

## Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie Göttingen

Pressemitteilung

6. November 2008



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

### Ein Protein im Herzen einer RNA-Maschine

---

Um aus dem Erbgut einer Zelle Proteine zu erzeugen, muss eine molekulare Nanomaschine – das sogenannte Spleißosom – bestimmte Abschnitte der dafür benötigten Matrize ausschneiden und die verbleibenden Teile neu miteinander verknüpfen. Ein Spleißosom setzt sich aus über 150 Proteinen und fünf Ribonukleinsäure-Molekülen zusammen. Bisher nahm man an, dass die RNA-Bestandteile allein das funktionale Zentrum des Spleißosoms bilden. Ergebnisse von Forschern am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie zeigen jetzt, dass unerwartet auch ein Protein aktiv am Zurechtschneiden der Matrizen beteiligt sein könnte. (*EMBO J.* 5. November 2008).

---

Die Baupläne aller Proteine sind im Erbgut (DNA) lebender Zellen verschlüsselt. Bevor die Baupläne als Vorlagen für die Proteinherstellung dienen können, müssen sie erst in eine andere „molekulare Sprache“, die der Ribonukleinsäuren (RNA), umgeschrieben werden. Die direkte Abschrift der DNA, die als Boten-RNA bezeichnet wird, enthält zunächst noch bestimmte Abschnitte, die keine direkten Anweisungen für die Proteinherstellung beisteuern. Erst wenn diese quasi „leeren Seiten“ entfernt sind, können die Bauanleitungen richtig interpretiert werden. Dazu werden die nicht benötigten Abschnitte präzise herausgeschnitten und die verbleibenden Teilstücke wieder miteinander verknüpft. Wissenschaftler bezeichnen diesen hochkomplizierten Prozess als Spleißen. Dabei spielen komplexe molekulare Maschinen in der Zelle – die Spleißosomen – eine entscheidende Rolle.

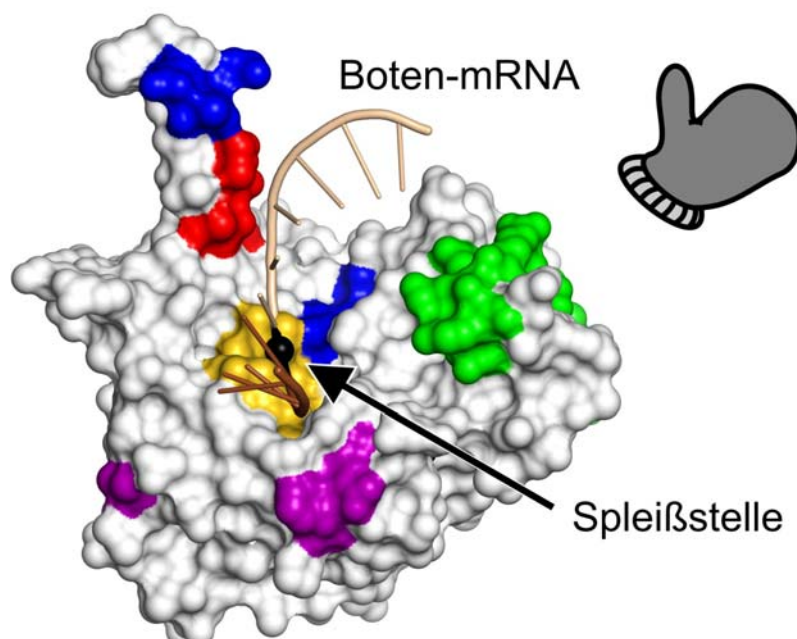
#### ***Nicht nur Stütze und Regulator, sondern aktiver Mitspieler***

Für jede Runde von Schneiden und Verknüpfen werden die Proteine und Ribonukleinsäuren auf der Boten-RNA neu zu einem funktionsfähigen Spleißosom zusammengefügt. Wie sich Proteine und Ribonukleinsäuren dann ihre komplexe Aufgabe beim Spleißen teilen, diese Frage galt unter Wissenschaftlern praktisch als gelöst. Nach gängiger Ansicht bildeten Ribonukleinsäuren das katalytisch aktive Herzstück der Maschine, Proteine stabilisierten und regulierten den Prozess. Dass Proteine beim Spleißen weit mehr leisten und möglicherweise sogar katalytisch aktiv sind, konnten jetzt Wissenschaftler vom Göttinger Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie zeigen. Ihnen gelang es, die Teilstruktur eines zentralen Proteins im Spleißosom, des Prp8-Proteins, zu bestimmen. Sie erhielten so überraschende Einblicke in seine Funktion.

