



Der Schnitt des Regisseurs: Wie CAG-Wiederholungen den Schnitt von genetischen Botschaften verändern

Wissenschaftler in Massachusetts sorgen für Verständnis, wie sich wiederholende Sequenzen in der DNA die Bildung und Bearbeitung genetischer Botenmoleküle in den Zellen stören können, und wie dies zur Produktion schädlicher Proteine führen könnte.

Bearbeitet von [Dr Rachel Harding](#) | 26. März 2024 | Von [Lucy Coupland](#)

Übersetzt von [Michaela Winkelmann](#)

Lange, sich wiederholende Sequenzen von C-A-G-Buchstaben im DNA-Code werden mit mindestens 12 genetischen Krankheiten in Verbindung gebracht, darunter die Huntington-Krankheit (HD). Eine Gruppe von Wissenschaftlern in Massachusetts, USA, hat vor kurzem eine neue genetische Strategie entwickelt, um zu untersuchen, wie CAG-Wiederholungen dazu führen können, dass in Zellen schädliche Proteine gebildet werden, die Zellen ungesund werden lassen. Ihre Ergebnisse zeigen, dass erweiterte CAG-Wiederholungen einen Prozess namens "Spleißen" stören können, bei dem genetische Nachrichtenmoleküle zerhackt und organisiert werden, bevor sie in Proteine umgewandelt werden.

CAG-Wiederholungen

Unsere DNA ist ein genetischer Code, der Anweisungen für die Herstellung tausender verschiedener Proteine enthält, die molekularen Maschinen, die unsere Zellen steuern. Dieser Code besteht aus vier Bausteinen oder "Basen": C, A, G und T. Die DNA ist wie eine gedrehte Leiter mit zwei DNA-Strängen angeordnet, die in einer Helix zusammengebunden sind und jeweils aus einer Kette von Basen bestehen. Die Basen eines DNA-Strangs paaren sich mit den Basen des gegenüberliegenden DNA-Strangs und bilden so die "Sprossen" der Leiter.



Die DNA ist wie eine Leiter aufgebaut, mit zwei Strängen genetischen Materials, die in einer Doppelhelix miteinander verbunden sind und jeweils aus einer Folge von Buchstaben des genetischen Codes bestehen. Die Buchstaben auf einem DNA-Strang paaren sich mit den Buchstaben auf dem gegenüberliegenden Strang und bilden so die "Sprossen" der Leiter.

HD ist als "CAG-Repeat-Expansion-Krankheit" bekannt. Jeder Mensch hat eine sich wiederholende Sequenz von C-A-G-DNA-Buchstaben in seinem Huntingtin-Gen, aber Menschen, die an HD erkranken, haben mehr als 36 C-A-G-Wiederholungen. Die Anzahl der CAG-Wiederholungen kann im Laufe der Zeit zunehmen, was als Repeat-Expansion bezeichnet wird, und dies scheint vor allem in den Zellen zu geschehen, die bei der Huntington-Krankheit am stärksten geschädigt werden, z. B. in den Gehirnzellen.

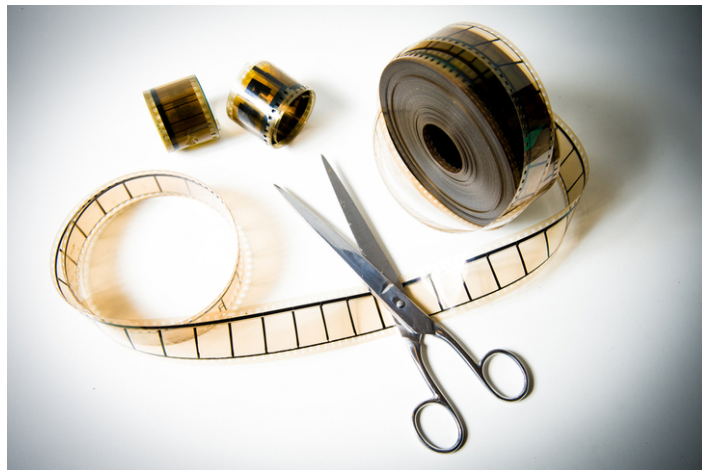
Wenn wir genau verstehen, wie eine längere CAG-Wiederholung selbst Zellen krank macht, können wir vielleicht die Gehirnzellen gesund halten und das Auftreten von Huntington-Symptomen hinauszögern. Es gibt auch andere Krankheiten, die durch Erweiterungen in CAG-Wiederholungen verursacht werden, darunter spinocerebelläre Ataxien und myotonische Dystrophien. Die Suche nach Ähnlichkeiten zwischen den Vorgängen in den Zellen, die von diesen anderen Krankheiten betroffen sind, könnte uns helfen, mehr über die Vorgänge bei Huntington zu erfahren.

