

Erstmals Funktionsanalyse nicht-proteinkodierender Gene möglich

Unser Erbgut enthält zahlreiche Gene, die keine Bauanleitung für Proteine tragen. Viele davon werden in Krebszellen besonders häufig abgelesen. Wissenschaftler im Deutschen Krebsforschungszentrum und im Universitätsklinikum Heidelberg entdeckten erstmals einen Weg, um die Funktion dieser Gene in Zellen zu überprüfen. Sie fügten gezielt Signale in die Gensequenz ein, die bewirken, dass die abgelesenen RNA-Moleküle sofort abgebaut werden. Anschließend suchten die Forscher nach Veränderungen der Zellbiologie um daraus abzuleiten, ob und wie die nicht-proteinkodierenden Gene an der Krebsentstehung beteiligt sind.

Bei der Untersuchung von Krebszellen entdecken Forscher zahlreiche molekulare Auffälligkeiten: Bestimmte RNA-Moleküle liegen in großer Anzahl vor, bestimmte Gene sind überaktiv. Haben diese Auffälligkeiten einen Bezug zum Krebs? Treiben sie das Zellwachstum an? Schalten sie Wachstumsbremsen aus oder aber handelt es sich um eine bloße Laune der Natur? Wichtige Hinweise auf diese Fragen erhalten Wissenschaftler aus so genannten Funktionsverlust-Untersuchungen: Die Forscher schalten das betroffene Gen in lebenden Zellen oder ganzen Organismen aus und beobachten anschließend, was sich im Stoffwechsel, in der Physiologie oder am Verhalten der Zellen ändert, ob also bestimmte zelluläre Funktionen ausfallen.

"Es fehlte bisher aber eine Methode, mit der wir auch solche Gene gezielt ausschalten können, die keine Bauanleitung für Proteine tragen", sagt Dr. Sven Diederichs, der eine Nachwuchsgruppe im Deutschen Krebsforschungszentrum und im Institut für Pathologie der Universität Heidelberg leitet. Mit seinem Team entwickelte der Molekularbiologe nun ein neues Verfahren, um solche nicht-proteinkodierenden Gene gezielt zum Schweigen zu bringen und so ihre Funktion zu bestimmen. "Gerade bei vielen Krebserkrankungen finden wir, dass bestimmte nicht-proteinkodierende Gene besonders aktiv sind. Wir wollen deshalb verstehen, was die von diesen Genen abgelesenen RNA-Moleküle in den Tumorzellen bewirken."

Diederichs und sein Team nutzen für ihre Methode die Zink-Finger-Nukleasen, synthetische Eiweißmoleküle, die das Erbgut an genau definierten Stellen zerschneiden, so dass die Wissenschaftler damit gezielt Gene ansteuern und durchtrennen können. Nach dem Durchtrennen setzen Reparaturmechanismen der Zelle die beiden Enden zwar wieder zusammen. Bei proteinkodierenden Genen funktioniert das Abschalten trotzdem gut: Meist flicken die Reparaturenzyme nicht präzise und bauen kleine Fehler ein. Das zerstört die Proteininformation, so dass die Eiweiße nicht mehr gebildet werden können.

Bei nicht-proteinkodierenden Genen spielen jedoch solche kleinen Fehler keine Rolle, so dass das reine Zerschneiden nicht zum gewünschten Ergebnis führt: Nach dem Flicken entsteht einfach wieder ein funktionsfähiges Gen, von dem RNA-Moleküle abgelesen werden. Hier behelfen sich die Heidelberger Forscher mit einem Trick: Die Reparaturreiweiße können beim Flicken der beiden Enden auch kleine DNA-Abschnitte einbauen. Also fügten die Molekularbiologen an der durchtrennten Stelle eine Signalsequenz ein. Sie sorgt dafür, dass das von diesem Gen abgeschriebene RNA-Molekül sogleich abgebaut wird und daher nicht für zelluläre Funktionen zur Verfügung steht. Die daraus resultierenden Veränderungen in der Zellbiologie lassen sich anschließend umfassend analysieren.

"Wir haben jetzt erstmals die Möglichkeit, die nicht-proteinkodierenden Gene vollständig abzuschalten und so deren molekulare und zelluläre Funktionen zu untersuchen", erklärt Sven Diederichs das Ziel seines Forschungsansatzes. "Es ist sehr wahrscheinlich, dass diese Gene bei der Krebsentstehung eine wichtige Rolle spielen. Es ist sicher kein Zufall, dass sie ausgerechnet in Tumorzellen so aktiv sind."

Originalveröffentlichung:

Tony Gutschner, Marion Baas und Sven Diederichs: Non-coding RNA Gene Silencing through genomic integration of RNA destabilizing elements using Zinc Finger Nucleases. *Genome Research* 2011, Doi:10.1101/gr.122358.111

Pressemitteilung

22.08.2011

Quelle: DKFZ (22.08.2011)

The logo for the German Cancer Research Center (DKFZ) is displayed in a large, bold, blue sans-serif font. The letters 'd', 'k', 'f', and 'z' are lowercase, while the 'z' at the end is uppercase. A solid blue circle follows the 'z' as a period, completing the 'dkfz.' logo.