

Erster Genschalter für *C. elegans* entwickelt

WissenschaftlerInnen aus den Fachbereichen Biologie und Chemie der Universität Konstanz schließen Lücke bei der Erforschung und Nutzung von Genschaltern - Erschaffung des ersten induzierbaren Systems für *C. elegans*, mit dem sich Gene gezielt anschalten lassen - Mögliche medizinische Anwendungen - Veröffentlichung im renommierten Online-Journal Nature Communications

Mit der Schaffung des ersten induzierbaren Systems zur Aktivierung von Genen beim Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) ist es einer Wissenschaftlerin und einem Wissenschaftler der Universität Konstanz gelungen, eine erhebliche Lücke bei der Erforschung und Nutzung von Genschaltern zu schließen. Die neue Anwendung wurde im Rahmen einer Forschungskollaboration zwischen den Fachbereichen Biologie und Chemie im von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Sonderforschungsbereich 969 „Chemical and Biological Principles of Cellular Proteostasis“ entwickelt, in dem Dr. Martin Gamerdinger (Fachbereich Biologie) und Prof. Dr. Jörg Hartig (Fachbereich Chemie) forschen. Durch die Kombination ihrer jeweiligen Expertisen auf den Gebieten *C. elegans* und der Entwicklung von RNA-basierten Genschaltern war es den Forschern möglich, zum ersten Mal überhaupt erfolgreich ein Gen mittels RNA-basiertem Genschalter im Tiermodell anzuschalten und damit ein neuartiges induzierbares Krankheitsmodell für Chorea Huntington zu erschaffen, das weitere Möglichkeiten in der Forschung und Anwendung eröffnet.

Ihr Paper mit dem Titel „A tetracycline-dependent ribozyme switch allows conditional induction of gene expression in *Caenorhabditis elegans*“ wird am 30.01.2019 im renommierten Online-Journal Nature Communications veröffentlicht.

Der Fadenwurm *C. elegans* wird häufig in der Entwicklungsbiologie, aber auch für Krankheitsmodelle verwendet. Das Tiermodell ist besonders beliebt, weil es sehr einfach aufgebaut ist, sich aufgrund seiner Transparenz hervorragend mikroskopieren lässt und weil viele seiner Gene auch im Menschen vorkommen. „Was allerdings sehr ärgerlich war, ist, dass es bisher für dieses Tiermodell kein induzierbares System gab, um wie auf Knopfdruck Gene anzuschalten“, so Dr. Martin Gamerdinger, Initiator der Forschungskollaboration und Projektleiter im Sonderforschungsbereich 969 „Chemical and Biological Principles of Cellular Proteostasis“ an der Universität Konstanz. Aus der engen Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Chemical and Synthetic Biology of Nucleic Acids von Prof. Dr. Jörg Hartig ist nun zum ersten Mal überhaupt ein System hervorgegangen, mit dem sich ein Gen im *C. elegans* Tiermodell einfach und effizient induzieren lässt.

Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Jörg Hartig, in der auch Dr. Lena Wurmthaler, Erstautorin der Papers, forscht, beschäftigt sich hauptsächlich mit ungewöhnlichen Strukturen und Eigenschaften von Nukleinsäuren, insbesondere katalytisch aktive RNA-Motive (Ribozyme) und sogenannte Riboschalter, mit deren Hilfe sich Gene an- und abschalten lassen. Eine wesentliche Funktion der RNA (Ribonukleinsäure) in der biologischen Zelle ist die Umsetzung von genetischer Information in Proteine, als mRNA fungiert sie dabei als Informationsträger. Der Einbau von selbst-schneidenden Ribozymen in mRNA-Moleküle führt zu deren Abbau und dadurch zur Abschaltung des Gens. Durch Einsatz eines Liganden-abhängigen Ribozyms kann die Aktivität des Ribozyms und damit die Genexpression gesteuert werden. Das induzierbare System der Forscher basiert auf dem Liganden Tetrazyklin, das zur Gruppe der Antibiotika gehört. Tetrazyklin bindet über ein sogenanntes RNA-