Schnittszenen im genetischen Drehbuch

Wenn eine Zelle ein von einem bestimmten Gen kodiertes Protein herstellen will, wickeln sich die beiden DNA-Stränge ab und trennen sich voneinander. Die Zellmaschinerie liest dann den geöffneten DNA-Basencode und erstellt eine Kopie davon, ein so genanntes RNA-Botschaftsmolekül, ähnlich wie eine Fotokopie eines Rezepts aus einem Kochbuch.

Bevor jedoch die RNA-Moleküle von der nächsten zellulären Maschinerie gelesen werden, um das entsprechende Protein herzustellen, muss ein wichtiger Prozess stattfinden. Ähnlich wie beim Schneiden von unnötigen Szenen aus einem Film, um eine endgültige polierte Version zu erhalten, beinhaltet dieser Prozess die Bearbeitung der RNA-Botschaft, um all die schwammigen Teile des genetischen Codes zu entfernen, die von der DNA kopiert wurden und für die Herstellung eines Proteins nicht wirklich benötigt werden. Der Prozess, bei dem aus dem unbearbeiteten RNA-Molekül eine kürzere, prägnantere Nachricht entsteht, wird "Spleißen" genannt. Beim Spleißen werden unwichtige Abschnitte der unbearbeiteten Nachricht herausgeschnitten und die verbleibenden wichtigen Abschnitte zusammengeklebt, um die so genannte "reife" RNA zu erzeugen. Dieses reife RNA-Endprodukt enthält nur die notwendigen Anweisungen, die die Zelle zur Herstellung von Proteinen benötigt.

Expandierte CAG-Wiederholungen können zu genetischen Verwicklungen führen.



Das RNA-Spleißen ist ein entscheidender Prozess in den Zellen, bei dem bestimmte Teile eines RNA-Moleküls herausgeschnitten und entfernt werden, während die verbleibenden Segmente wieder zusammengefügt werden. Diese endgültige RNA-Botschaft enthält nur die notwendigen Anweisungen, die die Zelle zur Herstellung eines Proteins benötigt. Stellen Sie sich den Vorgang wie den Schnitt einer Filmrolle vor, bei dem unerwünschte Szenen herausgeschnitten und die verbleibenden Szenen zum endgültigen Film zusammengefügt werden.

Bei Krankheiten, die durch expandierende CAGs verursacht werden, wird die CAG-Wiederholung in der DNA in die RNA-Botschaft kopiert, was zur Bildung abnormaler Proteine führen kann. Im Falle der Huntington-Krankheit wird eine überlange Version des Huntingtin-Proteins gebildet. Eine Gruppe von Wissenschaftlern unter der Leitung von Dr. Jain in Cambridge, Massachusetts, hatte zuvor herausgefunden, dass RNA-Botschaften, die Wiederholungen enthalten, zusammen mit den daraus gebildeten Proteinen toxische Klumpen in den Zellen bilden, die schwere Schäden verursachen können.

Um genau herauszufinden, wie längere CAG-Wiederholungen die Produktion schädlicher

RNA und Proteine verursachen, haben Rachel Anderson und Kollegen aus dem Jain-Team vor kurzem eine clevere neue Methode entwickelt, um die genaue genetische Botschaft in RNA-Molekülen mit großen CAG-Wiederholungen im Detail zu untersuchen.

Interessanterweise fanden sie heraus, dass CAG-Wiederholungen in der RNA zu Fehlern beim Spleißen dieses RNA-Moleküls führen. Erweiterte CAG-Wiederholungen in der RNA führen dazu, dass andere Abschnitte des Nachrichtenmoleküls, die manchmal weit von der CAG-Wiederholung selbst entfernt sind, während des Spleißens in oder neben die Wiederholung geschnitten und eingefügt werden.

In diesem Fall kann die erweiterte CAG-Wiederholung wie der Vorspann eines Films wirken, in den die Schlusszenen des Films irrtümlich in der falschen Reihenfolge eingefügt werden. Wenn dies geschieht, ergibt die Handlung des Films keinen Sinn mehr. In ähnlicher Weise ergibt die endgültige RNA-Botschaft wenig Sinn, wenn beim Spleißen andere Abschnitte der genetischen Information in den CAG-Repeat eingefügt werden. Dies führt dazu, dass viele verschiedene reife RNAs mit unerwarteten Sequenzen entstehen.

Die Forscher fanden heraus, dass je länger die CAG-Wiederholung in der RNA-Botschaft war, desto mehr fehlerhafte Spleißvorgänge traten auf. Dies ist insofern interessant, als die Anzahl der CAG-Wiederholungen bei der Huntington-Krankheit mit dem Alter, in dem die Symptome beginnen, und der Geschwindigkeit, mit der sie fortschreiten, zusammenhängt. Als die Forscher alle Spleißvorgänge in den Zellen mit Hilfe einer Chemikalie stoppten, zeigte sich, dass RNA-Nachrichten, die Wiederholungen enthalten, keine Klumpen in den Zellen bilden und somit keine Zelltoxizität verursachen.

