

Kleine RNA steuert Genaktivität

„Small RNA Group“ übernimmt bioinformatische Auswertung von Sequenzdatensätzen auf höchstem internationalen Niveau

Seit der Sequenzierung des menschlichen Genoms sind über 15 Jahre vergangen, aber die Erforschung des menschlichen Erbguts ist damit noch lange nicht abgeschlossen. Im Gegenteil: Die Wissenschaft entdeckt ständig neue Komponenten und Mechanismen, die für das Verständnis der biologischen Prozesse rund um die Weitergabe von Information von einer Generation zur nächsten eine Rolle spielen. Dazu gehört auch die „kleine RNA“, Ribonukleinsäuremoleküle mit weniger als 50 Nukleotiden, die an der Regulation von Genen beteiligt sind. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (JGU) haben sich in den vergangenen Jahren intensiv mit kleiner RNA befasst. Heute gehört die „Small RNA Group“ weltweit zu den führenden Einrichtungen für die Analyse kleiner RNA – eine Expertise, die für viele Kooperationspartner wertvoll ist und ohne die manche Forschungsarbeiten nicht möglich wären.

Kleine RNA kommt in verschiedenen Formen vor, nach bisherigem Kenntnisstand sind jedoch alle Klassen daran beteiligt, Gene zu regulieren. Das bedeutet, kleine RNA entscheidet mit darüber, ob ein Gen aktiv wird oder nicht. Wird ein Gen durch kleine RNA erkannt, ist es sozusagen stillgelegt und die gespeicherten Informationen können nicht mehr für die Bildung von Proteinen abgelesen werden. Für die genaue Beschreibung des Prozesses zur Kontrolle der genetischen Information durch kleine RNA erhielten 2006 zwei US-Forscher den Medizin-Nobelpreis.

Piwi-interacting RNA schützt das Genom

„Piwi-interacting RNA“ (piRNA) bildet hinsichtlich ihrer Diversität die größte Gruppe der kleinen nichtkodierenden RNA-Moleküle. Sie ist insbesondere dafür zuständig, springende Gene in Schach zu halten. „Der Großteil unseres Genoms besteht aus sogenannter Junk-DNA, DNA, die sich lediglich selbst kopiert und an anderer Stelle wieder ins Genom einfügt. Das ist gefährlich und muss vom Organismus reguliert werden“, erklärt Dr. David Rosenkranz, Leiter der Small RNA Group an der JGU. Während springende Gene, auch Transposons genannt, beim Menschen 50 Prozent des Genoms ausmachen, beträgt deren Anteil bei Fröschen sogar 90 Prozent – Informationen, die für das Individuum selten nützlich sind und sogar Schaden anrichten können. „Das Genom wäre irgendwann zerstört, wenn sich die Transposons ständig kopieren und ausbreiten könnten“, so Rosenkranz. Die piRNA schützt insbesondere die Gene in den Keimbahnen, also jene Kopie des Genoms, das an die nächste Generation weitergegeben wird und daher möglichst intakt bleiben soll.

Analyse für die funktionelle Zuordnung von Sequenzinformationen

Welche Informationen genau vorliegen, wenn die Gesamtheit der RNA aus verschiedenen biologischen Proben sequenziert wurde, kann die Gruppe um Rosenkranz feststellen. „Mit Hilfe der Bioinformatik analysieren wir die Daten von Hochdurchsatz-Sequenzierungen und bestimmen, was genau sequenziert wurde und aus welcher Klasse von kleiner RNA die sequenzierten Moleküle stammen“, so Rosenkranz. Die Gruppe hat sich in den vergangenen Jahren einen Namen gemacht und wird dank der hervorragenden Expertise von Forschungsgruppen zur Zusammenarbeit angefragt.

Zunehmend rücken dabei Fragmente von Transfer-RNA (tRNA) in den Mittelpunkt. Diese Schnipsel gehören ebenfalls zur kleinen RNA und werden als tsRNA bezeichnet – „tRNA-derived small RNA“ in der Sprache der Bioinformatiker. „Immer mehr Studien zeigen, dass diese ursprünglich als Schrott betrachteten Fragmente von tRNA durchaus wichtige Funktionen haben“, weist Rosenkranz auf neue Erkenntnisse der Genforschung hin.

