Mutierte Hefe unterstreicht die Bedeutung des CAG lesenden Proteins

Neue Aufgabe für DNA lesendes Protein,SPT4 - Kontrolle des Gleichgewichts von mutierten und gesundem Huntingtin Prote

Von Professor Ed Wild | **3. April 2012** | **Bearbeitet von Dr Jeff Carroll**

Übersetzt von Martina Merkle | **Ursprünglich veröffentlicht am 14. März 2012**

Eine Studie an einem Hefestamm die Bedeutung eines DNA lesenden Proteins, SPT4 gezeigt, das möglicherweise kontrolliert welche Gene mit CAG Abfolgen aktiv sind. Da Die Huntington Krankheit von einem Gen mit einem langen CAG Abschnitt hervorgerufen wird könnte dass für unser Verständnis, wie das Huntington Gen funktioniert, sehr wichtig sein

CAG und die Huntington Krankheit

Der genetische Defekt der Huntington hervorruft ist ein ungewöhnlich langer Abschnitt mit den chemischen Buchstaben C, A und G am Anfang des Huntingtin Gens. Die Erkrankung tritt immer dann auf, wenn bei dem Betroffenen eines der beiden Kopien des Gens 36 oder mehr Wiederholungen dieser Abfolge (Repeats) hat.

Hefe kann zur Herstellung von Brot , Beer —-und für wissenschaftliche Entdeckungen eingesetzt werden

Der ungewöhnlich lange CAG Abschnitt sagt den Zellen dass sie ein Protein mit einer größeren Anzahl an 'Glutaminbausteinen' als normal erzeugen sollen. Zu viele Glutamine wiederum erzeugen ein Protein das defekt und schädlich für die Nervenzellen ist. Eines der

Hauptaufgaben für Forscher auf dem Gebiet der Huntingtonkrankheit ist den Grund dafür herauszufinden/

Biologen nutzen den Buchstaben Q um Glutamin Bausteine darzustellen - Proteine mit vielen aneinandergereihten Glutaminen werden deshalb **PolyQ** Proteine. Die Ergebnisse eines internationalen Teams von Wissenschaftlern, die in dem Journal "Cell zu lesen sind haben jetzt die Bedeutung eines Proteins mit dem Namen SPT4 hervorgehoben. Dieses Protein spielt eine maßgebliche Rolle bei der Art und Weise wie Zellen Gene mit CAG, wie das Huntingtin, lesen. Diese Arbeit hat unser Verständnis für das Verhalten des Huntington Gens verbessert, aber es gibt noch viel zu tun bis daraus als eine Behandlung für die Huntington Krankheit resultieren könnte.

Hefezellen reparieren sich

Hefe ist ein vielseitiger Stoff. Sie ist dafür bekannt dass man daraus Brot und Bier herstellen kann, aber wahrscheinlich wissen Sie nicht dass es auch sehr nützlich bei der Forschung an genetischen Krankheiten ist. Wenn man genetische Varianten untersuchen will, ist es einfacher Tausend oder Millionen von Varianten zu untersuchen, als eine viel kleinere Anzahl an Mäusen oder Menschen.

Forscher unter der Leitung von Tzu-Hao Cheng von der National Yang-Ming Universität, Taiwan, wollten feststellen ob irgendwelche Hefestämme sich besser vor den Auswirkungen von großen CAG Repeats in ihrer DNA schützen können als andere. Sie fügten zu den Hefezellen ein neues Gen hinzu, ein Gen mit vielen CAG Repeats. Mit Hilfe einer chemischen Reaktion die einen Farbwechsel hervorrief konnten sie sehr schnell sehen, welche Zellen mit den langen CAG Abschnitten fertig wurden. Sie testeten 180.000 unterschiedliche Hefevarianten. In einer Variante wies die Farbänderung darauf hin, dass die Zellen etwas getan hatten, um die schädliche Wirkung des abnormalen PolyQ Protein zu Überwinden. Sie fanden heraus, dass diese Variante eine neue Mutation in einem anderen Gen hatte -im dem Gen dass den Zellen Anweisung gibt ein Protein namens SPT4 zu erzeugen.

Transkriptionsfaktoren

SPT4 ist das, was man als **Transkriptionsfaktor** Protein bezeichnet - eine molekulare Maschine, die auf direktem Wege kontrolliert, welche Gene in einer Zelle ein oder ausgeschaltet sind. Damit wird klar, dass eine Mutation des Gens für das Protein SPT4 die PolyQ Protein Produktion veränderte.

