



Winzig, komplex und von enormer Bedeutung: Ein Spleißosom ist ein im Zellkern gelegener RNA-Protein-Komplex, der bei der Genexpression mitwirkt.

Foto: IMP

Info-Management der Gene

Geninformationen mit Bauplänen für Proteine werden mittels Boten-RNA an ihren zellulären Bestimmungsort gebracht. Wiener Forschende konnten nun neue Einblicke darüber gewinnen, wie dieser körpereigene „Datenexport“ vorbereitet wird.

Alois Pumhösel

Mehr als 20 Jahre ist es her, dass das menschliche Erbgut entschlüsselt wurde. Vom Detailverständnis, wie die Zahl von 23.000 Genen den menschlichen Organismus steuert, ist die Forschung aber weit entfernt. Neues Wissen, wie Gene ihre Wirkung im Körper entfalten können, kommt nun von Forschenden des Research Institute of Molecular Pathology (IMP) in Wien. Hier untersuchen Clemens Plaschka und seine Arbeitsgruppe einzelne Schritte der Genexpression, bei der die mRNA als Bote die in den Genen gespeicherten Protein-Baupläne abliest und ins Zytoplasma bringt – jene zelluläre Grundstruktur, in der die komplexen Moleküle dann hergestellt werden. An der Erstellung der mRNA ist eine Reihe komplexer molekularer Maschinen beteiligt, die diesen „Datenexport“ in einem mehrstufigen Prozess organisieren.

In einer neuen Publikation im Fachjournal *Nature* konnten Plaschka und Team zeigen, wie einer dieser Schritte im Detail abläuft. Sie fertigten erstmals visuelle Abbilder davon an, wie sich das Spleißosom – eine molekulare Maschine, die die mRNA auf die Proteinproduktion vorbereitet – nach getaner Arbeit wieder in seine Einzelteile zerlegt. „Wir haben dabei entdeckt, dass die Demontage erst eintritt, wenn es ein ausgeklügelter Sicherheitsmechanismus erlaubt, der mit der aus der IT-

Sicherheit bekannten Multifaktor-Authentifizierung vergleichbar ist“, sagt Plaschka.

Das Spleißosom bearbeitet eine rohe, vorläufige mRNA, die neben den relevanten Protein-codierenden Bestandteilen der „Exons“ auch weitere, nicht-codierende „Introns“ enthält. Die Introns werden im Zuge des Editierens herausgeschnitten und die Exons neu zusammengefügt. „Das Spleißosom ist ein extrem genau und effizient arbeitender Mechanismus. 100 verschiedene Proteine und ein Enzym aus fünf speziellen RNA-Bausteinen kommen dabei zusammen, um ihre Funktion koordiniert auszuführen und danach wieder auseinanderzufallen“, beschreibt Plaschka. „Die Bestandteile stehen dann für einen neuerlichen Spleißvorgang bereit – ähnlich einem Taxi, das nach absolvierter Fahrt zum nächsten Kunden aufbricht.“

Sicherheitsschranken wie in IT

Doch wie ist sichergestellt, dass das Spleiß-Taxi erst weiterfährt, wenn der Editierprozess abgeschlossen ist? Ein zu frühes Auseinanderfallen ließe die Genexpression scheitern. Hier kommt die von Plaschka und Team beschriebene Multifaktor-Authentifizierung ins Spiel. In der IT ist das eine mehrstufige Absicherung, etwa wenn man für einen Zugang nicht nur ein Passwort, sondern auch die Telefonnummer benötigt. Beim Spleißosom gibt

es gar eine vierfache Absicherung. „Erst nach Abschluss des Prozesses können vier verschiedene Proteine mehrere Bindungsstellen am Spleißosom gleichzeitig erkennen. Nur wenn diese Bindungen hergestellt sind, erfolgt eine Reaktion, die die molekulare Maschine zerfallen lässt“, so Plaschka.

Um den komplexen Prozess zu untersuchen, nutzte das Team Kryoelektronenmikroskopie, die mittels „schockgefrorener“ Proben auch komplexer Proteinstrukturen habhaft werden kann. Eine spezielle Prozedur bringt das organische Material dabei auf extrem niedrige Temperaturen, ohne dass Eiskristalle entstehen. So kann eine Abfolge von Abtastungen unternommen werden – molekulare Schnappschüsse, die den Prozess ähnlich einem Film visualisieren und zu einem 3D-Modell gefügt werden können. Das Spleißosom aus menschlichen Zellkernen ließ sich selbst mit der ausgeklügelten Aufnahmetechnik nur schwer dingfest machen. Plaschka und Team wichen zusätzlich auf Proben eines Modellorganismus aus – einem Fadenwurm. „Das Spleißosom des Fadenwurms ist nahezu identisch mit jenem des Menschen, gleichzeitig aber weniger beweglich und dadurch technisch einfacher abzubilden“, so Plaschka. „Wir konnten die Arbeit mit dem Fadenwurm als Referenz nehmen und schließlich zumindest zu einem bestimmten Grad auch mit mensch-

lichen Zellen reproduzieren.“ Bleibt die Frage: Warum gibt es die anscheinend unnötigen nichtcodierenden RNA-Teile der Introns? Für Plaschka erzählen sie die Geschichte eines eine Milliarde Jahre zurückliegenden Abschnitts der Evolution: „Es scheint so zu sein, dass in frühen Zellen Enzyme unkontrolliert nutzlose RNA in die Erbinformation eingefügt haben. Das Spleißosom war die evolutionäre Antwort darauf.“

Zur Erkennung markiert

Im Lauf der Evolution erlangte dieser Mechanismus eine neue Bedeutung. Plaschka: „Im Zuge des Spleißens wird die mRNA nun auch spezifisch als solche markiert. Das hilft dem Körper, fertige von unfertiger mRNA zu unterscheiden und manchmal auch eigene mRNA von Fremd-mRNA, die etwa von einem Pathogen stammt.“ Die Wissenschaftler wissen aber auch, dass der Prozess keineswegs perfekt ist. In der Tatsache, dass das Spleißosom immer wieder Fehler macht, liegt für Plaschka, dessen Arbeit gerade erst auch mit dem Eppendorf-Award for Young European Investigators gewürdigt wurde, eine künftige Forschungsfrage: „Wir wissen, dass der Körper über Mechanismen verfügt, Fehler, die beim Spleißvorgang entstehen, zu erkennen und zu entfernen. Welche genau das sind, gilt es noch herauszufinden.“

FORSCHUNG SPEZIAL ist eine entgeltliche Einschaltung in Form einer Medienkooperation mit österreichischen Forschungsinstitutionen. Die redaktionelle Verantwortung liegt beim STANDARD.