

Regulation der Genexpression bei Eukaryoten

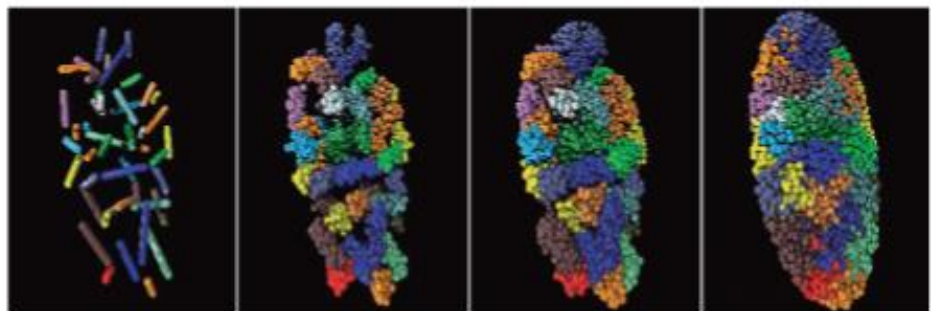
Ebene 1 – Zugang zur DNA

Modell 1: Chromosomenterritorien

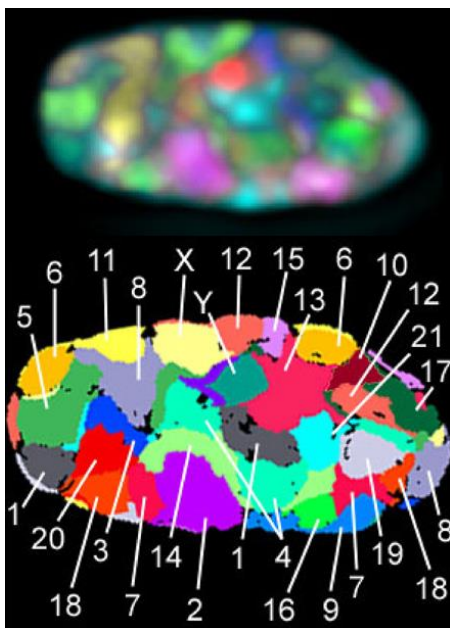
Während der Metaphase der Mitose sind die Chromosomen stark verdichtet und nehmen dann ihre typische X-förmige Gestalt an. In diesem Zustand liegen sie in der Transportform vor. Sie können zwar in der Mitose zu Zellpolen bewegt werden, die genetischen Informationen können jedoch in diesem hoch kondensierten Zustand nicht abgelesen werden. In der Interphase lockert sich diese Struktur stark auf. Selbst mit den stärksten Mikroskopen kann man die einzelnen Chromosomen dann kaum mehr unterscheiden. Die Chromosomen bilden ein scheinbar ungeordnetes Knäuel, so wie gekochte Spaghetti in einer Schüssel. Diese Form wird in der Cytogenetik auch als Arbeitsform bezeichnet, weil die genetischen Informationen verfügbar sind und abgelesen werden können.



Neue Färbetechniken mit Fluoreszenz-Farbstoffen ermöglichen eine Markierung der kondensierten Chromosomen, die auch noch in der Interphase Bestand hat.



83.1 3D-Modell zunehmender Entspiralisierung von Chromosomen

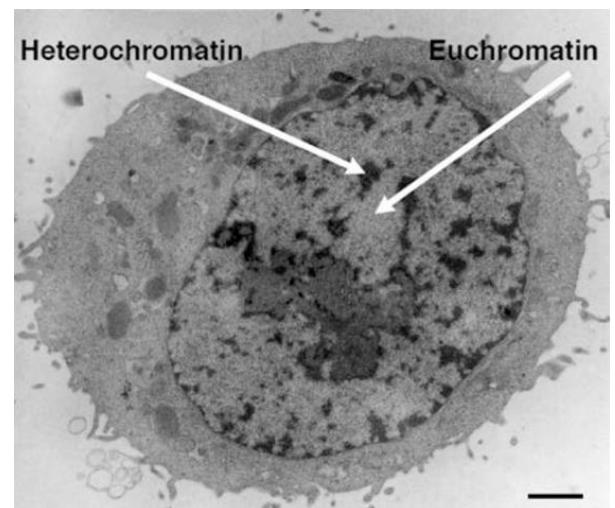


Dieses „*chromosome painting*“ widerlegte die Spaghetti-Hypothese (Abb. 83.1). Die Chromosomen nehmen auch im Arbeitszustand während der Interphase meist klar abgegrenzte Bereiche im Zellkern ein, die auch als **Chromosomen-Territorien** bezeichnet werden (Abbildung links).

