Spleißosom: Wie Zellen Fehler bei der Herstellung von mRNA vermeiden

Eine komplexe molekulare Maschine, das Spleißosom, sorgt dafür, dass die genetische Information aus dem Erbgut nach ihrer Umschreibung in eine Vorläufer-mRNA korrekt zur reifen mRNA zusammengefügt wird. Dieses „Spleißen" ist eine Grundvoraussetzung für die Herstellung von Proteinen, die lebenswichtige Funktionen im Organismus erfüllen. Arbeitet ein Spleißosom nicht korrekt, kann dies zu einer Vielzahl schwerer Krankheiten führen. Wissenschaftlern des Biochemie-Zentrums der Universität Heidelberg (BZH) ist es erstmals gelungen, ein fehlerhaftes „verstopftes" Spleißosom hochauflösend darzustellen und nachzuvollziehen, wie es in der Zelle erkannt und eliminiert wird. Die Forschungsarbeiten wurden in Zusammenarbeit mit Kollegen der Australian National University durchgeführt.

Die Erbinformation aller Lebewesen liegt in der DNA, wobei in höheren Lebewesen die Mehrzahl der Gene mosaikartig aufgebaut ist. Damit die Zellen die in diesen genetischen Mosaikteilchen hinterlegten Bauanleitungen für Proteine „lesen" können, werden sie zunächst in Vorläufer der mRNA – abgeleitet aus dem englischen Begriff messenger RNA – kopiert. Anschließend wandelt das Spleißosom sie in reife, funktionsfähige mRNA um. Dazu entfernt dieser im Zellkern lokalisierte große Protein-RNA-Komplex nichtkodierende Abschnitte (Introns) aus der pre-mRNA und verknüpft die kodierenden Abschnitte (Exons) zu einem durchgehenden Informations-Strang. Fehler bei diesem auch als Spleißen bezeichneten Vorgang sind eine der Hauptursachen von vererbbaren genetischen Störungen und werden in Zusammenhang mit neurologischen Entwicklungsstörungen sowie Krankheiten wie Krebs gebracht. Dass das Spleißosom über Mechanismen der Qualitätskontrolle verfügt, war zwar bekannt; nicht verstanden waren bislang jedoch die mechanistischen Details.

Die Heidelberger Wissenschaftler unter der Leitung von BZH-Direktorin Prof. Dr. Irmgard Sinning nutzten für ihre Untersuchungen die Spalthefe Schizosaccharomyces pombe, einen in der Zellbiologie häufig verwendeten Modellorganismus. Mithilfe molekularer Marker wurden defekte Spleißosomen identifiziert, aufgereinigt und per Kryo-Elektronenmikroskopie strukturell untersucht. „Aufgrund der weitgehend stabilen Struktur des Spleißosomen-Zentrums konnten wir dazu hochauflösende Informationen gewinnen. Damit lässt sich zum ersten Mal ein im Zuge der zellulären Qualitätskontrolle verworfenes Spleißosom auf atomarer Ebene darstellen", so die Strukturbiologin. „Eine große Herausforderung für unsere Arbeit war jedoch die Analyse der Komponenten, die flexibel an die Peripherie des Spleißosoms gebunden sind", erklärt Dr. Komal Soni vom BZH.

Auf der Grundlage dieser Strukturinformationen konnten die Wissenschaftler nachvollziehen, welche Fehler beim Spleißen auftreten, wie das Spleißosom fehlerhafte Vorgänge erkennt und in der Folge abbricht, wodurch der fehlerhafte Komplex aussortiert wird. Anhand der detaillierten Strukturen war es zudem möglich, die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen zu modellieren. Die an diesem Prozess der zellulären Qualitätskontrolle beteiligen Proteine sind in eukaryotischen Organismen von der Spalthefe bis hin zum Menschen konserviert. Daher gehen die Wissenschaftler davon aus, dass auch die Mechanismen zur Erkennung und Aussortierung fehlerhafter Spleißosomen im Laufe der Evolution weitgehend unverändert erhalten geblieben sind.

Die Forschungsarbeiten waren Teil der langjährigen Zusammenarbeit zwischen den Teams von Prof. Sinning und Prof. Dr. Tamas Fischer, einem Spezialisten für RNA-Qualitätskontrolle an der Australian National University in Canberra. Beteiligt war auch die Forschungsgruppe von Prof. Dr. Henning Urlaub am Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Naturwissenschaften in Göttingen. Gefördert wurden die Arbeiten von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Australian Research Council. Die Ergebnisse sind in der Fachzeitschrift „Nature Structural & Molecular Biology" veröffentlicht.

Publikation:
K. Soni, A. Horvath, O. Dybkov, M. Schwan, S. Trakansuebkul, D. Flemming, K. Wild, H. Urlaub, T. Fischer & I. Sinning: Structures of aberrant spliceosome intermediates on their way to disassembly. Nature Structural & Molecular Biology (20 January 2025),

07.02.2025
Quelle: Universität Heidelberg

Weitere Informationen

- Universität Heidelberg