

Pressedienst Wissenschaft

München, den 14. Juli 2011

Herstellung der Matrize für die Proteinproduktion:

Neuer Mechanismus in der Regulation menschlicher Gene entdeckt

Um ein Protein zu bilden, muss das codierende Gen in RNA umgeschrieben und beim sogenannten Spleißen zur korrekten Matrize verkürzt werden – Wissenschaftler der Technischen Universität München (TUM) und des Helmholtz Zentrums München haben jetzt aufgedeckt, wie das Protein U2AF diesen Prozess ermöglicht. Die Ergebnisse sind in der aktuellen Ausgabe der renommierten Fachzeitschrift Nature veröffentlicht.

Wissenschaftler der Technischen Universität München und des Helmholtz Zentrums München haben gemeinsam mit Kollegen vom European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Heidelberg und dem Center for Genomic Regulation in Barcelona aufgedeckt, wie das Protein U2AF das Spleißen* der prä-mRNA* zur mRNA* ermöglicht, die als Matrize für die Proteinsynthese im Körper dient.

Spleißen erfordert die Zusammenarbeit verschiedener Proteine, den sogenannten Spleißfaktoren. Ein solcher Spleißfaktor, U2AF, wurde von den Münchner Wissenschaftlern untersucht. Er besteht aus zwei strukturellen Modulen und bindet nahe der Schnittstelle zwischen Intron* und Exon* an die RNA. Prof. Dr. Michael Sattler, Direktor des Instituts für Strukturbiologie am Helmholtz Zentrum München und Professor für biomolekulare NMR Spektroskopie an der TUM, fasst zusammen, wie U2AF zum Spleißen beiträgt: „Die Raumstruktur des U2AF Proteins wechselt zwischen einer geschlossenen und einer offenen Form. Eine passende RNA-Sequenz im Intron bewirkt, dass U2AF die offene Form einnimmt, die das Spleißen aktiviert und zum Ausschneiden des Introns führt.“

Die RNA-Sequenz des Introns bestimmt dabei, wie effektiv diese Konformationsänderung ausgelöst werden kann. Die Verschiebung des Gleichgewichtes zwischen der geschlossenen und der offenen Form des U2AF Proteins findet durch Selektion der offenen Form statt, die in geringer Menge schon ohne Gegenwart der RNA existiert (Konformationsselektion). Die Wissenschaftler vermuten, dass ähnliche Mechanismen der Verschiebung eines Gleichgewichtes zwischen einer geschlossenen, inaktiven und einer offenen, aktiven Konformation, eine wichtige Rolle für die Regulation vieler anderer Signalwege in der Zelle einnehmen.

Technische Universität München Corporate Communications Center 80290 München www.tum.de

Name	Funktion	Telefon	E-Mail
Dr. Ulrich Marsch	Sprecher des Präsidenten	+49 89 289 22778	marsch@zv.tum.de
Dr. Andreas Battenberg	PR-Referent Campus Garching	+49 89 289 10510	battenberg@zv.tum.de

Hintergrund

Die Gene im menschlichen Genom liegen in einer besonderen Struktur vor: Es wechseln sich Abschnitte mit relevanten (Exons) und solche mit irrelevanten Informationen (Introns) ab. Um ein Protein herzustellen, wird von der genetischen Information (DNA) zunächst die prä-mRNA abgeschrieben. Aus dieser werden beim sogenannten Spleißen die Introns entfernt: Das Ergebnis ist eine mRNA, die nur noch aus Exons besteht. Bei diesem Prozess müssen die Introns erkannt und akkurat ausgeschnitten werden. Spleißen ist ein essentieller Schritt im zentralen Dogma der Molekularbiologie, das besagt, dass der Informationsfluss von der Erbsubstanz DNA über RNA zum Protein verläuft.

