

Krankheiten verhindern mit veränderter tRNA

Categories : [Anlagen & Komponenten](#), [Lohnherstellung & Services](#), [Messtechnik & Analytik](#)

Date : 28. Juni 2021

Nun wurde ein Weg von einem Forschungsteam unter der Leitung der Universität Hamburg gefunden, genetische Mutationen zu umgehen, die zu einem frühzeitigen Stopp der Proteinbiosynthese und damit zu schweren Krankheiten führen. Die Tests, die im Bakterium E. coli erfolgreich durchgeführt wurden, könnten einen neuen Ansatz zur Bekämpfung dieser Krankheiten liefern. Die Ergebnisse der Studie werden in der aktuellen Ausgabe der Fachzeitschrift "Nature Communications" präsentiert.

Die Proteinbiosynthese (PBS) ist ein überlebenswichtiger Prozess, bei dem in Zellen neue Proteine entstehen. Sie werden mithilfe genetischer Informationen der DNA aus Aminosäuren aufgebaut. Spontane Mutationen der DNA können allerdings dazu führen, dass der Prozess frühzeitig abgebrochen wird, wodurch verkürzte und nicht funktionsfähige Proteine entstehen. Die Folge: schwere Krankheiten wie die spinale Muskelatrophie (SMA), Mukoviszidose, Muskelschwund oder auch Wachstumshormonmangel. Etwa 10 bis 15 Prozent aller beschriebenen Gendefekte, die menschliche Erbkrankheiten verursachen, werden durch diese sogenannten Nonsense-Mutationen verursacht.

In der Vergangenheit haben Forscherinnen und Forscher veränderte Transfer-RNAs (tRNAs) als Ansatz gesehen, um Fehler durch solche Mutationen zu korrigieren. "Die meisten Versuche basierten dabei auf der Umkodierung des sogenannten Anticodons", sagt Prof. Dr. Zoya Ignatova vom Fachbereich Chemie der Universität Hamburg. "Trotz des enormen therapeutischen Potenzials wurde mit diesem Ansatz aufgrund der sehr niedrigen tRNA-Aktivität bis heute noch keine klinische Studie durchgeführt. Unser Ansatz dagegen fokussiert sich auf andere tRNA-Segmente, die modifiziert werden können, um ihre Aktivität zu verändern."

tRNAs sind ein wichtiger Baustein bei der Entstehung neuer Proteine, einem mehrstufigen Prozess: Zunächst wird die DNA aus der Doppelhelix entwunden und in zwei Einzelstränge aufgetrennt. Nukleotide, also Moleküle, die als Grundbausteine der DNA und RNA fungieren, lagern sich an einen DNA-Strang an und werden von der RNA-Polymerase verbunden – es entsteht ein RNA-Einzelstrang, die Boten-Ribonukleinsäure mRNA. Sie trennt sich von der DNA und wandert zu den Ribosomen, den Proteinbiosynthesemaschinen der Zelle. Dort lagern sich tRNAs, die bestimmte Aminosäuren transportieren, an die mRNA an. Jede tRNA besitzt einen bestimmten Code, das Anticodon, das sich an eine bestimmte Stelle der mRNA, das Codon, binden kann. Zum Beispiel: An das Codon UAC der mRNA bindet die tRNA mit dem Anticodon AUG und der Aminosäure Tyrosin. An das Codon UUU bindet die tRNA mit dem Anticodon AAA und der Aminosäure Phenylalanin. Anschließend werden die Aminosäuren verknüpft.

Drei verschiedene Stoppcodons beenden diesen Prozess: UAA, UAG, UGA. Trifft ein sich an der mRNA entlang bewegendes Ribosom auf eines der drei Codons, kommt es zum Stillstand, da keine passenden tRNA-Moleküle für eine Aminosäure vorhanden sind. Stattdessen treten so genannte Terminations- oder Release-Faktoren (RFs) an die Stelle und das Protein wird freigesetzt.

"Durch Mutationen kann es dazu kommen, dass normale Codons in Stoppcodons umgewandelt werden und die Entstehung des Proteins frühzeitig abgebrochen wird. Fast 1.000 verschiedene genetische Störungen werden durch solche Mutationen verursacht. In einigen wenigen Mikroorganismen werden die schädlichen Auswirkungen solcher Mutationen durch sogenannte Suppressor-tRNAs geringgehalten. Sie entstehen in der Regel durch Mutation in der tRNA, um das neu entstehende Stoppcodon dennoch abzulesen. Menschliche Zellen verfügen nicht über einen solchen Reparaturmechanismus."

- Dr. Suki Albers, Erstautorin der Studie und Mitarbeiterin in der Arbeitsgruppe von Prof. Ignatova

Dies haben sich die Forschenden zunutze gemacht: "Zunächst haben wir am Computer verschiedene

Suppressor-tRNAs generiert“, sagt Prof. Andrew Torda vom Zentrum für Bioinformatik der Universität Hamburg. „Anschließend haben wir tRNAs synthetisch hergestellt und im Bakterium E. coli verschiedenen Tests unterzogen.“

So hat das Team schließlich tRNAs entworfen, die am Ribosom funktionieren und effizient Stoppcodons in E. coli unterdrücken. Der Prozess wurde nicht unterbrochen, sondern das Protein vollständig aufgebaut.

„Die Optimierungsstrategie, die wir für die bakteriellen tRNAs verwendet haben, wurde in unseren neuesten Studien auf menschliche tRNAs übertragen. Unsere ersten Versuche in Tiermodellen zeigen eine sehr hohe Aktivität dieser tRNAs. Wir hoffen, dass diese positiven in vivo Experimente bald in klinische Studien überführt werden können, um neue Therapien menschlicher Gendefekte zu entwickeln“, sagt Prof. Ignatova.

Für die entwickelten tRNA-Technologien haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Universität Hamburg bereits erteilte und angemeldete Patente.

An der Studie waren verschiedene Arbeitsgruppen des Fachbereichs Chemie und das Zentrum für Bioinformatik der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften der Universität Hamburg sowie Forschende des Centre for Structural Systems Biology - Hamburg und der Uppsala Universität in Schweden beteiligt.