> **„War Supt4h ausgeschaltet wurde die Produktion von mutiertem Huntingtin herabgesetzt, 'normales' Huntingtin war nicht betroffen "**

SPT4 und CAG

Die Wissenschaftler züchteten jetzt bewusst einen Hefestamm,in dem das SPT 4 Gen fehlte um feststellen zu können, was passiert, wenn in einer Zelle SPT4 komplett fehlt. Sie fanden heraus, dass die Zellen weniger PolyQ Protein produzierten. Da man daraus den Schluss ziehen konnte, dass SPT4 den Zellen hilft das PolyQ Protein herzustellen untersuchten die Wissenschaftler jetzt genau wie die DNA Lesemaschine mit der DNA in den Zellen interagiert. Sie fanden heraus, dass die genetische Lesemaschine weniger an die DNA in den CAG Repeat Abschnitten angeheftet wird, wenn SPT 4 fehlt.

Daraus zogen sie den Schluss, dass SPT4 dafür verantwortlich ist, die DNA Lesemaschinerie zu den Genen hin zu steuern die viele CAGs enthalten.

Was bedeutet das für Huntington

Wenn SPT4 dabei hilft, CAG Repeats in einem Hefestamm zu lesen, spielt es auch bei Huntington eine Rolle?

Anfangs züchtete Cheng`s Team Neuronen von Huntington Mausmodellen in einer Petrischale. Sie nutzten dabei die Gen Silencing Technik, RNAi genannt, um das SPT4 Gen ‘auszuschalten”. Bei Mäusen und Menschen wird es 'SUPT4h’ genannt. Nicht besonders einprägsam aber so sind die Genetiker.

Als das SPT4h Gen ausgeschaltet wurde, fanden die Wissenschaftler heraus, dass die Produktion des mutierten Huntingtin herabgesetzt wurde. Aber die Produktion des normalen Huntingtin war davon nicht betroffen.

SPT4 (Supt4h bei Mäusen und Menschen) hat scheinbar eine Aufgabe die DNA lesenden Maschinen in Richtung langer CAG Abschnitte zu lenken spielen

Was bedeutet das für die Entwicklung von Medikamenten?

Wenn SPT4 (oder Supt4h) Einfluss darauf hat, wie viele mutierte Huntingtin Neuronen produziert werden, könnte das nicht eingesetzt werden um Huntington zu bekämpfen?

Wie wir schon zuvor berichtet haben, ist das Stillegen des Huntingtin Gens der Ansatzpunkt der Wissenschaftler beider HK. Das bedeutet, dass man Medikamente eingesetzt werden, die den Zellen sagen, dass sie weniger Huntingtin Protein produzieren sollen. Idealerweise,

wären wir dazu in der Lage das mutierte Protein auszuschalten, während wir das normale unangetastet lassen. Es ist schwierig Gen Silencing Medikamente herzustellen und zu testen, die so wirken.

Alles was uns dabei hilft, die Wirkungsmechanismen des Huntington Gens zu verstehen, kommt uns gelegen, wenn es darum geht, das Gen stillzulegen.Schauen wir weiter, könnte ein weiterer Ansatzpunkt beim Kampf zur Reduzierung der Level des mutierten Proteins sein, das wir die Effekte beim Ausschalten des Supt4h Gen imitieren.

Momentan ist dieser Ansatz weniger interessant, als würde man das Gen direkt stilllegen, weil das Supt4h auch andere Gene als Huntingtin steuert und außerdem unkontrollierbare Wirkungsmechanismen darauf hat, welche Gene aktiv sind- was unter Umständen ungewollte Nebenwirkungen verursacht. Zum jetzigen Zeitpunkt haben wir auch keine Medikamente, die Supt4h kontrollieren können.

Momentan wird also dieser Forschungsbereich am Besten als interessante neue Einsicht in die Art und Weise, wie das Huntington Gen funktioniert betrachtet- prüft man diesen Ansatz weiter, könnte er sich auf lange Sicht als hilfreich erweisen, vielleicht derart, das die direkte Gen Silencing Technik optimiert oder erweitert wird.

Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt offenzulegen. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

GLOSSAR

Transkriptionsfaktor Ein Gen-Kontroll-Protein. Als Antwort auf Signale von außer- oder innerhalb der Zellen, binden sich Transkriptionsfaktoren an die DNA und sorgen dafür, dass spezifische Gene stärker oder schwächer aktiviert werden, so dass mehr oder weniger des entsprechenden Proteins erzeugt wird.

Glutamin Der Aminosäure-Baustein, der am Anfang des mutierten Huntingtin-Proteins zu oft wiederholt wird

PolyQ Eine Beschreibung der Huntington-Krankheit und anderer Krankheiten, die durch eine abnormale Verlängerung oder Ausweiteung der DNA, die die oft wiederholte CAG-Sequenz beinhaltet. Zu viele CAGs im Gen resultieren in Proteinen mit zu langen "Glutamin"-Bausteinen und Glutamin wird durch das Symbol Q dargestellt.

ALS Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

© HDBuzz 2011-2024. Die Inhalte von HDBuzz können unter der Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License frei verbreitet werden.
HDBuzz ist keine Quelle für medizinische Ratschläge. Für weiterführende Informationen siehe hdbuzz.net
Erstellt am 9. Januar 2024 — Heruntergeladen von https://de.hdbuzz.net/078