Aptamer an das RNA-Molekül und schaltet das Ribozym ab, was zu einer Stabilisierung der mRNA führt, die dann in Protein übersetzt wird. So kann das gewünschte Gen angeschaltet werden. „Das Tolle an dem Schalter ist, dass man in allen Entwicklungsstadien von *C. elegans*, also in allen Larvenstadien und im adulten Tier, den Gen-Schalter bedienen kann, was bislang nicht möglich war“, erklärt Dr. Lena Wurmthaler. Zu den weiteren großen Vorteilen dieses Verfahrens zählt, dass keine weiteren regulatorischen Proteine benötigt werden, um die Genexpression zu steuern: Man braucht nur das Ribozym zusammen mit dem Aptamer (Aptazym oder Liganden-abhängiges Ribozym) in die mRNA einzubauen, um das Gen unter Zufütterung von Tetracyclin zu schalten. Lena Wurmthaler: „Es braucht wenig Platz, keine zusätzlichen exprimierten Faktoren und man kann in einem einzigen Schritt jedes gewünschte Gen schaltbar machen“.

In ihrem Paper haben die Wissenschaftler unter Mitarbeit der Doktorandinnen Monika Sack und Karina Gense die Wirkung ihres neuen Systems anhand des Fluoreszenzproteins mCherry und entsprechenden Proteinmessungen nachgewiesen. „Das ist ein großer Schritt für das gesamte *C. elegans*-Feld, weil wir jetzt ein sehr einfaches und sehr effektives induzierbares System haben“, so Martin Gamerdinger. Mögliche Anwendungen sehen die beiden Forscher insbesondere im medizinischen Bereich. Im Rahmen ihrer Studie haben sie mit der erfolgreichen Anschaltung eines veränderten Gens, das für das Huntingtin-Protein (Htt) kodiert und im Menschen zu Chorea Huntington, einer neurodegenerativen Erkrankung des Gehirns führen kann, bereits ein neues induzierbares Krankheitsmodell geschaffen und untersucht.

Das verwendete Huntingtin-Gen kodiert im Gegensatz zu einem natürlichen Gen eine abnormal verlängerte Polyglutamin-Sequenz. Für ihr Experiment haben die beiden Wissenschaftler ein besonders aggressives Krankheitsmodell mit 109 aufeinander folgenden Glutaminen geschaffen (Htt109Q). Nachweislich kam es nach der Zugabe von Tetracyclin zu einer vermehrten Huntingtin-Aggregation bei *C. elegans*, die unter anderem zu Paralyse und, bei Anwendung auf einzelne Neuronen, zu starken Koordinationsstörungen führte, was die neurotoxische Wirkung des induzierten Gens belegt. Damit haben Martin Gamerdinger und Lena Wurmthaler das erste induzierbare Krankheitsmodell in *C. elegans* etabliert. Dadurch, dass toxische Proteine wie Huntingtin nun per Knopfdruck induziert werden können, wird es zukünftig möglich sein, weitere Krankheitsmodelle zu schaffen und zu untersuchen, die auf extrem toxischen Proteinen basieren.

Faktenübersicht:

- Originalpublikation: Lena A. Wurmthaler, Monika Sack, Karina Gense, Jörg S. Hartig, Martin Gamerdinger: [A tetracycline-dependent ribozyme switch allows conditional induction of gene expression in *Caenorhabditis elegans*](#). DOI: 10.1038/s41467-019-08412-w. Nature Communications, 30. Januar 2019.
- Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Universität Konstanz entwickeln neuen Genschalter für den Fadenwurm *C. elegans*.
- Mithilfe des ersten induzierbaren Systems zur Schaltung von Genen kann bei *C. elegans* ein bestimmtes Gen angeschaltet werden.
- Schaffung eines neuen Krankheitsmodells für *C. elegans*, das weitere Möglichkeiten zur Erforschung von Chorea Huntington eröffnet.
- Studie entstand im Rahmen einer Forschungskollaboration zwischen Dr. Martin Gamerdinger (Fachbereich Biologie) und Prof. Dr. Jörg Hartig (Fachbereich Chemie) im von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Sonderforschungsbereich 969 „Chemical and Biological Principles of Cellular Proteostasis“ der Universität Konstanz.

Presseinformation: Nr. 6/2019