

Bei der Regulation der Transkription von DNA spielt die räumliche Struktur eine entscheidende Rolle. Die DNA liegt bei Eukaryoten im Zellkern als Chromatin vor. Das Chromatin besteht dabei aus der DNA-Doppelhelix, die um Proteingruppen gewunden ist. Diese Proteingruppen bestehen aus einem Histon-Oktamer (2 mal H2A, H2B, H3 und H4) und in manchen Fällen ist ein zusätzliches Linker-Histon (H1 bzw. H5) vorhanden. Dabei entsteht eine Perlenketten-ähnliche Struktur, die unter physiologischen Bedingungen eine dicht gepackte Chromatinfiber mit einem Durchmesser von etwa 30 nm bildet. Für eine Vielzahl an Genen konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Chromatinstruktur und der Genexpression gezeigt werden. Weiterhin konnte ein Zusammenhang zwischen Faktoren, die die Chromatinstruktur beeinflussen (Histonmodifikation oder DNA-Methylierung) und verschiedenen Formen von Krebs sowie neurodegenerative Krankheiten festgestellt werden. Aus diesen Gründen ist es sehr bedeutsam, den Zusammenhang zwischen der Chromatinstruktur und der Genexpression genau zu verstehen.

In diesem Projekt untersuchen wir, welchen Einfluss lokale Strukturparameter auf die Struktur der gesamten Chromatinfiber haben. Dabei werden kurze und längere Chromatinfibern untersucht. Die Ergebnisse aus den Simulationsrechnungen dienen zum einen dazu, die Auswirkungen eines detaillierten Chromatinmodells auch für lange Fibern zu erforschen und mit den Daten kurzer Fibern zu vergleichen. Zum anderen können anhand der Ergebnisse die Einflüsse verschiedener Parameter auf die Struktur der Chromatinfiber untersucht werden. So können spezifische Eigenschaften lokaler Bereiche der Fiber, wie sie z.B. in AT bzw. GC reichen Bereichen bestehen, aber auch großräumige Modifikationen durch Variation entsprechender Parameter abgebildet werden.

Ebenfalls können die Ergebnisse als Ausgangspunkt für die Modellierung des Chromatins in größeren Einheiten verwendet werden, um so Simulationen noch größerer Erbinformationen durchführen zu können.

Durch die hohe Komplexität der Chromatinstruktur ist es auf Grund von Rechenzeiten kaum möglich, eine gesamte Chromatinfiber auf molekularer Ebene abzubilden. Daher ist es notwendig, die Struktur der Chromatinfiber zu approximieren. Dazu wird, die DNA-Helix als Kette elastischer Segmente abgebildet. Weiterhin verhindert die negative Ladung, welche die DNA besitzt, dass sich die Segmente durchdringen. Die Nukleosomen werden durch Lenard-Jones-Potentiale modelliert, deren Stärke und Größe von der Lage der Nukleosomen abhängig ist, so dass Ellipsoide oder Zylinder modelliert werden können. Dabei ist die lokale Geometrie der Nukleosomen durch diverse Parameter (z.B. den Öffnungswinkel der Ein- und Auslaufenden DNA) genau parametrisierbar.

Zur Simulation wird das Metropolis Monte Carlo-Verfahren angewendet, welches um das Parallel Tempering-Simulationsverfahren erweitert wurde, um bei höheren Wechselwirkungen zwischen den Proteinkomplexen das Festsetzen in lokalen Energie-Minima zu vermeiden.