Hierzu zählen auch die Ergebnisse einer Untersuchung an der ETH Zürich. Das Forscherteam befasste sich mit Beobachtungen, wonach Überernährung und Fettleibigkeit bei Müttern nicht nur auf die unmittelbaren Nachkommen, sondern auch auf weiter nachfolgende Generationen übergehen kann. Offenbar spielt hier tsRNA eine besondere Rolle bei der Übertragung der Fettleibigkeitsmerkmale.

tRNA-Fragmente sind die neuen Player unter der kleinen RNA

Die genaue funktionelle Zuordnung der Sequenzinformationen und die Bestimmung der RNA-Klasse hat auch in diesem Fall das Team von Rosenkranz durchgeführt. Eine Analyse auf diesem hohen Niveau ist ansonsten nur in wenigen Labors, unter anderem im Großbritannien und den USA, möglich. „Es gibt dafür keine fertigen Programme zu kaufen, sondern es ist alles von uns handgestrickt“, sagt Rosenkranz. Ein in Mainz entwickeltes Programm zur RNA-Analyse ist mittlerweile weltweit verbreitet und zum Standard geworden.

Künftig, so die Erwartungen von David Rosenkranz, werden besonders die kleinen tRNA-Fragmente das Interesse der Wissenschaft auf sich ziehen. Sie sind beteiligt, wenn Strudelwürmer einen neuen Kopf ausbilden und sich dadurch regenerieren. „Die tRNA-Fragmente sind die neuen Player in der Welt der kleinen RNA. Sie sind in unterschiedlichen Organismen für völlig verschiedene Dinge zuständig, zum Beispiel kontrollieren sie springende Gene über einen ganz eigenen Mechanismus. Wie genau sie ihre Aufgaben erfüllen, wissen wir in den meisten Fällen allerdings noch nicht.“ Für die Zukunft ein weites Forschungsfeld, das auch von der Small RNA Group in Mainz bearbeitet wird.

Bildmaterial:

http://www.uni-mainz.de/bilder_presse/10_iome_anthropologie_kleine_rna_01.jpg

Isolierte Nukleinsäuren werden in einem Gel entsprechend ihrer Größe aufgetrennt und durch Chemikalien und UV-Licht sichtbar gemacht.

Foto/©: David Rosenkranz, JGU

http://www.uni-mainz.de/bilder_presse/10_iome_anthropologie_kleine_rna_02.jpg

Unter entsprechenden Schutzmaßnahmen können die gewünschten Nukleinsäuren isoliert und separat analysiert werden.

Foto/©: David Rosenkranz, JGU

http://www.uni-mainz.de/bilder_presse/10_iome_anthropologie_kleine_rna_03.jpg

Um die Funktion und Evolution kleiner RNAs zu verstehen, werden unterschiedliche Proben parallel analysiert.

Foto/©: David Rosenkranz, JGU

Veröffentlichung:

Gitalee Sarker et al.

Maternal overnutrition programs hedonic and metabolic phenotypes across generations through sperm tsRNAs

PNAS, 6. Mai 2019

DOI: 10.1073/pnas.1820810116

<https://www.pnas.org/content/116/21/10547>

Daniel Gebert, Hans Zischler, David Rosenkranz

Primate piRNA Cluster Evolution Suggests Limited Relevance of Pseudogenes in piRNA-Mediated Gene Regulation

Genome Biology and Evolution, 19. März 2019

DOI: 10.1093/gbe/evz060

<https://academic.oup.com/gbe/article/11/4/1088/5393266>

Daniel Gebert, Julia Jehn, David Rosenkranz

Widespread selection for extremely high and low levels of secondary structure in coding sequences across all domains of life

Open Biology, 29. Mai 2019

DOI: 10.1098/rsob.190020

<https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsob.190020>

Weiterführende Links:

<http://www.smallrnagroup.uni-mainz.de/> - Small RNA Group

Lesen Sie mehr:

http://www.uni-mainz.de/presse/aktuell/1520_DEU_HTML.php - Pressemitteilung „Hop-Gen hält ‚springende Gene‘ in Schach“ (10.05.2017)