Huntingtin schnappt sich den Hammer: Reparatur der DNA in der HK

Eine aktuelle Studie vermutet, dass Huntingtin hilft, mit Hilfe des Proteins ATM, geschädigte DNA zu reparieren.

Von Dr Leora Fox | 3. April 2017 | Bearbeitet von Dr Jeff Carroll | Übersetzt von Pauline Kleger, Annika Zeller, Lisanne Mütze und Sabrina Betz | Ursprünglich veröffentlicht am 22. Februar 2017

Schäden an der DNA ist ein hochaktuelles Thema im Zusammenhang mit der HK - und neue Forschungsergebnisse bieten eine faszinierende Erklärung. Kanadische Forscher haben entdeckt, welche Rolle das Huntingtin möglicherweise bei der Reparatur der DNA spielt. Sie vermuten, dass das normale Protein an den Zellkern angehängt wird, um als Gerüst einen Bautrupp von Proteinen zu unterstützen, der für die DNA Reparatur zuständig ist. Mutiertes Huntingtin kann dabei zwar helfen, den Job aber nicht ausführen.

Das Huntingtin Protein

Die genetische Ursache der Huntington Krankheit ist eine Unregelmäßgkeit an CAG Wiederholungen. Das große Rätsel ist, wie dieser einfache Zusatz an einem einzigen Gen die Schädigung bestimmter Hirnregionen auslösen kann, die die Stimmung, die Motorik und das logische Denken kontrollieren. In der HK Forschung wird gewöhnlich die Mutation betont, die für die Fehlfunktionen verantwortlich ist, die in Zellen und bei Mäusen auftreten. Dieser Ansatz hilft uns weiterhin, unser Verständnis für HK zu verbessern, aber genauso wichtig ist es, die normale Funktion des Huntingtin weiter zu erforschen. Was sollte es eigentlich genau tun und wie ist seine Aktivität bei HK gestört?

DNA kann, wie bei einer Holztreppe, zersplittern oder abreißen, was zu gefährlichen Konsequenzen führen kann.

Quelle: GEA construction

Huntingtin ist ein riesiges, multifunktionelles Protein und wir wissen, dass es für die Entwicklung des Gehirns äußerst wichtig ist. In der bisherigen Forschung wurde es als Hilfsmittel für den Transport und die Kommunikation innerhalb der Nervenzellen gesehen. Es ist wichtig zu wissen, dass Huntingtin auch in den Zellkern hinein und heraus wandern kann, also in das Kontrollzentrum der Zelle, in dem die DNA gespeichert ist. Wir wissen zwar nicht ganz genau, wofür Huntingtin diesen Zugang zum Zellkern benötigt, aber eine aktuelle Studie bietet eine Erklärung, indem sie auf eine entscheidende Aufgabe hinweist: Die Reparatur von geschädigter DNA.

Überblick über die Reparatur der DNA-Schädigung

Die DNA ist ständig schwer damit beschäftigt, Zellbausteine herzustellen und molekulare Informationen zu verändern. Es treten häufig Schäden auf, die sofortiges Ausbessern erfordern - bis zu 1 Million Mal täglich - wobei ein ganzer Bautrupp an Proteinen beteiligt ist.

Wir berichteten 2015 über ein Gen, das sich im Zellkern herumtreibt, DNA Schäden aufspürt und spezielle Proteine anlockt, die diese Schäden dann reparieren. Die Werte dieses „Schaden-Überwachungs-Gens“ (ataxia telangiectasia mutated oder auch ATM) waren in Mäusen mit HK erhöht.

Obwohl ATM andere Proteine damit beauftragte, Schäden an der DNA zu beheben, rekrutierte es aber auch Proteine, die die Zelle töten würden, wenn die Schädigung zu groß wäre. Anders ausgedrückt reagierte ATM in HK Mäusen wie ein übereifriger Vorarbeiter, der die Reparaturmannschaft überbesetzt und den Abriss Trupp bestellt. Folglich bewirkte die Halbierung der Menge an ATM in HK Mäusen, dass sich deren Verhalten verbesserte und ihre Hirnzellen geschützt wurden.

Während ATM die chaotischen Renovierungsarbeiten an den Stellen, an denen die DNA geschädigt war, überwachte, drang das mutierte Huntingtin in den Zellkern ein. Dies brachte den kanadischen Forscher Ray Truant von der McMaster University dazu, sich zu fragen, ob ATM das Huntingtin Protein als Teil der Reparaturmannschaft zum Zellkern ruft. Diese Idee wurde durch die bisherige Arbeit des Labors unterstützt: Wenn DNA Probleme in den Zellen auftraten, erhielt das Huntingtin eine Art temporäre Kennnummer, eine sogenannte post-translationale Modifikation, die ihm ermöglichte, in den Zellkern einzudringen. Nach genauerer Betrachtung konnte man erkennen, dass Huntingtin und ATM an den selben Stellen im Zellkern erschienen. Könnte es sein, dass Huntingtin auf die Aufforderung von ATM reagiert und in den Zellkern eindringt, um dabei zu helfen, die geschädigte DNA zu reparieren?

