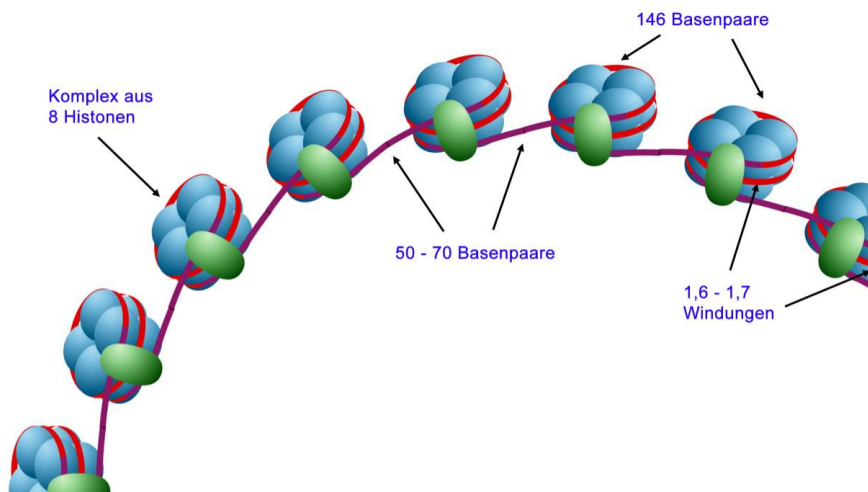


Regulation der Genexpression bei Eukaryoten

Ebene 1 – Zugang zur DNA

Modell 2: Verpackung der DNA: „offene DNA“ versus „dicht-verpackte DNA“

Chromosomen liegen im Laufe des Zellzyklus in unterschiedlichen Verpackungszuständen vor. Nach der Mitose, in der sie am dichtesten gepackt sind, wird die Verpackung wieder aufgelockert, aber nicht gänzlich aufgegeben. Die DNA bildet einen Komplex mit Histonen, der als Chromatin bezeichnet wird. Die basale Organisationseinheit des Chromatins sind die Nukleosomen. Das sind DNA-Histon-Komplexe, die man im Elektronenmikroskop als „Perlschnur“ sichtbar machen kann. Die Schnur besteht aus DNA und jede Perle ist ein Nukleosom (Abb.). Nukleosomen bezeichnet man bildhaft auch als die „Lockenwickler der DNA“.

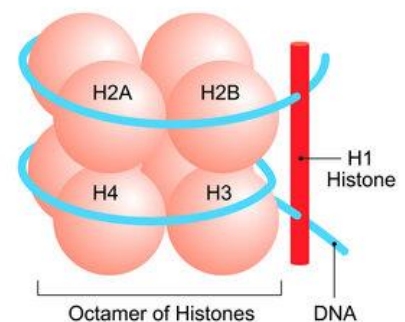


Histone sind die Proteine, die für das "Aufwickeln" der DNA verantwortlich sind. So bilden jeweils zwei H2A-, H2B-, H3- und H4-Histone einen großen Proteinkomplex, das **Nukleosom**. Um ein solches Nukleosom windet sich ein DNA-Abschnitt, der genau 146 Nucleotide lang ist, in zwei Schlaufen.

Histonproteine tragen Aminosäureketten, die als „Proteinschwänze“ aus den Nukleosomen herausragen und an die bestimmte Molekülgruppen angehängt werden können.

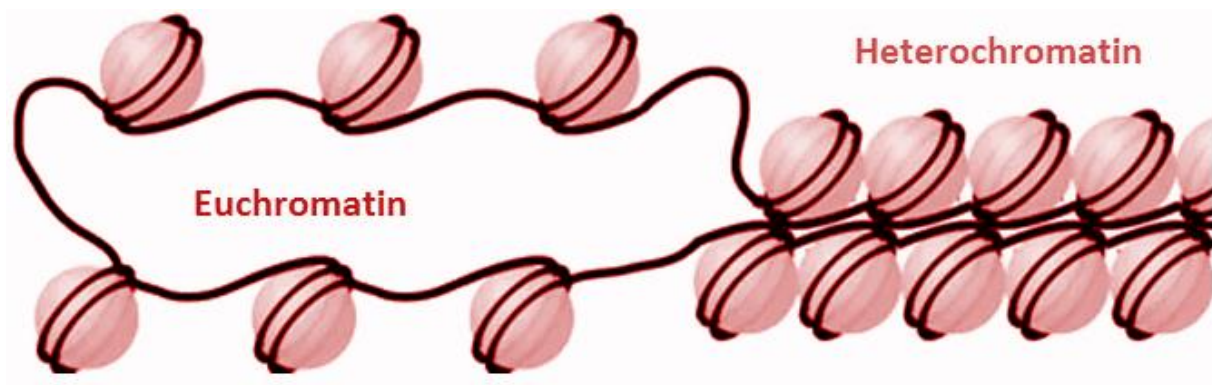
Histone sind positiv geladene Proteine, weil sie einen hohen Anteil an positiv geladenen Aminosäuren, Lysin und Arginin, in ihrer Struktur beinhalten.

Histone Structure



Chromatin-Umbau:

Jedes Nukleosom ist durch ein Stück Linker-DNA mit dem nächsten Nukleosom verbunden. Die Länge der Linker-DNA variiert, was daran liegt, dass die Position eines Nukleosoms nicht starr ist, sondern sich ändern kann. Dabei wird die DNA kurzfristig abgewickelt und wieder aufgewickelt. Der aufgelockerte Zustand wird als Euchromatin, der dichter gepackte als Heterochromatin bezeichnet (Abbildung unten).



Was bedeuten diese unterschiedlichen Zustände (Euchromatin vs. Heterochromatin) für die Transkription der DNA?

→ Auf diese Weise werden DNA-Abschnitte für die Transkriptions-Maschinerie entweder zugänglich oder blockiert.

Ein wichtiger Mechanismus, der diesen Chromatin-Umbau bewirkt, ist die sogenannte Histonmodifikation (Veränderung der Histon-Proteine).

Histonmodifikationen beeinflussen die Bindungsaffinität zwischen den Histonen und der DNA, sodass es zu einer stärkeren Kondensierung oder Dekondensierung des Chromatins kommt.

Enzym namens **Histon-Acetyltransferase** (HAT), ist in der Lage, bestimmte Aminosäuren der Histone mit Acetylgruppen ($-\text{CH}_2\text{-COOH}$) zu versehen. Man spricht hier auch von einer **Histon-Acetylierung**.

Eine Aminosäure wird besonders "gern" acetyliert, nämlich die [basische Aminosäure Lysin](#). Wenn Lysin acetyliert wird, gibt die Aminogruppe der Seitenkette ihr zusätzliches Proton ab - sie ist dann nicht mehr positiv geladen, sondern neutral.

Werden mehrere solcher Lysin-Seitenketten acetyliert, verliert das Nukleosom allmählich seine positive Ladung, und die negativ geladenen Phosphatgruppen der DNA werden nicht mehr so gut von den positiv geladenen Histonen der Nukleosomen angezogen. Die Bindung zwischen Histonen und DNA wird lockerer, und das wiederum erleichtert der RNA-Polymerase den Zugang zu den Promotoren bestimmter Gene.

Die Acetylierung der Histone ist reversibel!