Die Art der Verteilung der Chromosomen im Zellkern ist nicht zufällig, die **Chromosomen sind in verschiedenen Zelltypen oft ganz unterschiedlich angeordnet**, aber auch nicht statisch: Die Anordnung ändert sich während der Entwicklung eines Organismus, bei bestimmten Krankheiten und in Abhängigkeit von der Aktivität der Gene, die auf diesen Chromosomen liegen. Durch viele Experimente kristallisierte sich eine einfache Regel heraus: Chromosomen mit inaktiven Genen liegen meist an der Peripherie des Zellkerns in der Nähe der Kernhülle, während Chromosomen mit aktiven Genen ins Zentrum des Zellkerns wandern. Das macht insofern Sinn, als sich im Zentrum größere Mengen von den Proteinkomplexen befinden, die für die Transkription von Genen benötigt werden.

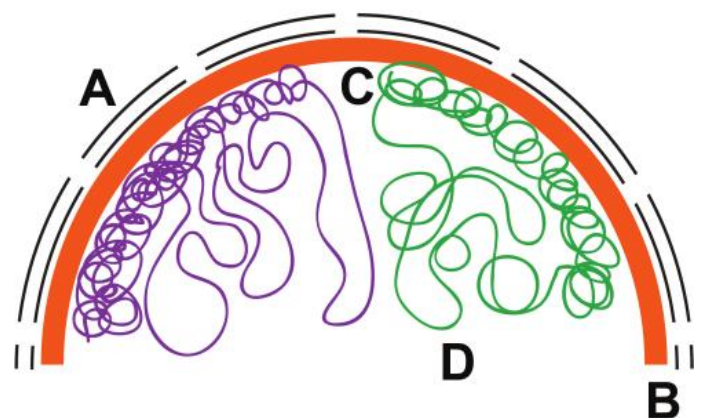
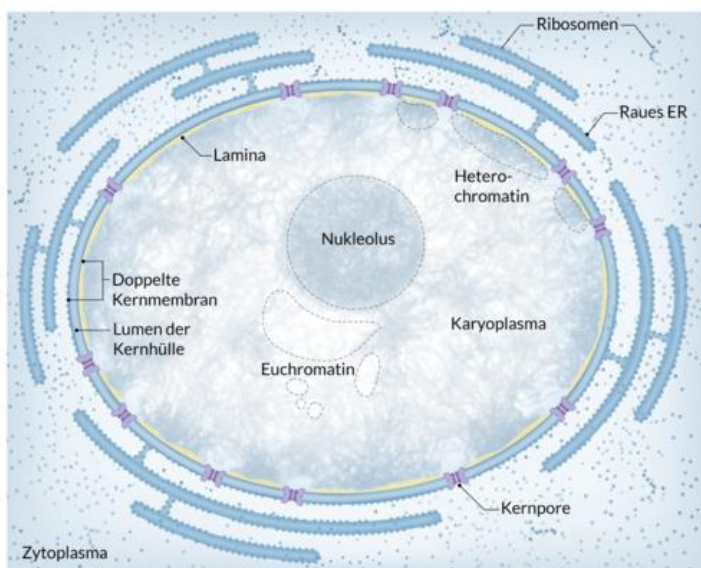
Diese Befunde decken sich gut mit EM-Aufnahmen von Zellkernen, auf den optisch dichtere und weniger dichte Bereiche zu unterscheiden sind, die als **Heterochromatin** und **Euchromatin** bezeichnet werden.

Im Heterochromatin, das vor allem in der Nähe der Kernmembran vorkommt, ist die DNA dichter verpackt und die Gene sind nicht zugänglich. Im Euchromatin ist der Verpackungszustand aufgelockert und Gene können exprimiert werden.



