

03. Juni 2013

50 Gene gegen Erbgut-Parasiten

*In den Geschlechtsorganen der Taufliede *Drosophila melanogaster* treiben es Genomparasiten (Transposons) ziemlich bunt. Sie springen im Erbgut umher und lösen gefährliche Mutationen aus. Die Fliege wehrt sich durch einen raffinierten Mechanismus, den sogenannten piRNA-Signalweg. Dieser legt die lästigen Transposons still. Über die evolutionär uralte Schutzmethode gegen Unfruchtbarkeit, die vermutlich auch für die Gesundheit des Menschen eine bedeutende Rolle spielt, waren bislang kaum Details bekannt. Nun haben Forscher am Wiener Institut für Molekulare Biotechnologie (IMBA) der österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW) rund 50 Gene identifiziert, die für den reibungslosen Ablauf des piRNA-Signalwegs entscheidend sind.*

Unsere DNA ist dicht besiedelt mit Genom-Parasiten, ebenso wie die DNA von Pflanzen, Mäusen und Fischen. So besteht auch das Genom der Taufliede *Drosophila melanogaster* zu rund 15 bis 20 Prozent (Mensch: ca. 50 Prozent) aus so genannten Transposons. Viele dieser ‚egoistischen‘ DNA-Elemente sind mobil: Sie springen im Erbgut ihres Wirts umher und können auf diese Weise DNA-Brüche, Mutationen und folglich schwere Schäden hervorrufen.

Dennoch kann die Taufliede *Drosophila* ihre springenden Mitbewohner nicht komplett eliminieren, ein derartig radikaler Eingriff im Erbgut wäre wohl zu riskant. Allerdings haben Insekten ebenso wie alle anderen Tiere (vom Schwamm bis zum Säugetier inkl. Mensch) schon sehr früh in der Evolution eine Art genetisches Immunsystem entwickelt. Uralte Abwehrmethoden bringen die Genomparasiten weitgehend zum Schweigen.

Zu den Stilllegungsmechanismen gehört auch der piRNA-Signalweg: Er sorgt für die Bildung von funktionstüchtigen RISC-Komplexen – das sind Zusammenschlüsse aus PIWI-Proteinen und pi-RNAs. Die Komplexe erkennen die gefährlichen Transposon-RNAs, leiten deren Zerstörung ein und unterbinden so die Produktion der Genomparasiten.

Pioniergeist am IMBA

Für den piRNA-Signalweg gibt es weltweit nur wenige Experten. Einer von ihnen ist Julius Brennecke. Seit mittlerweile sieben Jahren erforscht der IMBA-Gruppenleiter diesen Kontrollmechanismus, der die Transposon-bedingte Unfruchtbarkeit von *Drosophila* verhindert. Brenneckes Faszination für die Transposon-Kontrolle begann während eines Aufenthalts in den USA. „In diesem neuen Feld gab es noch enorm viele offene Fragen. Ich habe mir das Ziel gesetzt, auf einige der Fragen Antworten zu finden“, erzählt der Molekularbiologe.

Durch seinen Wechsel ans IMBA konnte Brennecke dieses international hoch kompetitive Forschungsgebiet in Wien etablieren. Seine Arbeit hat Pioniercharakter – denn über den archaischen piRNA-Signalweg und seine vielen Stellschrauben ist vergleichsweise wenig bekannt. „Wir wollen endlich im Detail wissen, wie die Fliege es schafft, Transposons in ihren Geschlechtsorganen in Schach zu halten“, sagt Brennecke.



ÖAW

Österreichische Akademie
der Wissenschaften

IMBA Presseinformation

Mit ihrer neuesten Arbeit konnten Brennecke und sein siebenköpfiges IMBA-Team einen gewaltigen Schritt in Richtung Aufklärung des piRNA-Signalwegs tun. Im Rahmen eines genomweiten Screenings nahmen die Experten für Molekularbiologie und Bioinformatik 7.000 Fliegen-Typen unter die Lupe.

Goldgrube Fliegenbibliothek

Für den Screen konnte Brennecke auf die am Campus des Vienna Biocenter beheimatete ‚Fly Library‘ (Vienna Drosophila RNAi Center) der Campus Support Facility (CSF) zurückgreifen. Von dort aus werden Fliegen auf Bestellung auch an Institutionen in aller Welt verschickt. „Die Fliegenbibliothek in nächster Nähe ist eine weltweit einmalige Ressource. Sie hat großes Potential und erleichtert unsere Forschungsarbeit maßgeblich“, so Brennecke.