„Völlig unerwartet für uns war, dass dieser Teil von Prp8 in seiner Struktur einem Protein namens RNase H sehr ähnelt“, sagt Markus Wahl, Strukturbiologe am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie. Den überraschenden Befund der Max-Planck-Forscher bestätigen auch die Ergebnisse zweier Wissenschaftlerteams um Andrew MacMillan, Kanada, und Rui Zhao, USA. RNase H zerschneidet RNA in kleine Schnipsel und erfüllt unter anderem bei der Vervielfältigung des Erbguts eine wichtige Funktion. Eine Reihe weiterer Proteine mit anderen Aufgaben besitzen ebenfalls RNase H-Module. Alle diese Proteine schneiden Nukleinsäuren, zum Teil verbinden sie diese auch wieder neu miteinander. „Die chemischen Reaktionen beim Zerschneiden der Ribonukleinsäuren sind ganz ähnlich wie beim Spleißen“, erklärt Wahl.

### **Alte Frage neu aufgeworfen**

Bereits frühere biochemische und genetische Studien legen eine enge Verbindung von Prp8 mit dem „Herzstück“ – den aktiven Zentren des Spleißosoms – nahe. „Diese Befunde, zusammen mit der RNase H-ähnlichen Struktur, deuten für uns stark darauf hin, dass Prp8 während des Spleißens nicht nur stabilisierende und regulatorische Aufgaben übernimmt. Es scheint auch aktiv am Schneiden von Nukleinsäuren beteiligt zu sein“, sagt Reinhard Lührmann, Leiter der Abteilung „Zelluläre Biochemie“ vom Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie. Es wäre damit das erste bekannte Protein in der komplexen Spleiß-Maschinerie, das ein aktiver Bestandteil der katalytischen Zentren ist. Die Ergebnisse der Max-Planck-Forscher werfen so die Frage neu auf, ob und wie Proteine aktiv am Prozess des Spleißens beteiligt sind.



## **RNase H Modul des Prp8 Proteins**

Die Struktur des Prp8 RNase H-Moduls (grau) ähnelt einem linken Handschuh. Funktionale Elemente sind farbig markiert. Durch seine besondere Form könnte das Protein die Boten-RNA greifen und für den Schnitt an der Spleißstelle (Pfeil) vorbereiten. (Bild: Wahl / MPIbpc)

### ***Fehler beim Spleißen als Ursache von Krankheiten***

Durch unterschiedliche Verknüpfung und geschicktes Überspringen bestimmter Teilabschnitte der Bauanleitung ermöglicht das Spleißen, aus einem begrenzten Vorrat an DNA eine riesige Anzahl unterschiedlicher Proteine herzustellen. Diese Proteinvielfalt ist für die komplexen Aufgaben der Zellen unentbehrlich. Fehler im Spleißen der Boten-RNA führen zu einer Reihe von Krankheiten, darunter vielen bösartigen Tumoren und neurodegenerativen Erkrankungen. Die Funktion und Dynamik des Spleißprozesses im molekularen Detail zu kennen, könnte so zukünftig dazu beitragen, Therapien weiterzuentwickeln und neue Therapieansätze zu ermöglichen.

[cr]

#### Originalveröffentlichung:

***Vladimir Pena, Alexey Rozov, Patrizia Fabrizio, Reinhard Lührmann, and Markus C. Wahl.*** Structure and function of an RNase H domain at the heart of the spliceosome. *EMBO J.* **27**: 2929-2940 (2008).

#### Ansprechpartner:

Prof. Dr. Reinhard Lührmann  
MPI für biophysikalische Chemie, Göttingen  
Tel.: +49 551 201 -1407  
E-Mail: reinhard.luehrmann@mpi-bpc.mpg.de

Prof. Dr. Markus Wahl  
Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen und  
Universitätsmedizin, Georg-August-Universität Göttingen  
Tel.: +49 551 201 -1046  
E-Mail: mwahl@gwdg.de

Dr. Carmen Rotte, Presse- und Öffentlichkeitsarbeit  
MPI für biophysikalische Chemie, Göttingen  
Tel.: +49 551 201 -1304  
E-Mail: crotte@gwdg.de

#### Hinweise für Redaktionen:

Sie finden Text und Bild in elektronischer Form unter [www.mpibpc.mpg.de/groups/pr/PR/2008/08\\_23](http://www.mpibpc.mpg.de/groups/pr/PR/2008/08_23). Beides darf im Rahmen der Berichterstattung mit dem angegebenen Quellennachweis verwendet werden.