

Regulation der Genexpression bei Eukaryoten

Ebene 1 – Zugang zur DNA

Modell 3: DNA-Methylierung

Die Genexpression* kann dadurch reguliert werden, dass die DNA chemisch modifiziert (verändert) wird. Das häufigste Molekül das dauerhaft, aber reversibel, an die DNA gebunden wird, ist eine Methylgruppe (Abb. 1a). Diese Methylierung der DNA erfolgt nicht wahllos an beliebigen Stellen, sondern hauptsächlich an der Base Cytosin, und zwar nur, wenn auf Cytosin in 3'-Richtung Guanin folgt. Da im DNA-Doppelstrang Cytosin immer mit Guanin gepaart ist, liegt der Kurzsequenz CpG in einem Strang die umgekehrte Sequenz im antiparallel orientierten komplementären Strang gegenüber. CpG bedeutet Cytosin-phosphatidyl-Guanin; das p wird mit angegeben, um die Sequenz 5'-CG-3' von 3'-CG-5' zu unterscheiden. Die CpGs sind in der Regel in beiden Strängen entweder methyliert oder nicht (Abb. 1b).

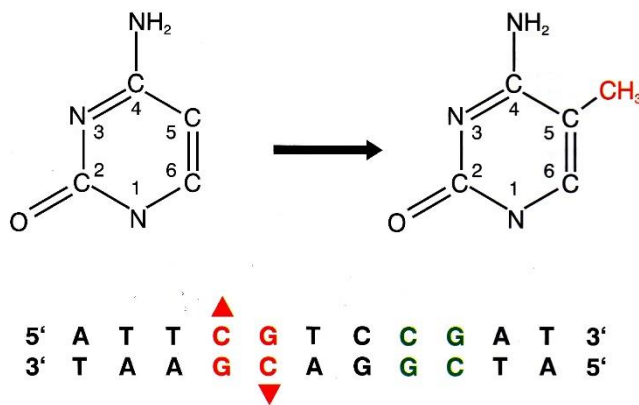


Abb. 1: Methylierung von Cytosin (a) und methylierte DNA (b)

Die Methylierung erfolgt durch spezielle Enzyme, die als DNA-Methyltransferasen (kurz DNMTs) bezeichnet werden - Transferasen deshalb, weil Methylgruppen immer nur als Bausteine anderer Moleküle vorkommen und von diesen übertragen werden. Ein wichtiger Methylgruppenlieferant ist beispielsweise die Aminosäure Methionin.

Es gibt zwei Typen von DNA-Methyltransferasen, die als DNMT1 und DNMT3 bezeichnet werden (DNMT2 methyliert RNA). DNMT1 sorgt dafür, den bereits vorhandenen Methylierungszustand einer DNA nach jeder Replikation aufrecht zu erhalten. Das Enzym erkennt einseitig methylierte CpGs und ergänzt die fehlenden Methylgruppen im neu synthetisierten komplementären Strang. Bei der Verdopplung der DNA bleibt also nicht nur ihre Sequenz erhalten, sondern auch die daran gebundenen Methylgruppen befinden sich danach in beiden Tochtermolekülen an exakt denselben Positionen. Im Gegensatz dazu ist DNMT3 ausschließlich damit beschäftigt, neue Methylgruppen an beide Stränge der DNA zu heften.

DNA-Methylierung kommt in allen Organismen vor - von E. coli bis zum Menschen. An E. coli lässt sich studieren, was die ursprüngliche biologische Funktion war. Auch E. coli wird von Viren attackiert, z.B. vom Bakteriophagen Lambda. Für seine Vermehrung injiziert das Virus seine DNA in die Bakterienzelle. E. coli wehrt sich gegen die Fremd-DNA - die ohne Gegenmaßnahmen einen lytischen Zyklus einleiten würde, der das Ende zumindest dieser Bakterienzelle bedeuten würde - mithilfe von Restriktionsenzymen, die die Virus-DNA an definierten Sequenzen zerschneiden. Um die eigene DNA vor diesen Restriktionsenzymen zu schützen, wird sie exakt an diesen Sequenzen methyliert.

Auch in vielzelligen Organismen - einschließlich dem Menschen - hat die Methylierung der DNA primär eine Schutzfunktion. Die DNA höher entwickelter Organismen enthält nämlich große Mengen an parasitischen und mobilen DNA-Sequenzen, die sich dort in Jahrmlionen „eingenistet“ haben, oftmals in hundert- bis tausendfachen Kopien. Und genau in diesen Bereichen des Genoms findet man mehr als 90 Prozent der methylierten CpG-Sequenzen. An diese wiederum lagern sich Proteine an, die die Transkription dieser DNA-Elemente unterdrücken. Die DNA-Methylierung ist daher eines der wichtigsten Instrumente der Zelle, um Genomparasiten „in Schach“ zu halten.

Dieser in der Evolution als Verteidigungsinstrument gegen fremde DNA entstandene Mechanismus leistet heute aber mehr. Die Stilllegung von Genen reicht viel weiter. Bei verschiedenen Zelltypen unterscheidet sich das Verteilungsmuster der DNA-Methylierung. Es entspricht den jeweiligen Spezialisierungen. Die nicht benötigten Gene werden u.a. durch Methylierung „stumm geschaltet“. Im menschlichen Genom kommen etwa 30 Millionen CpGs vor, die zu 60 bis 90 Prozent methyliert sind.

Besonders häufig finden sich CpGs im Promotor-Bereich von Genen - so genannte CpG-Inseln (Abb. 2). Über den Methylierungszustand der CpGs innerhalb dieser Inseln wird reguliert, mit welcher Aktivität ein nachgeschaltetes Gen transkribiert wird. Je geringer die Methylierung, desto häufiger wird das Gen abgelesen. Umgekehrt führt ein hoher Methylierungsgrad zum Abschalten dieses Gens.

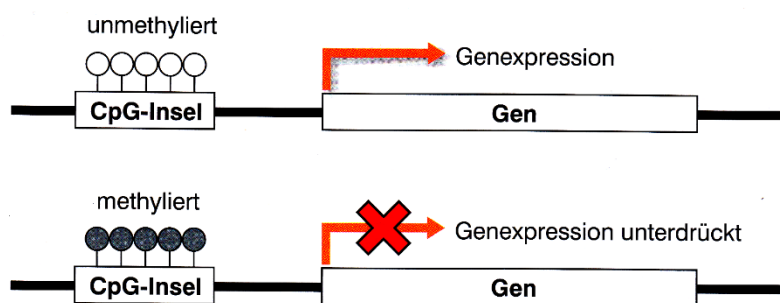


Abb. 2. CpG-Inseln und ihre Bedeutung für die Genexpression

1. Erläutern Sie mithilfe des Textes, was CpG bedeutet und welche Funktion dieser Einheit im Rahmen der Steuerung der Genexpression zukommt. Geben Sie in Ihren Worten die Funktion der Methyltransferasen wieder.
2. Stellen Sie die Funktion der DNA-Methylierung bei Pro- und Eukaryoten vergleichend dar.