Huntingtin Stirnlampen und der ATM Vorarbeiter

Truants Team, das von der Postdoktorandin Tam Maiuri geführt wurde, verwendete eine innovative Methode, um ihrer These nachzugehen, indem sie Moleküle, sogenannte “Chromobodies” benutzten. Diese können sich an spezifische Proteine anhängen und fluoreszierendes Licht abgeben. Dadurch beleuchten sie die Arbeiter-Proteine, die unter dem Mikroskop beobachtet werden können. In diesem Fall war es als ob man jedem Huntingtin Protein im Zellkern eine winzige Stirnlampe aufgesetzt hätte. Ein Vorbehalt gegenüber dieser neuen Technik ist, dass sie manchmal leicht toxisch sein kann, aber es ist ein vollkommen neuer Weg, Huntingtin in lebenden Zellen sichtbar zu machen.

Die Forscher überlegten Folgendes: wenn Huntingtin selbst Teil des DNA Reparaturteams ist, dann würden die leuchtenden Proteine unter der Leitung von ATM zu den Stellen wandern, wo die DNA beschädigt wurde. Um dies zu überprüfen, benutzten sie einen extrem präzisen Laserstrahl um jeden Kern zu beleuchten und fügten einen Streifen mit geschädigter DNA ein. Bald darauf konnten sie entlang des geschädigten Streifens das Erscheinen von leuchtenden Huntingtin Proteinen beobachten. An derselben Stelle versammelten sich ATM Proteine. Wenn ATM durch Medikamente ruhiggestellt wurde, wanderte das Huntingtin Protein nicht zu dem Streifen mit geschädigter DNA. Dies könnte darauf hindeuten, dass ATM Huntingtin das Signal gibt, sich der Reparaturmannschaft anzuschließen. ATM war nicht direkt für die Anbringung der Huntingtin Kennnummer für den Zugang zum Zellkern, verantwortlich, es ist also wahrscheinlich, dass der Eintritt des Huntingtin durch einen Vermittler geschieht.

> **„Schädigung der DNA war höher in HK Zellen als in normalen Zellen, dies lässt vermuten, dass mutiertes Huntington weniger effizient in ihrer Reparaturrolle ist. “**

Huntingtins Reparatur-Spezialität

Es gibt viele unterschiedliche DNA Schäden - stelle Dir die Doppelhelix wie eine Holztreppe vor, die von einer Schar übermütiger Kinder befallen wird. Bestimmt wird in kleinen aber pausenlosen Schritten etwas verschüttet, zersplittert oder abgerissen mit potenziell gefährlichen Folgen. In der Zelle kann es im extremen Fall durch eine nachlässige Reparatur der gebrochenen DNA Stränge, strukturellen Verzerrungen oder unkorrekten Ergänzungen zu Krebs oder sogar zum Zelltod führen kann. Huntingtin erschien entlang eines gelaserten Stranges mit ernster und vielschichtiger Schädigung - aber bei welcher Art Reparatur sollte es mitarbeiten? Die meisten Proteine der Reparaturmannschaft haben eine spezifische Stärke und Truants Team wollte die Spezialität des Huntingtin ermitteln.

Andere jüngste Erkenntnisse des Truant Labors deuteten darauf hin, dass Huntingtin in den Zellkern eintritt, als Reaktion auf Stressoren, die eine einzelne Schädigung der DNA Basenpaars hervorrufen können. Diese Schädigungen betreffen zwar nur einen „Buchstaben“ eines einzelnen Paares des genetischen Codes, was sich vielleicht minimal anhört, aber stelle dir mal einen spitzen Nagel vor, der aus einer Stufe der Holztreppe hervorragt. Eine Schädigung eines einzelnen Basenpaares wird an spezifischen Stellen durch einen Prozess, der sogenannten Basenexzisionsreparatur BER (engl.: base excision repair), repariert. Um zu zeigen, dass Huntingtin eine Rolle bei der BER spielen könnte, setzten Forscher Zellen einer chemischen Substanz aus, die eine Schädigung eines einzelnen Basenpaares bewirkt. Huntingtin ist nicht nur zu den Stellen gewandert, an denen BER stattgefunden hat, sondern es hat sich entlang einer Mannschaft bekannter DNA Reparatur Proteine angesammelt. Nur die Proteine des BER Renovierungs-Teams wurden biochemisch an das Huntingtin gebunden. Dies lässt darauf schließen, dass Huntingtin wie ein Gerüst wirkt, das einen Rahmen für andere BER Proteine bereitstellt, damit diese die DNA Stellen erreichen, an denen gearbeitet werden muss. Wieder einmal erschien Huntingtin nur an den Reparaturstellen, wo ATM aktiv war, was bedeutet, dass es von ATM rekrutiert wurde.