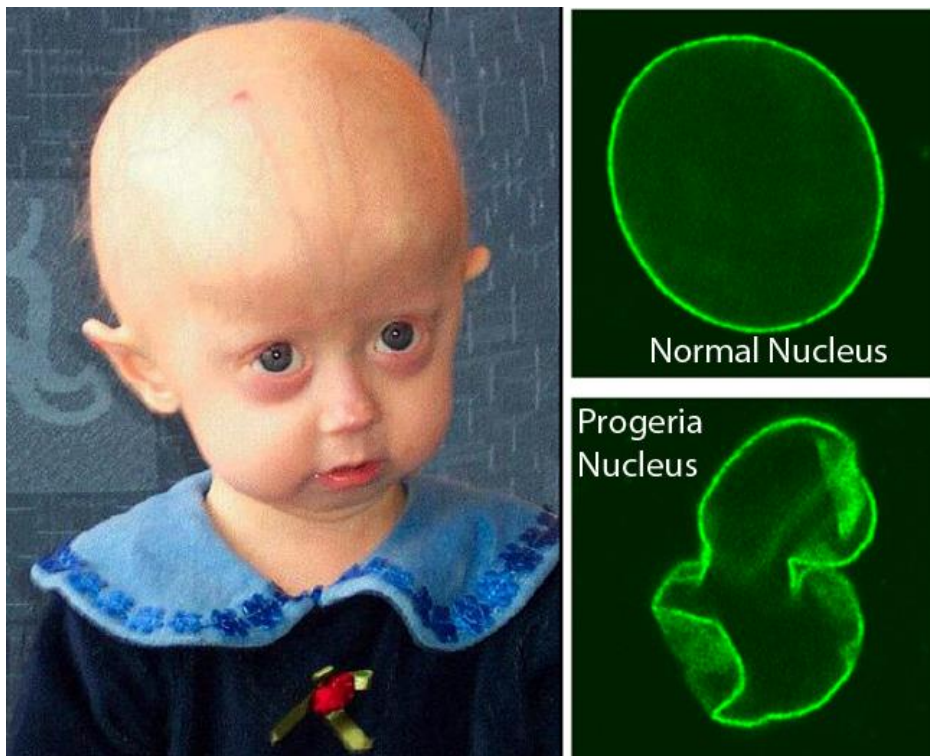
Wie erfolgt die Stilllegung der Gene im Heterochromatin?

Eine entscheidende Rolle spielen dabei **LAMINE** – das sind Proteine, die sich zu einer festen Matte verweben und der Innenseite der Kernhülle wie eine Tapete aufliegen. Sie stabilisieren dadurch nicht nur die Form des Zellkerns, sondern sind auch an der Stilllegung der Gene im Heterochromatin beteiligt.



Was passiert, wenn Zellen fehlerhafte Lamine herstellen, lässt sich an einer der seltensten, aber auch folgenreichsten genetisch bedingten Erkrankung zeigen: der **Progerie**. Kinder mit Progerie-Syndrom altern vorzeitig – der Alterungsprozess verläuft bei ihnen etwa fünf-bis zehnmals schneller als bei Menschen ohne diese Krankheit. Ursache der Progerie ist eine der ungewöhnlichsten Mutationen im menschlichen Genom. Betroffen ist ein Gen, das die Bauanleitung für ein Protein enthält, das an der Bildung der Kernlamina beteiligt ist. In der Kernlamina kommen zwei Typen von Proteinen vor, das Lamin A und Lamin C.

Bei Progerie ist Lamin A verändert – das Ergebnis: etwa 50 % der Zellkerne geraten aus ihrer normalen kugeligen Verfassung.



Bisher wurde angenommen, dass die Lamine nur für die Formgebung und Stabilisierung der Kernhülle verantwortlich sind. Die Forschungsergebnisse zur Progerie lassen sich aber nur so interpretieren, dass die Lamine auch an der Genregulation beteiligt sind. Tatsächlich wurden auf allen Chromosomen Lamin-assoziierte Domänen (LADs) gefunden, die an der Interaktion der Chromosomen mit der Kernlamina beteiligt sind.

Bei Progerie-Betroffenen verändern sich die Chromosomenterritorien: die Zellen zeigen eine 3D-Verteilung der Chromosomen wie gealterte Zellen. Außerdem geht der Anteil an Heterochromatin zurück.