
- **Helix 3** und die Aminosäuren des **Arms** (n-Terminal von Helix 1) legen sich in die große Furche der DNA und führen zur Bindung.





# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Spezifische Transkriptionsfaktoren,  
Octamer-Bindeprotein:



- **Octamer-Bindeproteine** sind **Homöobox-Proteine** die as Element 5'-ATGCAAAT-3'kontaktieren. Mehr als 10 Oct Proteine sind bekannt.
- **Oct 1** reguliert die Expression von **Histon-Genen**, **Oct 2** aktiviert die Transkription von **Immunglobulinen** in B-Lymphozyten.
- Im **Reportergen-Experiment** konnte gezeigt werden, dass Oct 2 Immunglobulin-Gene in Zellen zur Expression bringen kann wo sie normalerweise verschlossen sind.
- Auch wenn die Zellen große Mengen an Oct 1 besitzen (binden an das selbe Motiv) bleibt die Oct 2 Wirkung aufrecht.
- **Oct 1** hat eine, **Oct 2** zwei Aktivierungsdomänen, unterschiedliche Funktion.

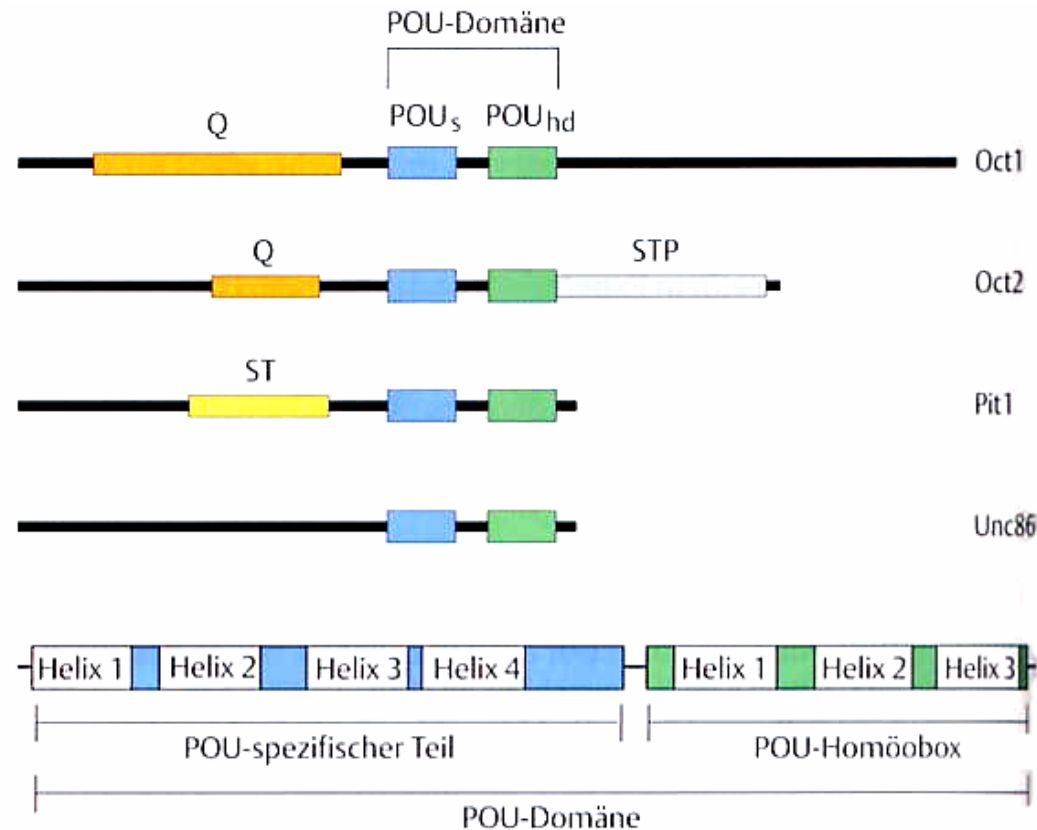
# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Spezifische Transkriptionsfaktoren, POU-Proteine:

**POU-Proteine** regulieren gewebespezifisch Entwicklungsgene.

**POU-Proteine** weisen sehr unterschiedliche **Aktivierungsdomänen** auf.

Das gemeinsame Kennzeichen ist die **POU-Domäne** die aus einem **POU-spezifischen Teil** (4 Helices) und aus der **POU-Homöobox** (3 Helices) besteht.

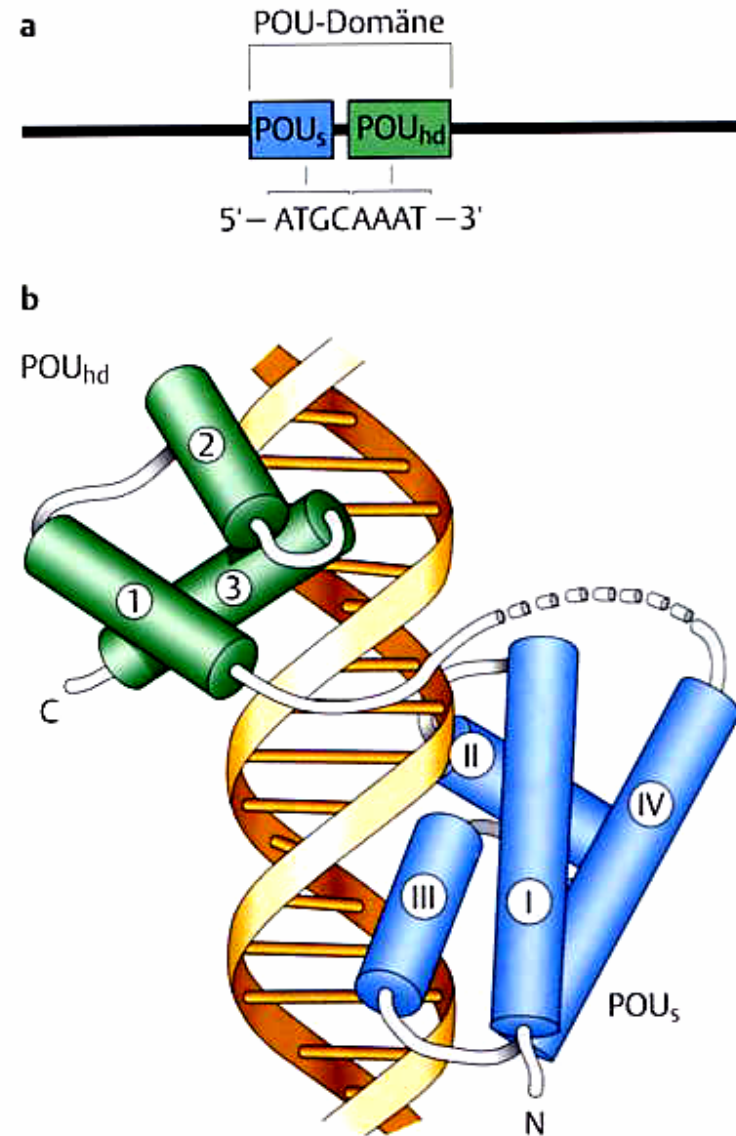


# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Spezifische Transkriptionsfaktoren, POU-Proteine:

## Die Bindung der POU-Domäne an die DNA:

- Beide Motive können sich unabhängig zu **Helix-Turn-Helix**-Motiven zusammenlagern.
- Die Jeweils **dritte Helix** ist die Erkennungshelix die sich in die große Rinne der DNA lagert.
- Die **POU-Homöobox** kann die DNA binden aber der **POU-spezifische Teil** erhöht die Affinität um den Faktor 1000.
- Nur beide Motive zusammen sind aktive Regulatoren. Sie sind durch ein flexibles 14-26 Aminosäuren langes **Verbindungsstück** miteinander verbunden.
- Da sie auf der gleichen Polypeptidkette liegen spricht man von einer **intramolekularen Dimer-Bildung**.



# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Spezifische Transkriptionsfaktoren,  
Nucleare Hormonrezeptoren:


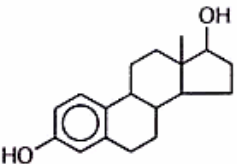


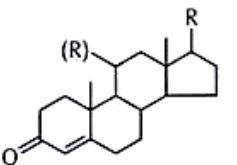


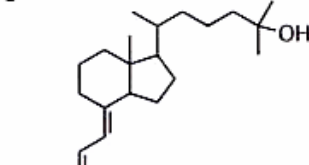


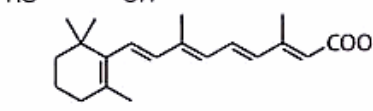
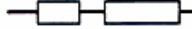
## Mehr als 30 verschiedene Transkriptionsfaktoren:

• Die **Rezeptoren** kommen nicht auf der Zelloberfläche sondern im **Zellinneren** oft im **Zellkern** vor.

## Gemeinsame Strukturmerkmale:

- **Aktivierungsdomäne** (N-Terminal)
- **DNA-Bindungsdomäne**
- **Hormonbindungsdomäne**

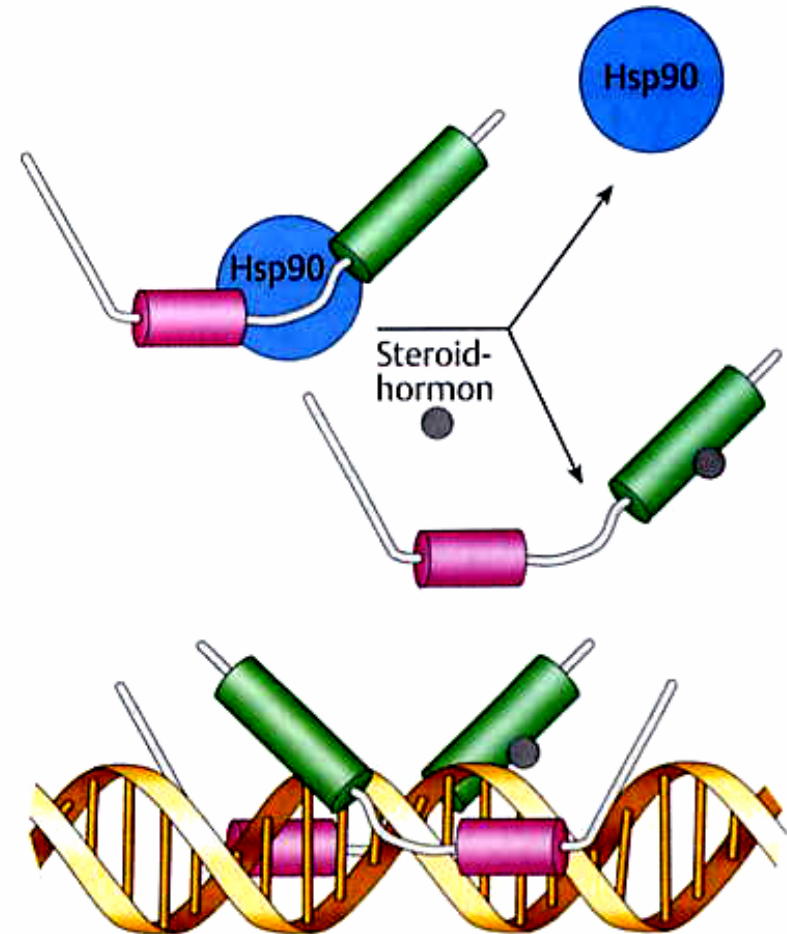
Nukleare Hormon-Rezeptoren und ihre Liganden

Rezeptor-Struktur	Anzahl Aminosäuren/ Rezeptortyp	Liganden-Strukturformel
A/B C D E 	395 ER	
	933 PR (B)	
	777 GR	
	984 MR	
	918 AR	
	427 Vit D <sub>3</sub>	
	462 RAR	
	456 TR	

# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Spezifische Transkriptionsfaktoren, Steroidhormon-Rezeptoren:

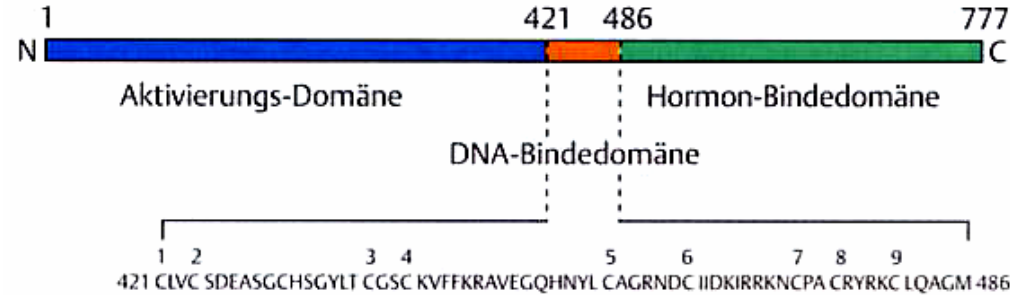
- Der **steroidhormon-Rezeptor** ist bei Abwesenheit des Liganden (Steroidhormon) durch das Protein **HSP90** (heat shock protein 90 kD) gebunden und liegt damit in seiner inaktiven Form vor.
- Nach Bindung des **Liganden** löst sich der Komplex auf und der **Rezeptor** bindet in **Dimerer** Form an die DNA.
- Bei dieser Bindung tritt je ein **Monomer** an ein **Bindungselement** auf der DNA heran. Die **Bindungselemente** sind **palindromisch** Angeordnet, der Abstand zwischen den Palindromen ist für die Bindung entscheidend.
- Das Bindungsmotiv ist ein **C2H2 Zinkfinger**





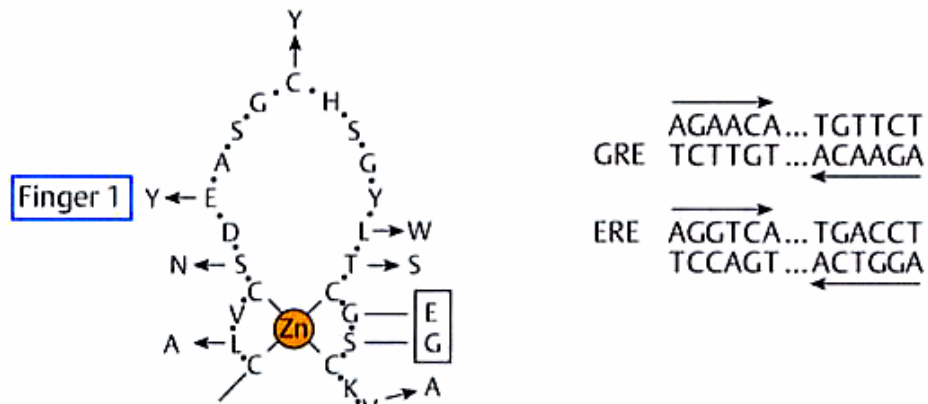
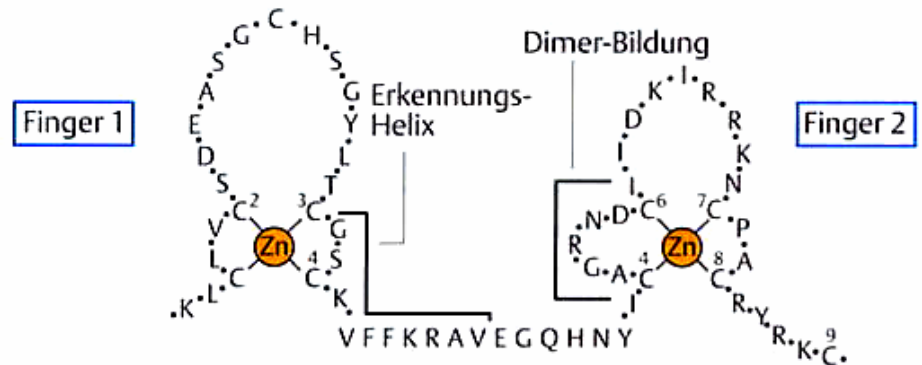
# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Spezifische Transkriptionsfaktoren,  
der Glucocorticoid-Receptor:



## Struktur des Glucocorticoid-Receptors:

- Die DNA-Bindungsdomäne ist ein **Zinkfinger** vom **C2C2** Typ.
- Der erste Finger entspricht annähernd dem **Östrogen-Rezeptor** (die Pfeile zeigen die ausgetauschten Aminosäuren)
- Nur zwei Aminosäurereste sind für die **DNA-Bindungsspezifität** des Glucocorticoid-Receptors verantwortlich (Kasten).
- Der zweite Finger bildet eine **Dimerisierungs-Schleife**

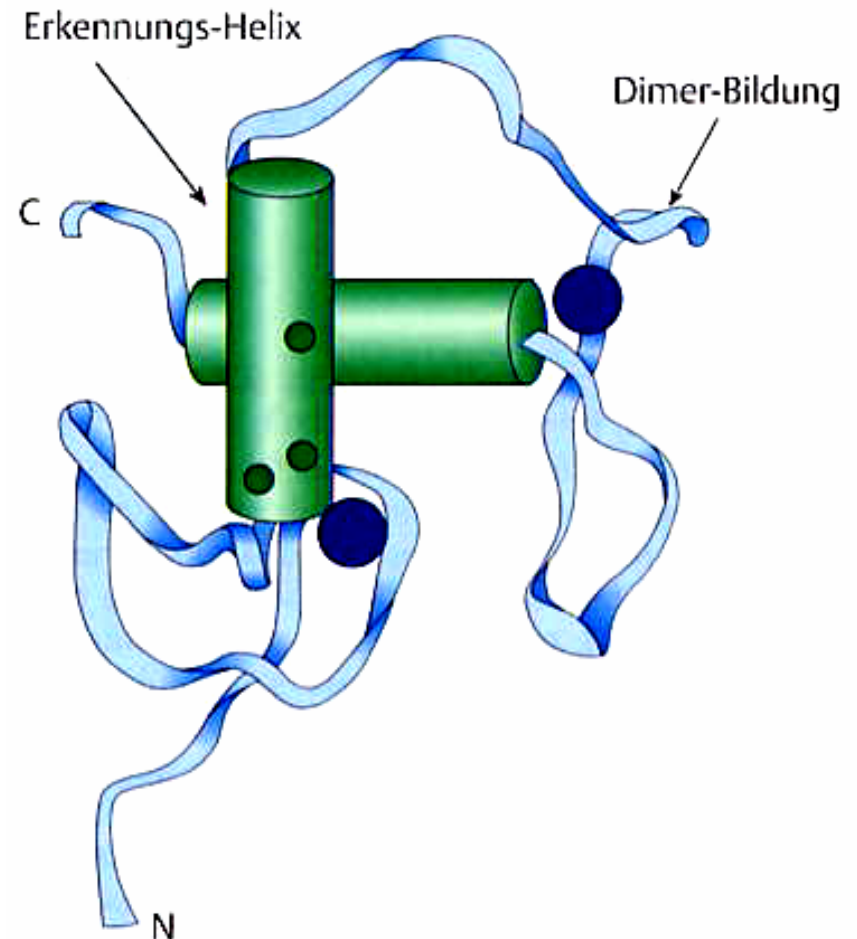


# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Spezifische Transkriptionsfaktoren, der Glucocorticoid-Receptor:

## Dreidimensionale Darstellung der DNA-Bindungsdomäne des Glucocorticoid-Receptors:

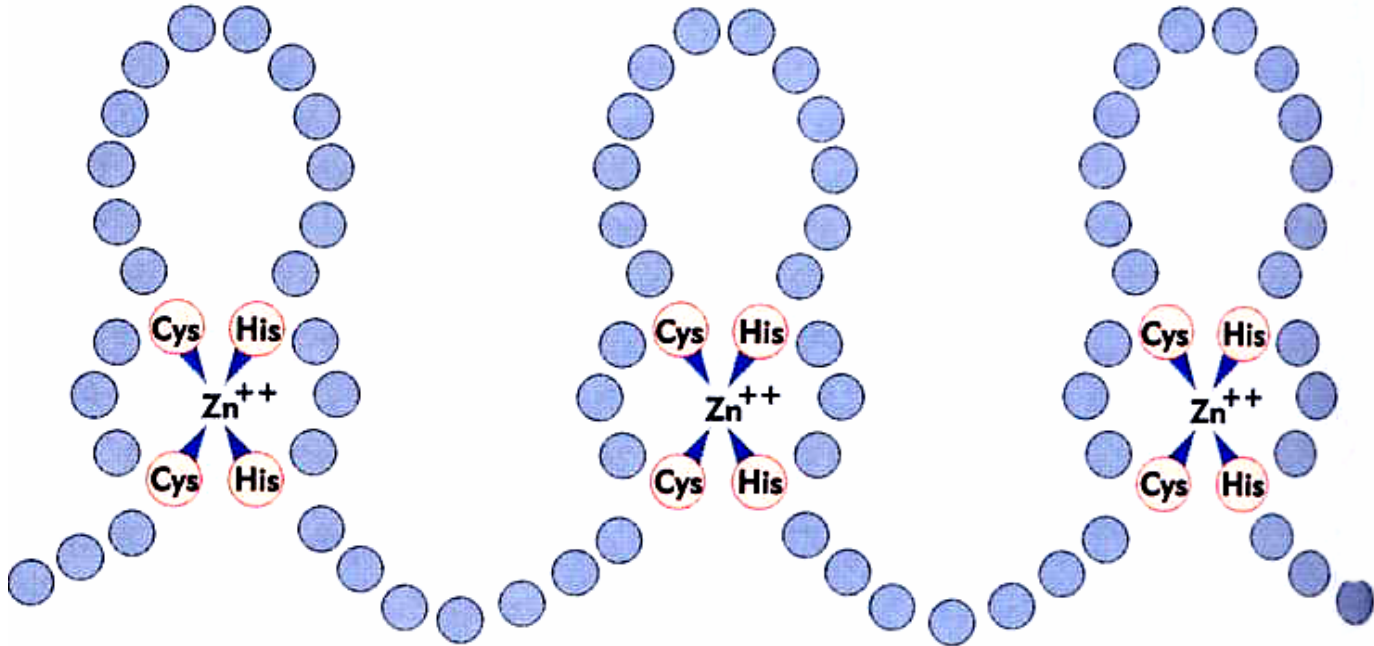
Darstellung zeigt nur eines der Beiden  
Proteine, die aktive **DNA-Bindung**  
erfolgt als **Dimer**.



# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Spezifische Transkriptionsfaktoren, Zinkfinger-Proteine allgemein:

## Allgemeines zu Zinkfinger Proteinen, die generelle Struktur:

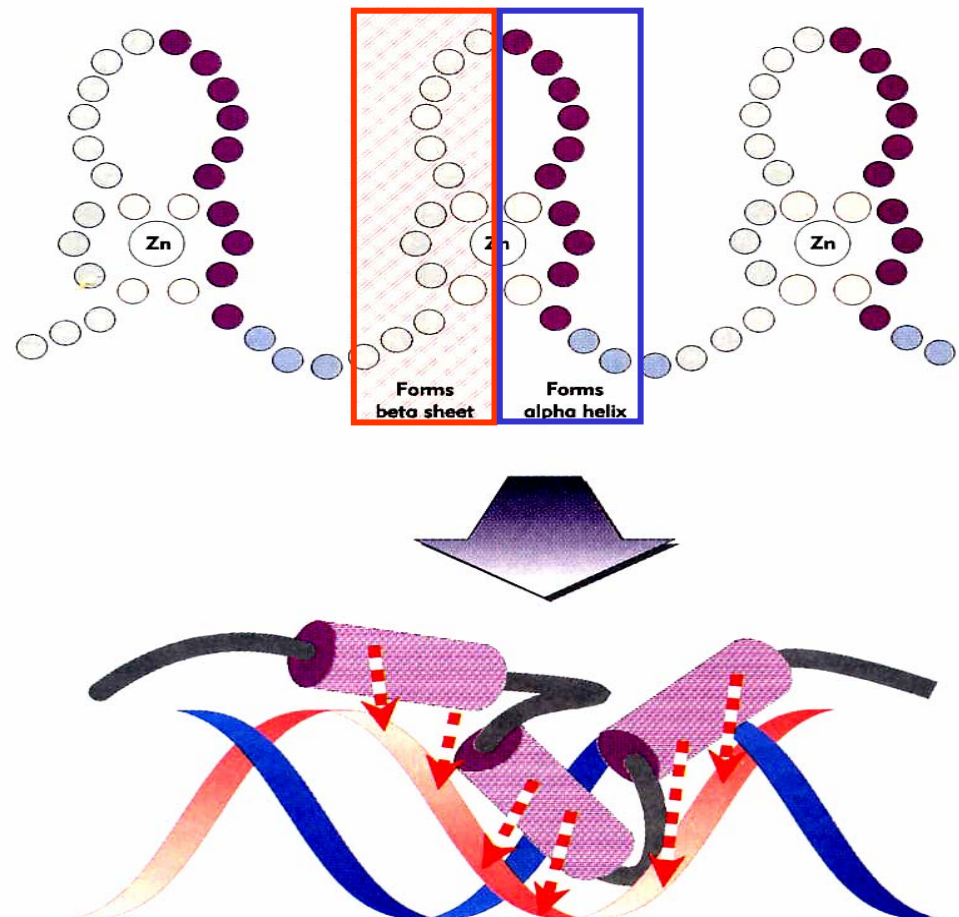


# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Spezifische Transkriptionsfaktoren, Zinkfinger-Proteine DNA-Bindung:

## DNA-Bindung durch Zinkfinger-Proteine:

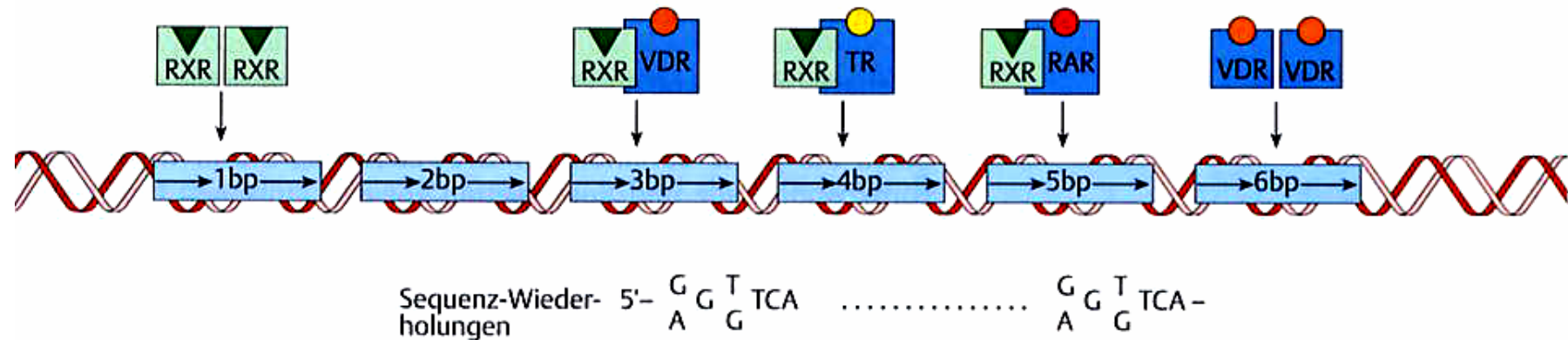
- Der erste Teil des Zinkfingers formt eine  **$\beta$ -Faltblatt**-Struktur, der zweite Teil eine  **$\alpha$ -Helix**.
- Diese ist für die spezifische **DNA-Bindung** verantwortlich und legt sich in die **große Furche** der DNA.



# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Spezifische Transkriptionsfaktoren, das RAR und RXR-Faktor System:

- **Retinsäure** bindet als Ligand an **RAR** und **RXR**.
- Die DNA-Bindungsstelle des **RAR/RXR-Heterodimers** ist eine **direkte Wiederholung** von sechs Basenpaaren mit **unterschiedlichem Abstand**.
- **RAR** kann nicht an die DNA-Binden **RXR** wird als **Dimerisationspartner** benötigt.
- **RXR** kann aber auch mit dem **Vitamin-D-Receptor (VDR)** und dem **Thyroidhormon-Rezeptor (TR)** dimerisieren und das selbe Element binden.
- **RXR/RXR** und **VDR/VDR-Homodimere** können ebenfalls an dieses Element binden.
- Die Spezifität der Bindung wird über die **Abstände zwischen den direkten Wiederholungen** des Elements bestimmt.





# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Spezifische Transkriptionsfaktoren, negative Genregulation, Silencer:

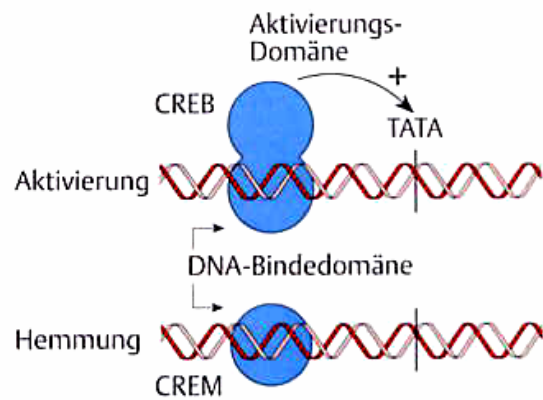
**In den meisten eukaryontischen Zellen sind viele der Gene „stumm“:**

Als **Silencer** bezeichnet man **negativ** auf die **Expression** wirkende DNA-Abschnitte.

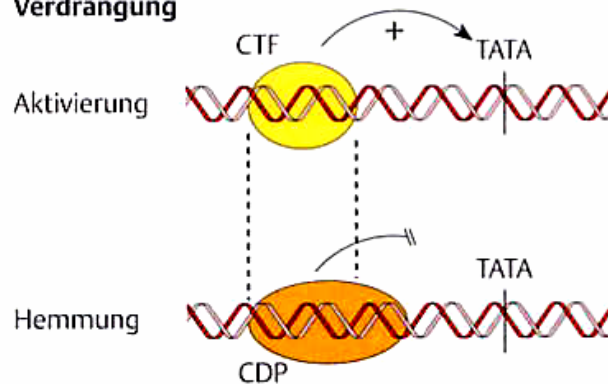
## Mechanismen und Wirkungsweisen:

- Verhinderung des **Transports** von Faktoren in den **Zellkern**
- Hemmung der **Ausbildung** funktioneller **Dimere**
- **Blockade** von **DNA-Bindungsstellen**
- **Verdrängung** von der **DNA-Bindungsstelle**
- Einfluss auf die **Transaktivierung**

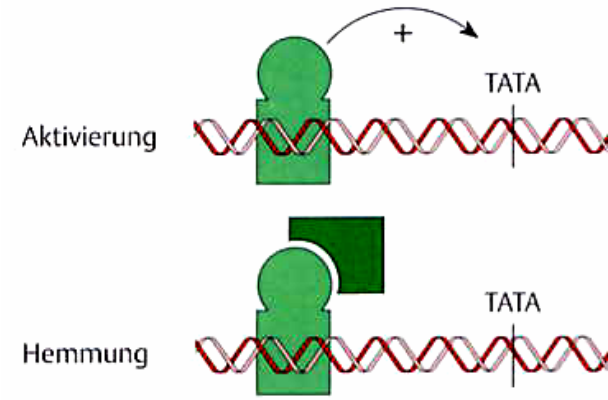
Blockade



Verdrängung



Einfluß auf Transaktivierung



# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Chromatin-Struktur und Genregulation:

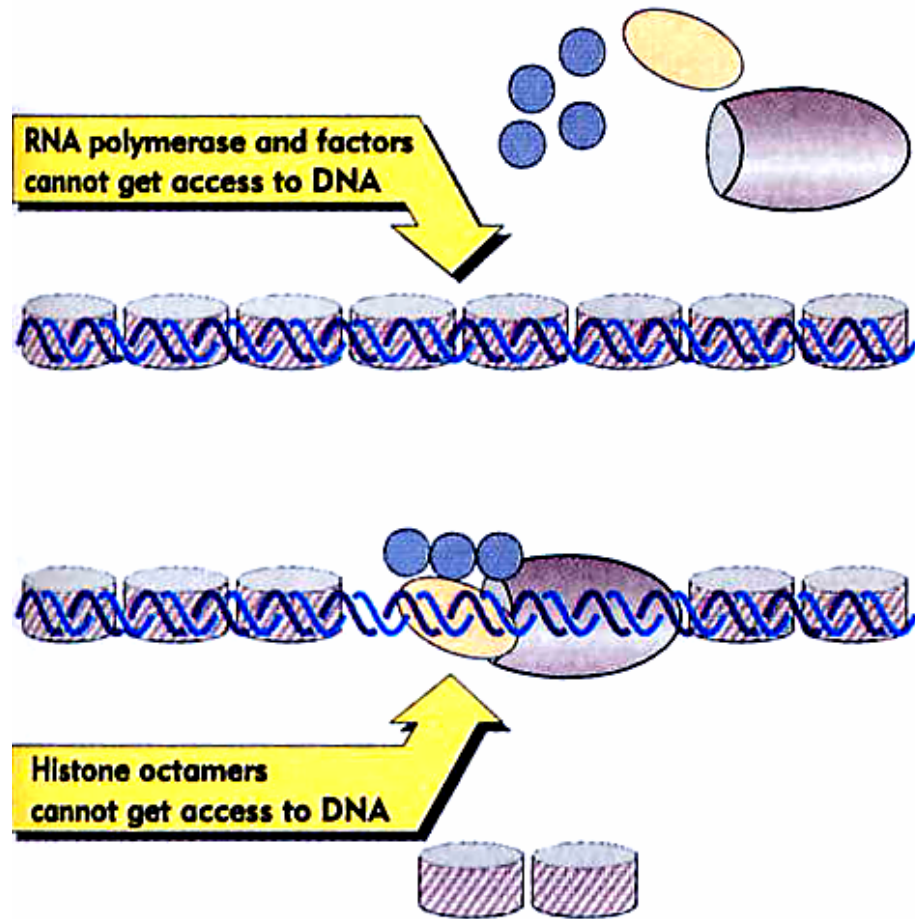
## Einfluss der Chromatinstruktur auf die Genexpression:

Die DNA eukaryontischer Organismen ist in unterschiedlicher Weise in Höhere Strukturen verpackt (**Chromatin**)

### Generelle Beobachtung:

Gene im lockeren **Euchromatin** sind aktiv.

Gene im dicht gepackten **Heterochromatin** sind oft stumm.



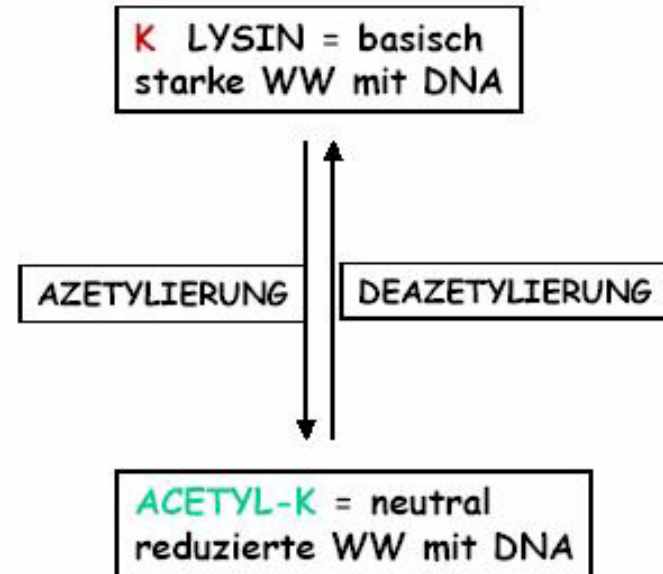
# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Chromatin-Struktur und Genregulation, ausgewählte Beispiele:

## Die Acetylierung von Histonen über „Chromatin-Maschinen“ als aktivierender Faktor:

### AZETYLIERUNG VON HISTONEN

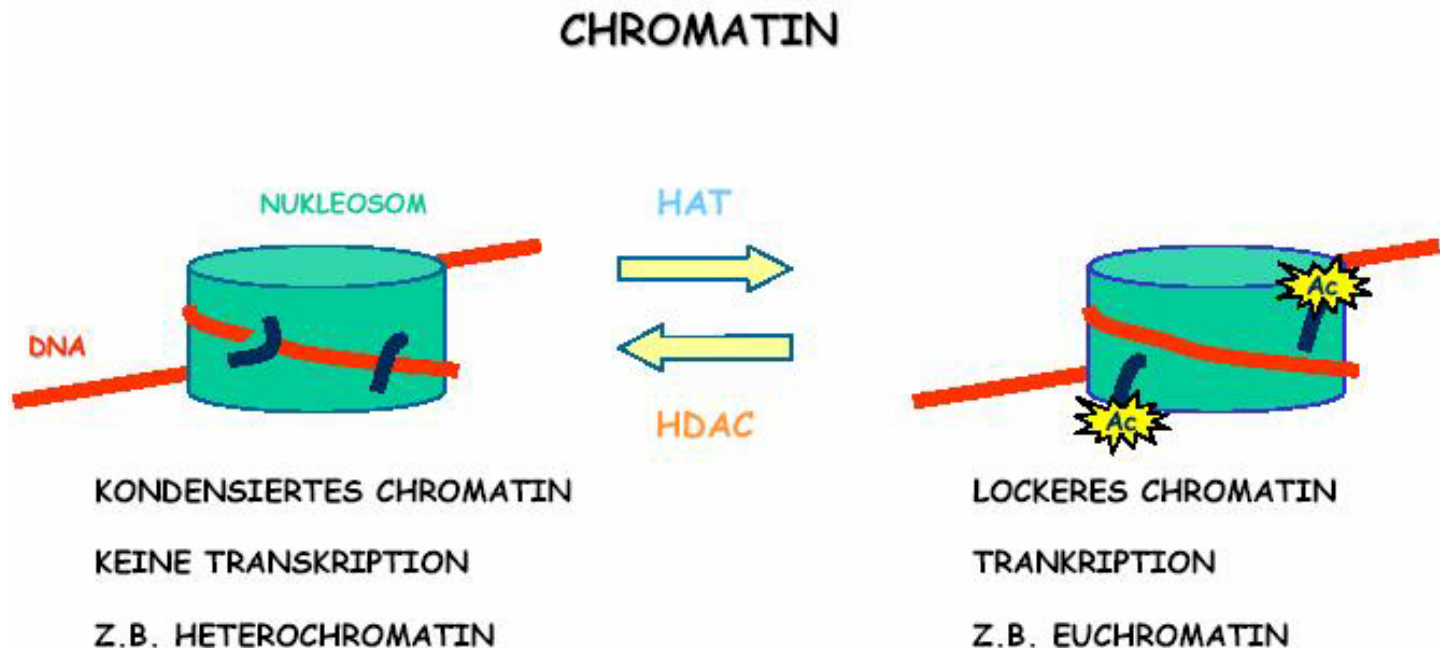
- H2A  
SGLG**K**QGG**K**ARAKAKSRSS
- H2B  
PEPSKSAPAP**K**GS**K**KAIS**K**AQ**K**
- H3  
ARTKQTAR**K**STGG**K**APR**K**QLAT**K**
- H4  
SGRG**K**GG**K**G**L**G**K**GGAKRH



# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Chromatin-Struktur und Genregulation, ausgewählte Beispiele:

Acetylierte Nucleosomen haben eine geringere Affinität zu DNA:



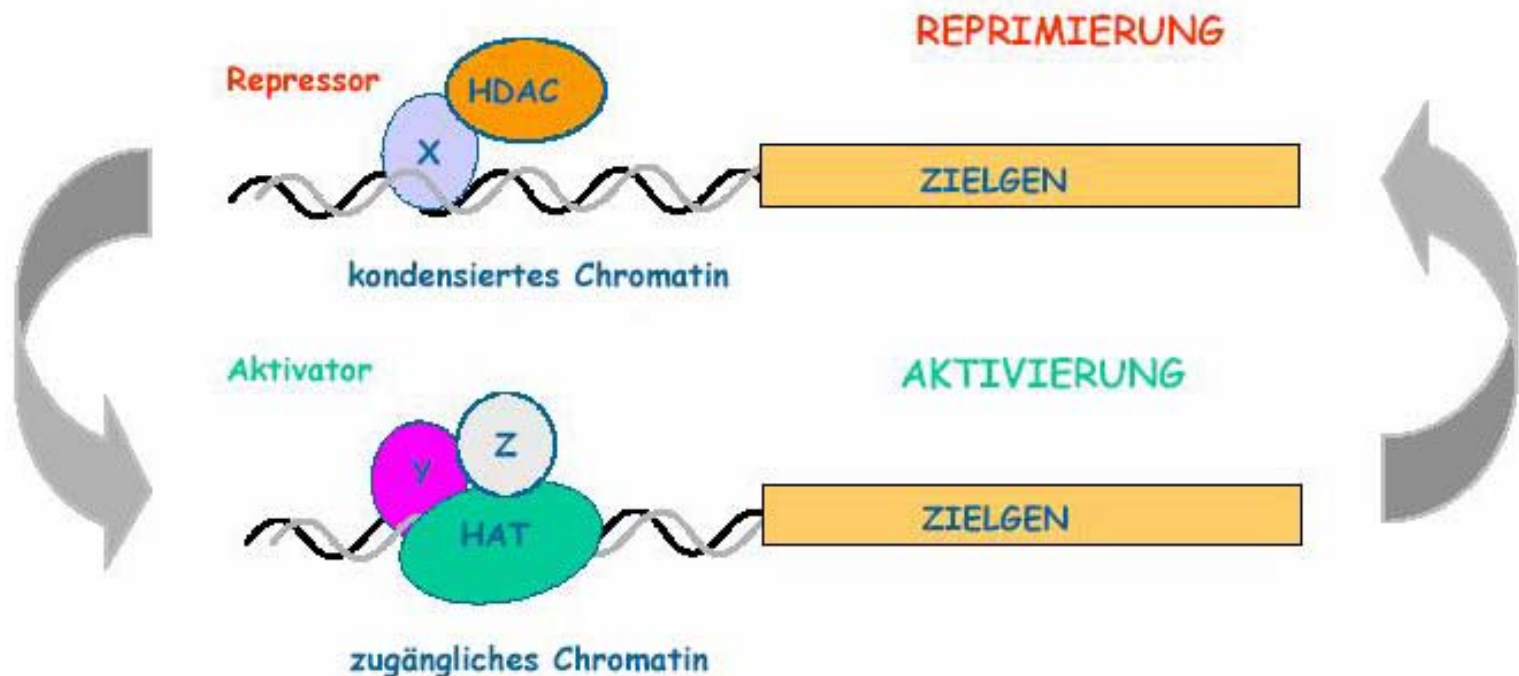
HAT = HISTONAZETYLTRANSFERASE AKTIVATOR DER TRANSKRIPTION

HDAC = HISTONDAZETYLASE REPRESSOR DER TRANSKRIPTION

# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Chromatin-Struktur und Genregulation, ausgewählte Beispiele:

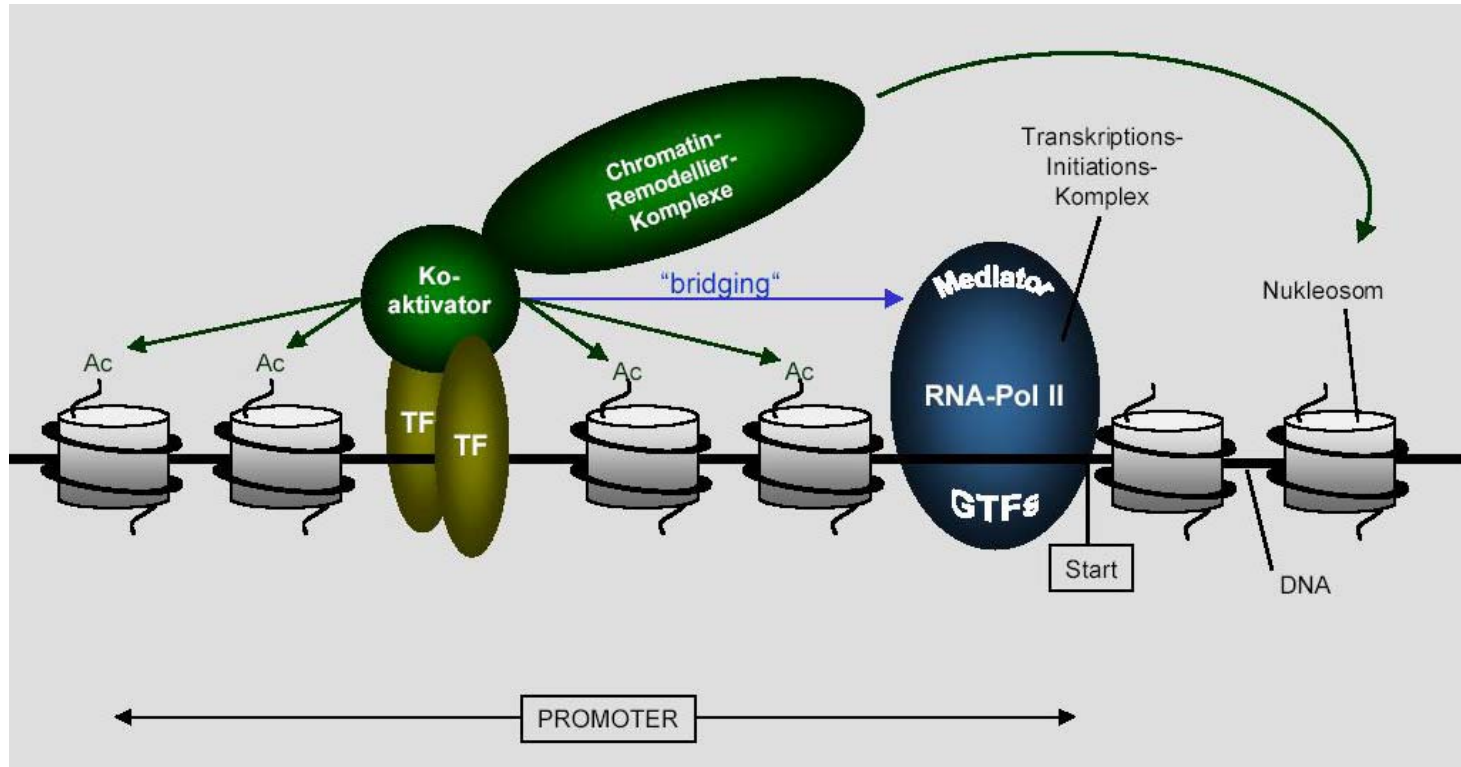
**Repressoren interagieren mit Histondeacetylasen, (z.B.: HDAC-Komplex)**  
**Aktivatoren mit Histon-Acetyltransferasen, (z.B.: HAT-Komplex)**



# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

## Chromatin-Struktur und Genregulation, ausgewählte Beispiele:

## Die Ereignisse am Promotor unter Einbeziehung eines Histon-Acetylierungs-Deacetylierungs Modells:

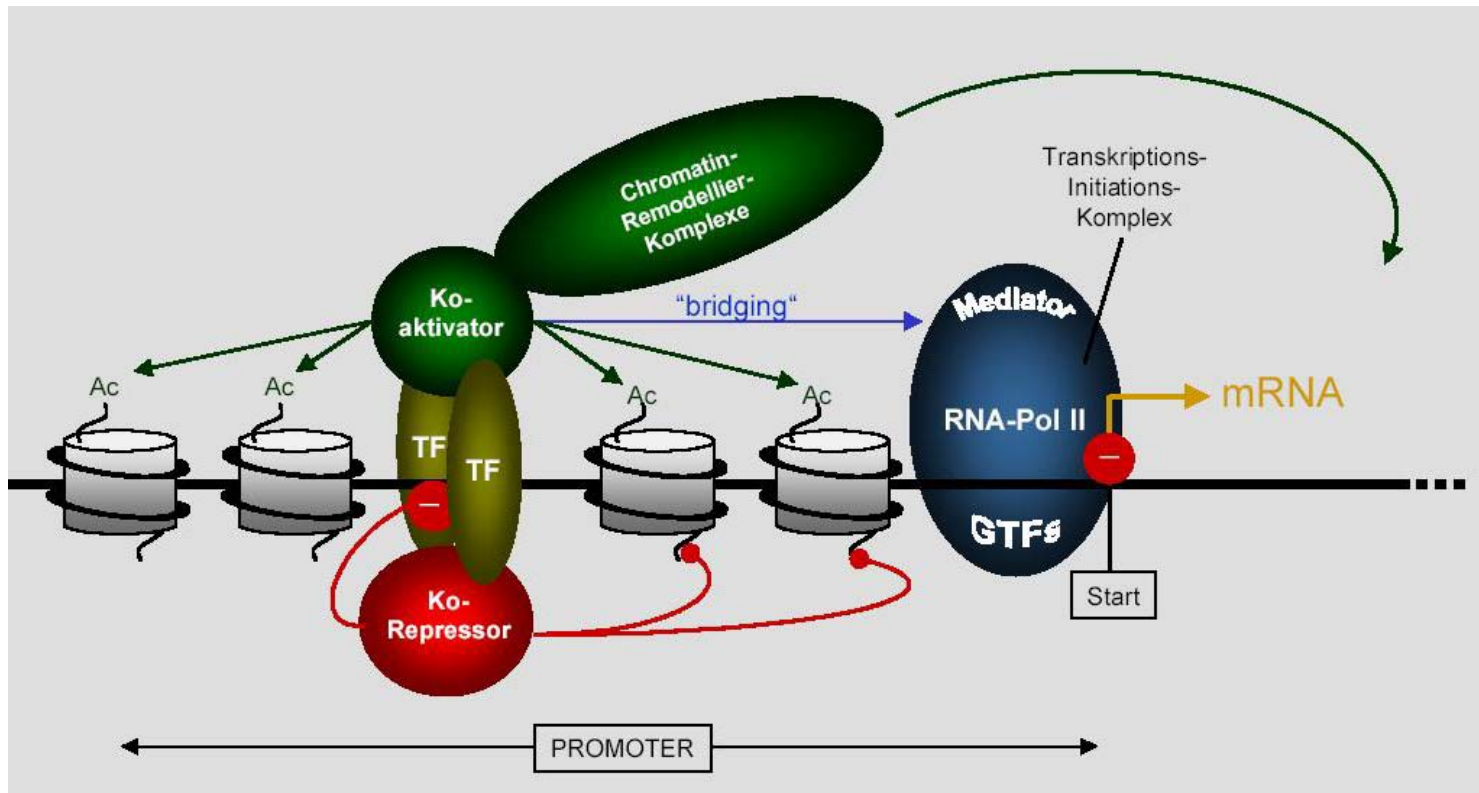




# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Chromatin-Struktur und Genregulation, ausgewählte Beispiele:

## Die Ereignisse am Promotor unter Einbeziehung eines Histon-Acetylierungs-Deacetylierungs Modells:

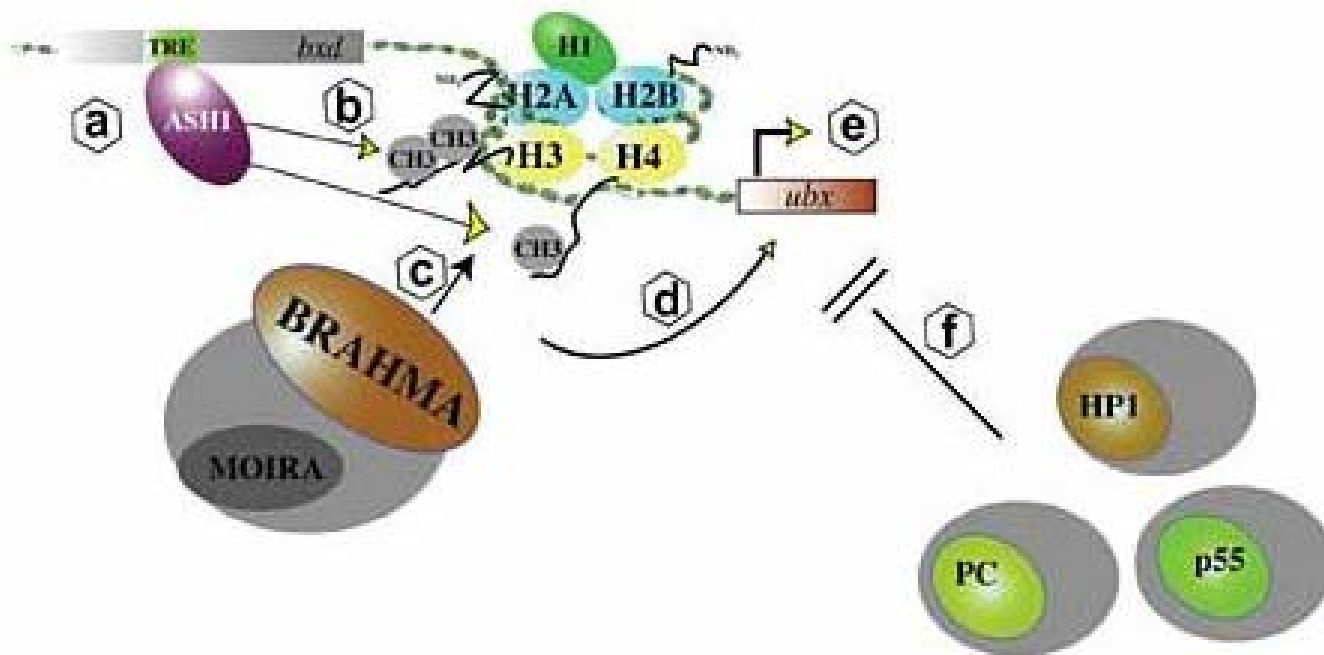


# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Chromatin-Struktur und Genregulation, ausgewählte Beispiele:

## Methylierung von Histonen, Beispiel ASH1 Kontrollierte Gene in *Drosophila*:

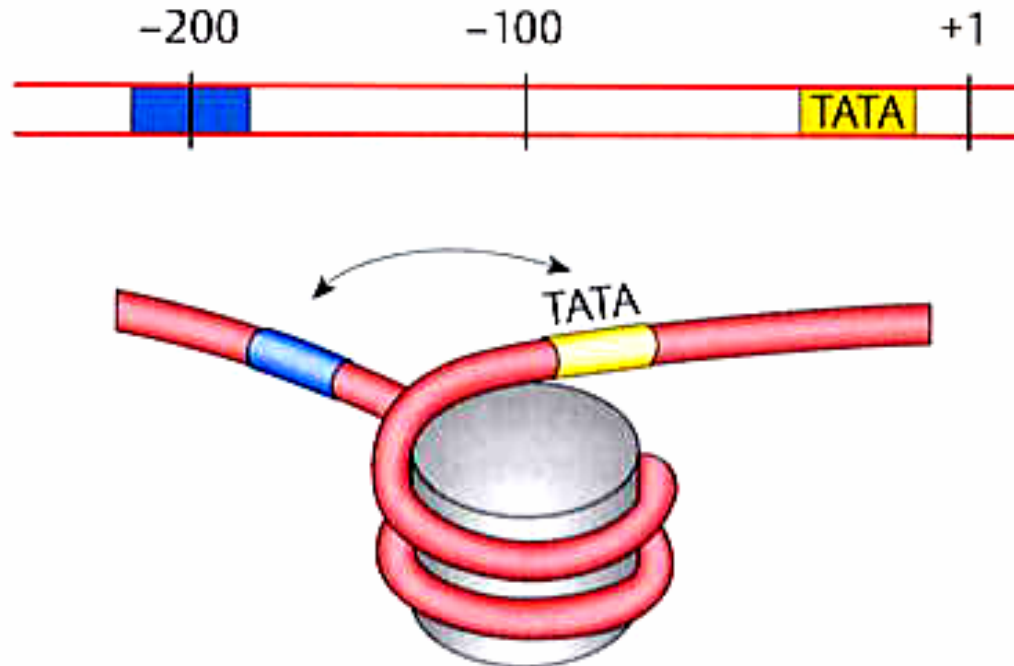
- **ASH1 bindet an die DNA und methyliert Histone** des Nucleosoms
- Durch das spezielle **Methylierungsmuster** wird der **BRAHMA-Komplex** rekrutiert und führt die DNA im Nucleosom in eine transkribierbare Form über.
- Das **Methylierungsmuster verhindert** weiters das **Binden** von **Repressoren** (HP1, p55, PC)



# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Chromatin-Struktur und Genregulation, ausgewählte Beispiele:

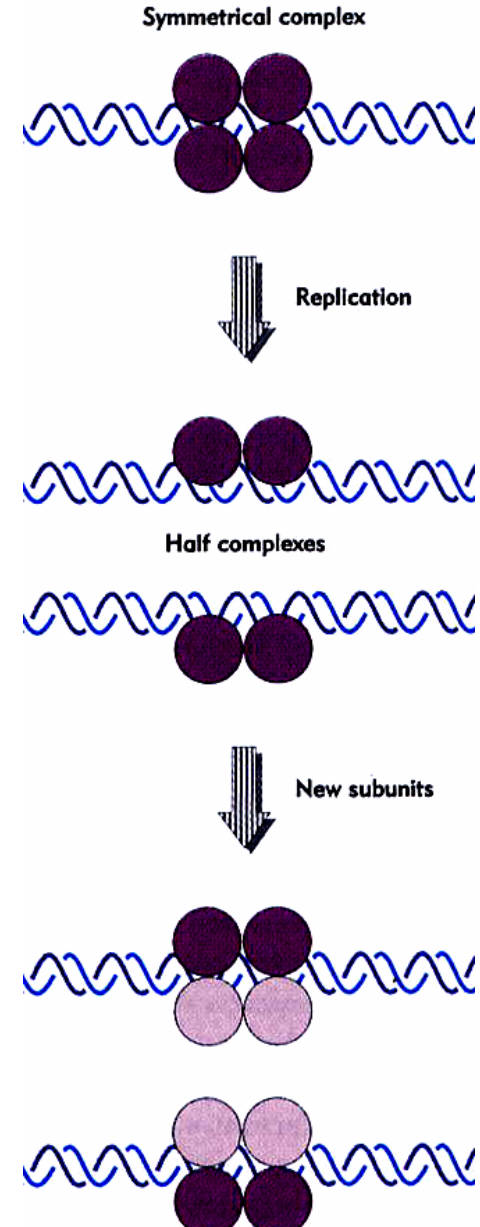
**Die Chromatinstruktur nimmt einfluss auf die Nähe/Wechselwirkung von Regulatorischen Elementen:**



# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Chromatin-Struktur und Genregulation,  
ausgewählte Beispiele:

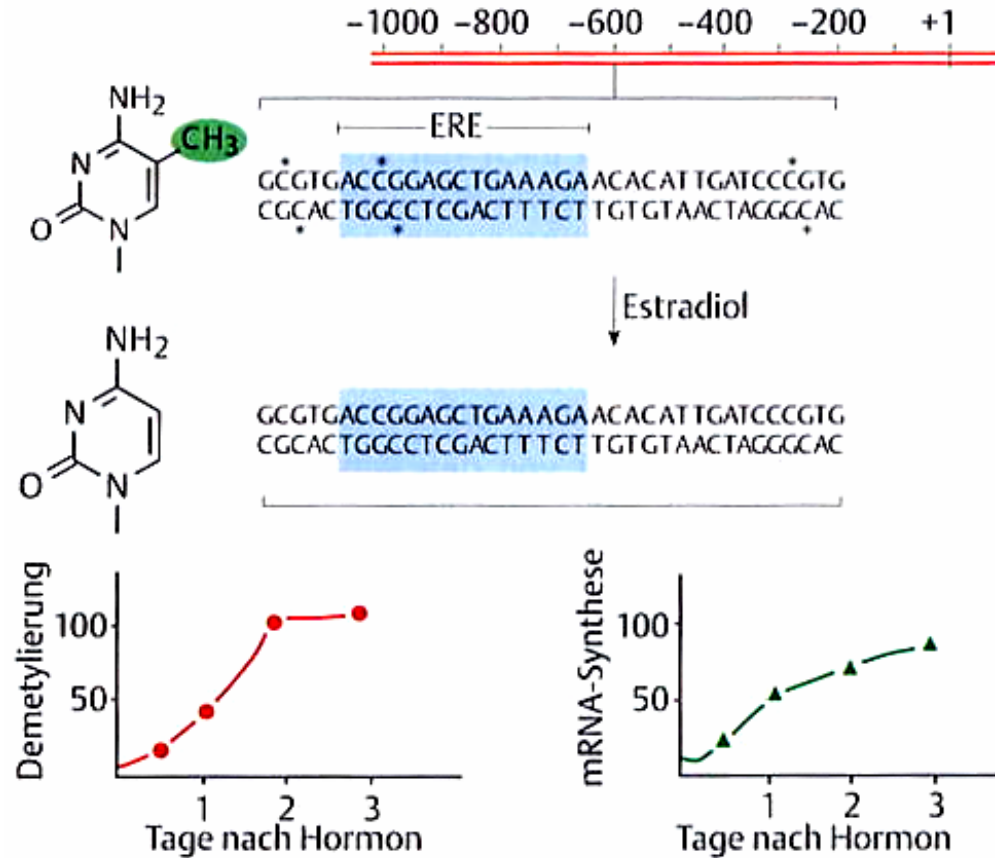
- Bei der **DNA-Replikation** dissoziieren **Nichthiston-Proteine** von der DNA bzw. bleiben nur am Parentalstrang erhalten.
- Die „**Halbkomplexe**“ müssen ersetzt werden und können so vorübergehend zu einer **unterschiedlichen Zugänglichkeit** der DNA führen.
- **Genregulatorische** Wirkung durch den **DNA-Replikationsvorgang**.



# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

## DNA-Methylierung:

- **CpG-Stellen** im Genom können durch das Enzym **DNA-Methyltransferase** methyliert werden.
- CpG-Stellen kommen als **CpG-Inseln** gehäuft in manchen DNA-Regionen vor (z.B.: **Haushaltsgene**)
- **Methylierte CpG-Abschnitte** findet man in Promotoren **stummer Gene**.
- **Wirkungsweisen:**
  - Höhere **Bindungsaffinität** von **Histon H1** an methylierte DNA.
  - **Hemmung der Bindung** von **Transkriptionsfaktoren**
  - **Blockade von Promotoren** durch Proteine mit hoher Affinität zu methylierter DNA.



Hormoninduzierte Demethylierung und Geninduktion:

# Genexpression und Genregulation in Eukaryoten

Zusammenfassung der wichtigsten Transkriptionsfaktoren und Transaktivierungsdomänen:

## DNA-Bindedomänen und Transaktivierungs-Domänen

In diesem Kapitel wurden viele, aber bei weitem nicht alle Typen von Transkriptions-Faktoren besprochen. Die folgende Zusammenstellung erfaßt nur die Faktoren, die hier erwähnt worden sind.

### DNA-Bindedomänen:

- ▶ basische Region/Leucin-Zipper
- ▶ basische Region/Helix-Loop-Helix
- ▶ basische Region/Helix-Loop-Helix/Leucin-Zipper
- ▶ Homöobox-Domäne
- ▶ POU-Domäne
- ▶ Zink-Finger-Domäne – Typ  $C_2-H_2$   
– Typ  $C_2-C_2$
- ▶ SRF-Domäne

### Transaktivierungs-Domänen:

- ▶ saure Domäne (viele Glutamin-säure- und Asparaginsäure-Reste)
- ▶ Glutamin-reiche Domäne
- ▶ Prolin-reiche Domäne
- ▶ Serin-/Threonin-reiche Domäne
- ▶ Alanin-reiche Domäne