* Genom / Gene / DNA / mRNA: Gene bilden die Grundlage, um Proteine bilden zu können – dazu wird zunächst von der Erbsubstanz, der Desoryribonukleinsäure (DNA) eine Boten-Ribonukleinsäure (messenger- oder mRNA) gebildet, die wiederum Vorlage für die Protein-Bildung dient. Die Gesamtheit der Erbsubstanz / DNA einer Zelle wird als Genom bezeichnet.

* Spleißen / Exons / Introns / (prä-)mRNA: Exons sind diejenigen DNA-Abschnitte mit relevanten Informationen für ein bestimmtes Protein. Die zwischen den Exons liegenden Introns werden beim Spleißen entfernt, aus der prä-mRNA entsteht so die mRNA.

Die Arbeiten wurden unterstützt aus Mitteln der EU (3D Repertoire, Functional and Structural Genomics of Viral RNA, Alternative Splicing Network of Excellence, NIM3), der European Molecular Biology Organization (EMBO), des *Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN)* und des Conseil régional d'Aquitaine (Frankreich), des österreichischen Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF), des *American Institute for Cancer Research (AICR)* und der spanischen Fundación Marcelino Botín. Die EU NMR LSF in Frankfurt und das Bayerische NMR-Zentrum stellten Messzeit zur Verfügung. Prof. Michael Sattler ist Mitglied des Exzellenzclusters Center for Integrated Protein Science Munich (CIPSM).

Originalpublikation:

Cameron D. Mackereth, Tobias Madl, Sophie Bonnal, Bernd Simon, Katia Zanier, Alexander Gasch, Vladimir Rybin, Juan Valcárcel, Michael Sattler

Multi-domain conformational selection underlies premRNA splicing regulation by U2AF, *Nature*, Advanced online publication 13. Juli 2011 – DOI: 10.1038/nature10171

Link: <http://www.nature.com/nature/journal/vaop/ncurrent/full/nature10171.html>

Kontakt:

Prof. Dr. Michael Sattler
Technische Universität München
Lehrstuhl für Kernresonanzspektroskopie von Biomolekülen
Lichtenbergstr. 4, 85748 Garching, Germany
Tel.: +49 89 289 13418 – Fax: +49 89 289 13869
E-Mail: michael.sattler@ch.tum.de

Das **Helmholtz Zentrum München** ist das deutsche Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt. Als führendes Zentrum mit der Ausrichtung auf Environmental Health erforscht es chronische und komplexe Krankheiten, die aus dem Zusammenwirken von Umweltfaktoren und individueller genetischer Disposition entstehen. Das Helmholtz Zentrum München beschäftigt rund 1.700 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Der Hauptsitz des Zentrums liegt in Neuherberg im Norden Münchens auf einem 50 Hektar großen Forschungscampus. Das Helmholtz Zentrum München gehört der größten deutschen Wissenschaftsorganisation, der Helmholtz-Gemeinschaft an, in der sich 17 naturwissenschaftlich-technische und medizinisch-biologische Forschungszentren mit etwa 30.000 Beschäftigten zusammengeschlossen haben. www.helmholtz-muenchen.de

Die **Technische Universität München (TUM)** ist mit rund 460 Professorinnen und Professoren, 7.500 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern (einschließlich Klinikum rechts der Isar) und 26.000 Studierenden eine der führenden technischen Universitäten Europas. Ihre Schwerpunktfelder sind die Ingenieurwissenschaften, Naturwissenschaften, Lebenswissenschaften, Medizin und Wirtschaftswissenschaften. Nach zahlreichen Auszeichnungen wurde sie 2006 vom Wissenschaftsrat und der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Exzellenzuniversität gewählt. Das weltweite Netzwerk der TUM umfasst auch eine Dependence in Singapur. Die TUM ist dem Leitbild einer unternehmerischen Universität verpflichtet. www.tum.de

Technische Universität München Corporate Communications Center 80290 München www.tum.de

Name	Funktion	Telefon	E-Mail
Dr. Ulrich Marsch	Sprecher des Präsidenten	+49 89 289 22778	marsch@zv.tum.de
Dr. Andreas Battenberg	PR-Referent Campus Garching	+49 89 289 10510	battenberg@zv.tum.de