Mutiertes Huntingtin kommt zur Arbeit und vermasselt den Job

Bei HK Mäusen hatte die Senkung des ATM Levels positive Auswirkungen, vielleicht weil dadurch die fehlgeleiteten DNA Reparaturen und die eifrigen Zerstörungen abgeschwächt wurden. Aber wenn Huntingtin selbst dabei hilft, DNA Schäden zu beheben, gibt es eventuell einen Unterschied, wie normales im Gegensatz zu mutiertem Huntingtin zum Zellkern wandert oder wie es bei der Reparatur mitwirkt. Maiuri folgerte daraus, dass mutiertes Huntingtin weniger beweglich oder weniger leistungsfähig sein könnte. Um dies zu testen, arbeitete sie mit normalen und mutierten Hautzellen, die HK Patienten und ihre Angehörigen zur Verfügung stellten. Es stellt sich heraus, dass die Beweglichkeit nicht das Problem war - mutiertes Huntingtin steuerte genauso zu den Stellen mit DNA Schäden wie normales Huntingtin. Die DNA Schäden in den HK Zellen waren aber schlimmer und hartnäckiger als in normalen Zellen, was darauf schließen lässt, dass mutiertes Huntingtin weniger wirkungsvoll bei der Reparatur arbeitet als normales Huntingtin. Wir sind nicht ganz sicher wie, aber es könnte sein, dass mutiertes Huntingtin ein wackliges Gerüst baut, was das effektive Flicken der zerfetzten DNA verhindern könnte. Außerdem könnte sperriges mutiertes Huntingtin irgendwie anderer wichtiger Arbeit im Zellkern im Weg sein. Wie bei einer längeren Bauverzögerung funktioniert die Struktur nicht mehr und es gibt zusätzlichen Verkehr. Egal ob Huntingtin seinen DNA Reparatur Job schlecht macht, oder ob es Chaos rund um die Baustelle produziert, wird es eine ausweglose Situation für ATM, wenn es es zum Zellkern schickt. Dies könnte erklären, warum es hilfreich war, den ATM Level in HK Mäusen zu senken.

Nächster Schritt: DNA Schäden in HK untersuchen

Insgesamt deutet alles darauf hin, dass normales Huntingtin möglicherweise eine Rolle bei der Reparatur der DNA spielt und die Autoren konnten Vermutungen anstellen, wie die HK Mutation diese Funktion behindert. Man wird noch weitere Experimente brauchen, um den Zusammenhang zwischen ATM und Huntingtin zu verstärken und um zu verstehen, wie sie bei der DNA Reparatur in Stresssituationen kommunizieren können. Obwohl die Chromobody Technik eine neuartige und nützliche Möglichkeit ist, die Bewegungen des Huntingtin zu beobachten, informiert uns das Überlappen von 23 leuchtenden Proteinen nicht vollständig darüber, wie und warum sie zusammenwirken. Huntingtin hat viele Funktionen und es könnte sein, dass seine Anwesenheit entlang von ATM und DNA Reparatur Genen im Zellkern rein zufällig ist oder durch die Chromobody Technik beeinflusst wurde.

Trotzdem - eine direkte Verbindung zwischen Huntingtin und ATM ist faszinierend. Je besser wir verstehen, wie und mit welchen Partnern in der Zelle Huntingtin arbeitet, desto früher können wir Medikamente entwickeln, die die mutierte Form abblocken oder umlenken. Außerdem kommen diese Erkenntnisse zur rechten Zeit: es gibt immer mehr Beweise aus dem Bereich der Humangenetik, die darauf hinweisen, dass DNA-Schädigung bei einem frühen Beginn der HK eine Rolle spielen könnten. Kurzum, die Reparatur von DNA ist im Zusammenhang mit der HK ein brandheißes Thema mit spannenden Möglichkeiten für Therapien. Und sicherlich stehen noch viele detaillierte mechanistische Experimente bevor.

Dr Tamara Mairuri und Ray Truant sind in HDBuzz involviert. Dr Maiuri bietet sich als Editor an, während Dr Truant ein externer wissenschaftlicher Berater ist. Keiner der Beiden war beim Entwurf oder Finalisieren des Artikels involviert. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

GLOSSAR

Post-Translationale Modifikation das Hinzufügen kleiner chemischer Kennzeichnungen an ein Protein, nachdem es synthetisiert worden ist. Diese Kennzeichnungen verändern oft den Ort oder die Funktion des gekennzeichneten Proteins

Zellkern Ein Teil der Zelle, der die Gene enthält (DNA)

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 7. Januar 2024 — Heruntergeladen von https://de.hdbuzz.net/233