

VERTIEFENDE INFORMATIONEN

SKRIPTUM

3/2017

PROVITA
STIFTUNG

Lebensanfang – Medizinische Grundlagen

Genom Editing.

Austausch unerwünschter DNA

Dr. Detlev Katzwinkel und
Dr. Heike Fischer

Genom Editing.*Austausch unerwünschter DNA.***Genom Editing – Eingriff in die DNA**

Unsere DNA ist ein Molekül, das wie Geschenkband geschraubt ist. „Entschraubt“ man es sieht die DNA aus wie eine Leiter. Die Holmen bauen sich aus zwei sich abwechselnden Verbindungen auf: dem Zucker Desoxiribose und Phosphat. Die Sprossen sind an dem Zucker angebunden und werden aus jeweils zwei Basen gebildet. Insgesamt gibt es nur 4 verschiedene Basen: Adenin, Thymin, Guanin und Cytosin. Die Sprossen bilden immer nur Adenin (A) mit Thymin (T) und Cytosin (C) mit Guanin (G). Bei der DNA spricht man immer von einem Doppelstrang oder Doppelhelix (=Doppelschraube), weil sie in der Mitte der Sprossen, zwischen den Basen nur schwach gebunden und leicht in zwei einzelne Stränge zu trennen ist. Das ist ein wichtiger Umstand, denn die DNA ist so wertvoll, dass sie niemals aus dem Zellkern unserer Zellen herauskommt. Wenn Informationen benötigt werden, um z.B. Enzyme herzustellen, dann wird die DNA im Zellkern an der gewünschten Stelle entschraubt, in der Mitte der Sprossen getrennt und ein Einzelstrang kann dann kopiert werden. Nur die Kopie wird aus dem Zellkern in die Zelle transportiert, um dort am geeigneten Ort die jeweilige Information weiterzugeben. Die Kopie heißt RNA (=Ribonukleinsäure) und unterscheidet sich von der DNA nur dadurch, dass ein anderer Zucker in den Holmen verwendet wird: nicht Desoxiribose, sondern Ribose. Die RNA ist ein Einzelstrang, so kann die Information leichter abgelesen werden.

Die transportierte Information besteht zunächst nur in der Abfolge der Basen, wobei immer 3 nebeneinander liegende Basen eine der 20 essentiellen Aminosäuren kodieren. Aus diesen nur 20 Aminosäuren werden in unterschiedlicher Kombination und Länge alle von uns benötigten Proteine (Eiweiße) aufgebaut. Proteine in unserem Körper sind z. B. Enzyme, Hormone, Schutzproteine für die Immunabwehr, faserartige Proteine für den Muskelaufbau etc..

Die neue Methode – CRISPR

Die DNA-Sequenzen namens CRISPR (=clustered regularly interspaced short palindromic repeats) sind Bestandteil des Abwehrsystems von Bakterien. Die Bakterien benutzen sie, um in sie eingedrungene Viren unschädlich zu machen, indem sie ihre DNA zerschneiden.

2012 haben die Forscherinnen Emanuelle Charpentier und Jennifer Doudna CRISPR zusammen mit dem Cas9-Protein (=CRISPR associated 9) zum ersten Mal zum Genom Editing benutzt.

Proteine wie das Cas9 sehen strukturell wie ineinander verknäuelte zu Schrauben gedrehte Geschenkblätter aus. Darin gibt es noch genug Lücken, dass ein bestimmtes Stück einer DNA darin Platz findet, dort andockt, entschraubt wird. Dann sieht die DNA wie eine Leiter aus, deren Sprossen in der Mitte zwischen den beiden Basen getrennt werden. Ein an das Cas9-Protein angebundener RNA-Einfachstrang (crRNA) besitzt an seinem Ende eine Sequenz, die genau auf die gesuchte, fehlerhafte Einfachstrang-DNA passt.

Genom Editing.

Austausch unerwünschter DNA.

Indem sich RNA und DNA an dieser Stelle verbinden, ist klar, dass vor und nach dieser DNA-RNA-Sequenz die Bindungen zwischen den Atomen gelöst (=„geschnitten“) werden. Entweder werden nun die losen DNA-Enden wieder miteinander verbunden, oder es wird eine neue Sequenz in die Lücke eingeführt.

Bei diesem Verfahren kommt der crRNA, die an das Cas9-Protein gebunden ist eine besondere Bedeutung zu. Ist sie nicht genau passend, d.h. sind nicht genau die komplementären Basen in der richtigen Reihenfolge eingebaut, oder fehlt auch nur eine Base am Ende, so verändert sich nach dem Schnitt die Kodierung für den Zusammenbau der Proteine und die ganze Information darin verändert sich.

Doch es gibt Risiken, und diese könnten bleibende Schäden hinterlassen, die in ihrer Tragweite noch nicht absehbar sind. Die Cas-Proteine schneiden nicht nur an einer Stelle. Wenn nun an einer Stelle eine Korrektur erwünscht ist, müsste zunächst erforscht werden, was ein ungewollter Schnitt an einer anderen Stelle zur Folge haben könnte, so warnen etliche Wissenschaftler.

Dr. Detlev Katzwinkel und
Dr. Heike Fischer

Glossar

DNA – Desoxiribonukleinsäure;
Träger der Erbinformationen

RNA – Ribonukleinsäure;
Kopie der DNA (-Sequenzen) und damit gleichzeitig Bote der Information

Helix – Schraube

Aminosäure – einzelner Baustein (Monomer) der Proteine

20 essentielle Aminosäuren –
diese 20 Aminosäuren sind für den Menschen lebenswichtig

Proteine – Eiweiße; Kette (Polymer) aus mindestens 20 essentiellen Aminosäuren; für jedes Protein ist die Häufigkeit einer einzelnen Aminosäure und deren Reihenfolge verschieden; bis zu 20 Aminosäure-Bausteinen pro Kette spricht man von Polypeptiden.

Kodierung – Die 4 Basen Adenin (A) mit Thymin (T) und Cytosin (C) mit Guanin (G) liegen in der DNA in beliebiger Reihenfolge nebeneinander vor. Jeweils 3 nebeneinanderliegende Basen, z.B. AGC, GAG, CAT..., sorgen dafür, dass eine bestimmte essentielle Aminosäure in ein Protein eingebaut wird und bestimmen dadurch Reihenfolge und Häufigkeit des Einbaus der Aminosäuren und damit das Entstehen eines bestimmten Proteins. „Verrutscht“ man durch Manipulation um eine Base, so verändert sich der Code und damit die weiterzugebende Information.

CRISPR - clustered regularly interspaced short palindromic repeats

Genom Editing.

Austausch unerwünschter DNA.

PROVITA Stiftung
info@provita-stiftung.de
www.provita-stiftung.de

Dr. Detlev Katzwinkel
Vorsitzender

Dr. Heike Fischer
Geschäftsführerin

Spendenkonto
Spar- und Kredit Bank Witten
IBAN DE15452604750016389700
BIC GENODEM1BFG