



Wie die Gen-Kopiermaschine startet

Sie ist eine der komplexesten Maschinen in lebenden Zellen – die RNA-Polymerase II (Pol II). Als molekulare „Kopiermaschine“ erledigt sie den ersten Schritt auf dem Weg vom Gen zum Protein: Sie erstellt eine Abschrift der auf der DNA gespeicherten genetischen Bauanleitung, die Boten-RNA. Diesen Kopiervorgang nennt man Transkription. Wissenschaftler am MPI-BPC haben jetzt einen Meilenstein bei der Erforschung der Transkription erreicht. Sie konnten die dreidimensionale Struktur der Pol II zusammen mit allen weiteren wichtigen Faktoren des Transkriptionsstarts – den sogenannten Prä-Initiationskomplex (PIC) – in atomarem Detail aufklären. Die Erkenntnisse der Forscher bieten neue Einblicke, wie der Kopiervorgang startet und wie die Zelle die DNA-Doppelhelix für die Genabschrift öffnet.

Die atomare Struktur des PIC. Die RNA-Polymerase II ist oben rechts in grau, der Transkriptionsfaktor TFIIF links in rosa zu sehen. (Abbildung: Sandra Schilbach und Patrick Cramer / MPI-BPC)

Lebende Zellen sind ständig in Aktion: Sie verwerten Nährstoffe, produzieren Werkzeuge, kommunizieren, wachsen, teilen oder bewegen sich. All diese Vorgänge muss die Zelle koordinieren und auf die Umgebung abstimmen. Damit das gelingt, unterliegen zentrale zelluläre Prozesse genauer Kontrolle. Ein solch hoch regulierter Prozess ist die Transkription. Über sie kann die Zelle je nach Bedarf steuern, wann wieviel von welchem Protein hergestellt wird. Für diese Feinjustierung ist schon bei den Startvorbereitungen der Transkription eine große Zahl an Faktoren beteiligt. Ein jeder ist ein wichtiges Zahnrad in der Maschinerie und beeinflusst, wann die Polymerase mit der Abschrift eines Gens beginnen kann.

Wissenschaftler konnten in den vergangenen Jahren die räumlichen Strukturen der Pol II und vieler weiterer Proteine des Transkriptionsstarts ermitteln. Die Strukturen verraten, wie die Proteine funktionieren und miteinander arbeiten. Bislang fehlte allerdings der zusammenhängende Überblick: der dreidimensionale Aufbau des als PIC bezeichneten gesamten Komplexes aus Polymerase und den vielen weiteren Proteinen, die für den Transkriptionsstart entscheidend sind – eine für molekulare Maßstäbe gigantische Maschine.

Dem Forscherteam von Patrick Cramer, Leiter der Abteilung *Molekularbiologie* am MPI-BPC, ist dieser Durchbruch gelungen. Die Göttinger Wissenschaftler konnten erstmals die Struktur des gesamten, 46 Proteine umfassenden PIC in atomarer Schärfe bestimmen und entscheidende Einzelheiten beim Transkriptionsstart klären. Von dieser Gesamtstruktur erhalten die Forscher nun Antworten darauf, wie der Start des Kopiervorgangs im Detail abläuft.

Ihren Erfolg verdanken die Max-Planck-Forscher sowohl ihrem Durchhaltevermögen – das Projekt läuft bereits seit 15 Jahren – als auch den jüngsten Fortschritten in der Kryo-Elektronenmikroskopie. „Mit dieser Technik lassen sich heute sehr große zelluläre Strukturen in ihrem atomaren Aufbau sichtbar machen“, erklärt Cramer, „allerdings meist nur, wenn es gelingt, diese Strukturen im Reagenzglas nachzubauen.“ So konnten die Wissenschaftler die dreidimensionale Struktur eines wichtigen Bestandteils des PIC rekonstruieren, den Transkriptionsfaktor TFIIF. TFIIF besteht selbst aus zehn Proteinen und hatte sich bislang als besonders harte Nuss für Strukturbiologen erwiesen, da sich der Komplex nicht nachbauen ließ. „Nach jahrelangen Optimierungen ist es uns schließlich gelungen, TFIIF gen-

technisch herzustellen“, schildert Sandra Schilbach, Wissenschaftlerin im Team von Cramer und Erstautorin der jetzt in *Nature* erschienenen Arbeit.

Die Struktur von TFIIF beantwortet eine für die Forschung entscheidende Frage: Wie öffnet die Zelle die DNA, damit Pol II an die genetische Information herankommt? „Die Transkription lässt sich mit der Kopie aus einem Buch vergleichen“, erläutert Schilbach. „Ein Buch muss man zunächst aufschlagen, um eine Seite kopieren zu können. So ist es auch bei den Genen.“ Allerdings liegen die Gene auf der DNA nicht gestapelt vor wie die Seiten eines Buches. Stattdessen sind die beiden DNA-Stränge zu einer Doppelhelix gewunden. Man habe lange gerätselt, wie die DNA-Doppelhelix geöffnet werde, damit die Polymerase einen DNA-Strang kopieren kann, so Cramer. „Dank der neuen Struktur haben wir endlich eine genauere Vorstellung davon. Ein Motor-Protein in TFIIF nutzt Energie, um eine Spannung in der DNA zu erzeugen. Diese Spannung führt dazu, dass sich die eigentlich sehr stabile Doppelhelix öffnet.“

Für Cramer war die Aufklärung der PIC-Struktur immer das Ziel, seit es ihm im Jahr 2000 als jungem Wissenschaftler an der US-amerikanischen *Stanford University* gelungen

war, die erste räumliche Struktur der Pol II zu ermitteln. „Das war damals ein großer Erfolg: Wir konnten erstmals detailliert verstehen, wie diese Nanomaschine arbeitet. Doch das erklärte noch nicht, wie die Zelle die Transkription steuert.“

Die neue Struktur beantwortet nun viele der seither offenen Fragen. „Allerdings gibt es insbesondere bei der Regulation des Starts weiter ungeklärte Details“, so Cramer. Die möchte er sich jetzt mit seinen Mitarbeitern vornehmen. Die Wissenschaftler wollen in den nächsten Jahren unter anderem aufklären, wie die Transkription durch Wachstumssignale reguliert wird. (fk/cr)

Originalveröffentlichung

Schilbach S, Hantsche M, Tegunov D, Dienemann C, Wigge C, Urlaub H, Cramer P: Structures of transcription pre-initiation complex with TFIIF and Mediator. *Nature*, doi: 10.1038/nature24282 (2017).