

Genexpression in Nervenzellen: Bayreuther Forscher*innen entdecken Mechanismus zur gezielten Stimulation

Gene sind die Träger unserer Erbinformation. Sie werden in unseren Zellen abgelesen und zur Herstellung von Ribonukleinsäuren (RNAs) genutzt. Bei diesem Vorgang, der Transkription, hat das Enzym RNA-Polymerase II einen entscheidenden Einfluss darauf, zu welchem Zeitpunkt welche Gene abgelesen werden und mit welcher Intensität dies geschieht. Forscher*innen der Universität Bayreuth zeigen jetzt in „Nature Communications“, wie RNA-Polymerase II in Nervenzellen aktiviert wird und wie dadurch die Genexpression, die gezielte Anwendung von Erbinformationen, angeregt wird. Die Entdeckung enthält wertvolle Anknüpfungspunkte für die biomedizinische Forschung.

Die neuen Forschungsergebnisse sind in einer engen Zusammenarbeit des Bayreuther Forschungsteams um Prof. Dr. Claus-D. Kuhn mit Partneruniversitäten in Südkorea und der Schweiz entstanden. Eine Schlüsselfunktion für den gemeinsam entdeckten Mechanismus zur Aktivierung von RNA-Polymerase II – kurz: Pol II – haben Enhancer-RNAs. Diese Moleküle sind nichtkodierend, das heißt sie werden nicht als Baupläne zur Proteinherstellung verwendet. Wie die Forscher*innen herausgefunden haben, schalten Enhancer-RNAs die Aktivität von Pol II an. Dies geschieht dadurch, dass sie einen großen, an Pol II gebundenen Molekülkomplex von Pol II ablösen, der als NELF (Negative Elongation Factor) bezeichnet wird: NELF hält Pol II normalerweise umklammert und blockiert dessen Aktivität.

Enhancer-RNAs können allerdings nur unter einer Bedingung als „Befreier“ von Pol II agieren: Sie müssen eine bestimmte Mindestlänge besitzen und eine charakteristische molekulare Zusammensetzung aufweisen. Dann kommt es, wie die Bayreuther Forscher*innen herausgefunden haben, zwischen den langen Enhancer-RNAs und dem Molekülkomplex NELF zu multivalenten Wechselwirkungen. Dies bedeutet, dass Enhancer-RNAs gleichzeitig an eine Reihe verschiedener Bindungsstellen andocken, die sich auf mehrere Untereinheiten von NELF verteilen. Nur dadurch sind sie in der Lage, NELF von Pol II abzulösen. Auf diese Weise sorgen Enhancer-RNAs dafür, dass Pol II wieder aktiv wird und den Prozess der Transkription nach der NELF-induzierten Pause wieder aufnimmt. „Es ist uns erstmals gelungen, einen direkten mechanischen Zusammenhang zwischen Enhancer-RNAs und den von Pol II kontrollierten Transkriptionsprozessen aufzuzeigen, die einen zentralen Bestandteil der Genexpression darstellen“, sagt Prof. Dr. Claus-D. Kuhn, Heisenberg-Professor für RNA-Biochemie an der Universität Bayreuth.

Die Bayreuther Forscher*innen und ihre Kooperationspartner haben ihre neuen Erkenntnisse durch Untersuchungen an Nervenzellen von Mäusen gewonnen. Sobald diese Nervenzellen durch elektrische Reize stimuliert worden sind, entstehen darin kurzfristig große Mengen an Enhancer-RNAs. Diese nichtkodierenden RNAs aktivieren dann Gene, die für das Nervenwachstum und die bessere Verschaltung der Nervenzellen wichtig sind. Sie tun dies, indem sie den NELF-Komplex von Pol II ablösen. „Es ist unseres Wissens das erste Mal, dass ein direkter, mechanistischer Zusammenhang zwischen Nervenaktivität, Enhancer-Transkription und Genaktivierung gezeigt werden konnte“, sagt die Bayreuther Biochemikerin Dr. Vladyslava Gorbovytska, Erstautorin der Studie. „Die gewonnenen Erkenntnisse könnten es in Zukunft ermöglichen, gezielt Gehirnaktivität zu steuern. Dies wäre nicht zuletzt für die Behandlung vieler neurodegenerativer Krankheiten ein Segen.“

Die in „Nature Communications“ veröffentlichte Arbeit erweitert zudem den bisherigen Kenntnisstand hinsichtlich der Rolle von Enhancern. Enhancer sind Bestandteile der DNA. Schon lange ist bekannt, dass sie unentbehrlich sind, um den Prozess der Transkription in Gang zu setzen: Denn sie haben die Funktion, bestimmte Proteine – die sogenannten Transkriptionsfaktoren – zu binden. Die Bayreuther Forschungsarbeiten zeigen jetzt, dass sie die Genexpression noch auf eine zweite, viel schnellere und effizientere Weise beeinflussen: Enhancer werden von Pol II abgelesen, so dass große Mengen von Enhancer-RNAs entstehen. Insofern verdanken diese nichtkodierenden RNAs ihre Existenz genau demjenigen Enzym, das sie später freisetzen und aktivieren.

Forschungsförderung:

Die Forschungsarbeiten an der Universität Bayreuth wurden gefördert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), der Oberfrankenstiftung und vom Elitenetzwerk Bayern (ENB).

Originalpublikation:

Vladyslava Gorbovytska et al.: Enhancer RNAs stimulate Pol II pause release by harnessing multivalent interactions to NELF. Nature Communications (2022), DOI: 10.1038/s41467-022-29934-w // <https://www.nature.com/articles/s41467-022-29934-w>