Die aktuelle Arbeit der Gruppe rund um Brennecke, die rund zwei Jahre in Anspruch nahm, ließ folgende Rückschlüsse zu: Rund 50 Gene sind maßgeblich am Gelingen des piRNA-Signalwegs in den Eierstöcken von Drosophila beteiligt. Dominik Handler, PhD Student bei Julius Brennecke und Erstautor der Studie erklärt: „Für die meisten existieren auch entsprechende Gene im menschlichen Genom, was auf große Ähnlichkeiten in der Transposon-Kontrolle schließen lässt.“ Die identifizierten Gene spielen beispielsweise eine Rolle für die Entstehung von piRNAs, verknüpfen den Abwehrmechanismus aber auch mit grundlegenden Prozessen wie Mitochondrien-Stoffwechsel, RNA-Transport oder Transkription und Chromatin-Biologie.

Signalweg mit Potential

Die gewonnenen Erkenntnisse seien eine wesentliche Grundlage für weitere Forschungsarbeiten, betont Julius Brennecke. Er selbst möchte diesen Ausgangspunkt nutzen, um etwa zu klären, wie und warum piRNAs von Generation zu Generation weitergegeben werden oder welchen evolutionären Nutzen die als Übeltäter bekannten Transposons haben könnten. „Transposons werden schon lange als treibende evolutive Kraft angesehen, weil sie Genome maßgeblich verändern können. Das Zusammenspiel zwischen Bedrohung auf der einen Seite und Nutzen auf der anderen Seite ist daher sehr faszinierend“, erklärt Brennecke den Hintergrund seiner Forschungsarbeit. „Ohne Zweifel werden die Ergebnisse solcher Arbeiten auch für die Medizin und Biologie des Menschen von Bedeutung sein, da der piRNA-Pathway in allen lebenden Organismen konserviert ist und damit auch im Menschen essentiell ist.“

Brennecke hält es für möglich, dass der bislang nur wenigen Spezialisten bekannte piRNA-Signalweg künftig eine ähnliche Karriere machen könnte wie die RNA-Interferenz. Auch dieser Stilllegungsmechanismus wurde – solange er noch kaum verstanden waren – eher als Randphänomen betrachtet. Dann erhielten Andrew Fire und Craig Mello für die Erforschung des ‚Schweigens der Gene‘ im Jahr 2006 den Nobelpreis. Mittlerweile ist die RNA-Interferenz zum Ausknipsen von Genen ein fixer Bestandteil im Methodenrepertoire der Biotechnologie; und wird als vielversprechender Ansatz für humanmedizinische Therapien angesehen.

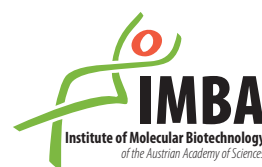
Originalpublikation:

The Genetic Makeup of the Drosophila piRNA Pathway, *Molecular Cell*, Doi: 10.1016/j.molcel.2013.04.031
(Print erscheint am 7. Juni 2013)



OAW

Österreichische Akademie
der Wissenschaften



IMBA Presseinformation

Julius Brennecke

Der gebürtige Münchner studierte in Heidelberg Biologie. Seit seiner Postdoc Zeit in Cold Spring Harbor (USA) arbeitet er an der Erforschung des pi-RNA Signalweg in Drosophila. Er war maßgeblich an der Entdeckung grundlegender Prinzipien, die diesem Abwehrsystem zugrunde liegen, beteiligt. Seit 2009 ist er Gruppenleiter am IMBA. Der Forschungsschwerpunkt von Julius Brennecke liegt auch am IMBA auf dem Gebiet dieser kleinen regulatorischen RNAs und deren Signalwege.

IMBA

Das IMBA – Institut für Molekulare Biotechnologie ist ein international anerkanntes Forschungsinstitut mit dem Ziel, molekulare Prozesse in Zellen und Organismen zu erforschen und Ursachen für die Entstehung humaner Erkrankungen aufzuklären. Unabhängige wissenschaftliche Arbeitsgruppen arbeiten an biologischen Fragestellungen aus den Bereichen Zellteilung, Zellbewegung, RNA-Interferenz und Epigenetik, ebenso wie an unmittelbaren medizinischen Fragestellungen aus den Gebieten Onkologie, Stammzellforschung und Immunologie. Das IMBA ist eine 100% Tochtergesellschaft der ÖAW. www.imba.oeaw.ac.at

ÖAW

Die Österreichische Akademie der Wissenschaften (ÖAW) ist die führende Trägerin außeruniversitärer akademischer Forschung in Österreich. Die 28 Forschungseinrichtungen betreiben anwendungsorientierte Grundlagenforschung in gesellschaftlich relevanten Gebieten der Natur-, Lebens- und Technikwissenschaften sowie der Geistes-, Sozial- und Kulturwissenschaften. www.oeaw.ac.at

Rückfragehinweis:

DI (FH) Elena Bertolini, MA
Communications Manager
Dr. Bohr-Gasse 3
1030 Wien
Tel: +43 1 797 30-3824
elena.bertolini@imba.oeaw.ac.at



ÖAW

Österreichische Akademie
der Wissenschaften

