DNA-Methylierung

J. Arnemann

Abteilung Molekulargenetik, Labor Dr. Wisplinghoff, Köln,
Deutschland

Synonym(e) DNA-Modifikation durch Methylierung

Englischer Begriff DNA methylation

Definition Unter DNA-Methylierung versteht man das Anfügen einer Methylgruppe an die DNA, namentlich die Basen Cytosin (zu Methylcytosin) und Adenin (zu Methyladenin), i. d. R. zur Modifikation der Aktivität eines DNA-Segments ohne die Sequenzabfolge zu ändern.

Beschreibung DNA-Methylierung ist im Wesentlichen ein Mechanismus zur Regulation von Genaktivitäten, aber auch zur Gestaltung des Entwicklungsprogramms eines Organismus. Von den beiden Basen Cytosin und Adenin, die methyliert werden können, ist Cytosin die mit Abstand wichtigste. Cytosin wird meist in der Abfolge C-G (= CpG) methyliert. So finden sich Ansammlungen von CpG-Molekülen als ► **CpG-Island** signifikant gehäuft in den für die Genregulation wichtigen Abschnitten, wie z. B. den Promotorbereichen. Das aufgelockerte Chromatin ermöglicht dort die Bindung von Transkriptionsfaktoren, Enhancer- und Repressor-Molekülen, die so eine Transkription des Gens in RNA ermöglichen. Transkriptionsfaktoren binden dabei bevorzugt an mit Guanin und Cytosin angereicherte Erkennungssequenzen.

Kommt es zu einer Methylierung der CpGs, wird eine Bindung des Transkriptionskomplexes, Transkriptionsfaktoren, Enhancer- und Repressor-Moleküle inhibiert, sodass die Transkription und damit die Aktivität des Gens inhibiert wird.

DNA-Methylierung ist essenziell für die Umsetzung des Bauplans während der normalen Entwicklung eines Organismus. Während die primordialen Keimzellen, also die Zellen aus denen Spermien und Eizellen sich entwickeln, gänzlich unmethyliert sind, zeigen Spermien und Eizellen bereits eine starke Methylierung mit geschlechtsspezifischen Unterschieden. Nach der Befruchtung kommt es dann im Blastulastadium wiederum zu einer allgemeinen Demethylierung und nachfolgend im frühen Gastrulastadium, als eine Form der Reprogrammierung, zu einer spezifischen De-novo-Methylierung der einzelnen Entwicklungslinien. Wesentlich tragen dazu Modifikationen des Chromatins und der Histone bei.

DNA-Methylierung korreliert daher eng mit epigenetischen Mechanismen, wie z. B. Imprinting, X-Inaktivierung oder Alterung der Zelle.

Während der Tumorentwicklung fallen zahlreiche Gene durch Störungen im Expressionsmuster und markante Unterschiede im Methylierungsmuster (Hypo- oder Hypermethylierung) als pathogene Marker auf.

Literatur

- Albers et al (2015) Molecular biology of the cell, 6. Aufl. Garland Science, New York
- Strachan T, Read AP (2005) Molekulare Humangenetik. Elsevier GmbH, München