Pannen bei der Proteinproduktion

Bisher erklären diese Ergebnisse, wie erweiterte CAG-Wiederholungen zu abnormalen und falsch gespleißten reifen RNA-Nachrichten führen, aber was passiert, wenn diese Nachrichten gelesen werden, um Proteine herzustellen? Jede reife RNA, die bereit ist, von der Zellmaschinerie zur Herstellung eines Proteins gelesen zu werden, enthält ein "Start"-Signal, wie eine grüne Ampel. Die Forscher fanden heraus, dass manchmal, wenn RNAs, die Wiederholungen enthalten, falsch gespleißt werden, mehr dieser Startsignale vor der Wiederholung zu finden sind, was dazu führt, dass viele verschiedene Proteine aus einer einzigen RNA-Botschaft hergestellt werden als normal. Die Forscher veränderten diese Startsignale in den CAG-Wiederholungen enthaltenden RNAs, um sie auszuschalten, und stellten fest, dass dadurch die Bildung abnormaler Proteine verhindert wurde.



RNA-Botschaften, die von der zellulären Maschinerie zur Herstellung eines Proteins gelesen werden sollen, enthalten "Start"-Signale wie eine grüne Ampel. Wenn RNAs, die CAG-Wiederholungen enthalten, während des Spleißens bearbeitet werden, können die Startsignale falsch geschnitten und an die CAG-Wiederholungen angefügt werden, was dazu führt, dass mehr abnormale Proteine aus der RNA-Botschaft gebildet werden als normal.

Quelle: Friva

Die Forscher untersuchten auch die RNA-Botschaften, die CAGs enthielten, die von Genen kopiert wurden, die mit CAG-Repeat-Expansionskrankheiten in Verbindung gebracht werden, darunter die spinozerebellare Ataxie und die myotone Dystrophie. Die Forscher zeigten, dass erweiterte CAGs, die von diesen Genen kopiert wurden, auch abnormales Spleißen in die Wiederholung verursachten, die wiederum mehr Proteinlesestartsignale enthielt, was dazu führen kann, dass mehr abnormale Proteine gebildet werden.

Was bedeutet dies für Krankheiten mit CAG-Wiederholungsexpansion?

Wenn man versteht, wie sich lange CAG-Wiederholungen auf wichtige Prozesse in den Zellen auswirken, kann dies den Forschern helfen, genau zu verstehen, wie Zellen bei Krankheiten mit CAG-Wiederholungsexpansion ungesund werden, und auf welche Prozesse man mit Therapeutika abzielen kann. Die Ergebnisse dieser Studie fügen ein weiteres Puzzleteil zu den Vorgängen in den Zellen hinzu und deuten darauf hin, dass erweiterte CAG-Wiederholungen in der RNA das Spleißen stören, was zur Bildung schädlicher Proteine führen kann.

Wichtig ist, dass diese Experimente an Zelltypen wie Nierenzellen durchgeführt wurden, die im Labor leicht zu züchten und zu handhaben sind, aber von der Huntington-Krankheit nicht besonders betroffen sind. Daher spiegeln diese Zellen möglicherweise nicht genau wider, was die Zellen bei Huntington krank macht. Es ist noch viel mehr Arbeit nötig, um zu untersuchen, wie erweiterte Wiederholungen das RNA-Spleißen und die Proteinproduktion in Zell- und Tiermodellen der Huntington-Krankheit verändern. Nichtsdestotrotz könnte die

gezielte Beeinflussung des Spleißens ein potenziell spannender Weg sein, den Forscher verfolgen können, um Medikamente für die Huntington-Krankheit und andere Krankheiten mit Wiederholungsexpansion zu entwickeln.

Der Autor und der Herausgeber haben keine Interessenkonflikte offenzulegen. Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

GLOSSAR

CAG-Wiederholung Der Abschnitt der DNA am Anfang des Huntington-Gens, der die Sequenz CAG viele Male wiederholt enthält und ungewöhnlich lang ist bei den Menschen, die die Huntington-Krankheit entwickeln

Spleißen das Zerschneiden von RNA Nachrichten, um nicht kodierende Regionen zu entfernen und kodierende Regionen zu verknüpfen.

RNA Die Chemikalie ähnlich der DNA, die die "Nachrichten"-Moleküle herstellt, die die Zellen als Arbeitskopien von Genen bei der Herstellung von Proteinen nutzen.

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 4. April 2024 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/361>