

## Genschalter "live" bei der Arbeit beobachtet

### Transkriptionsfaktor SRF mit Spezialmikroskop untersucht

**Ein Lichtschalter hat zwei Zustände, er ist entweder an oder aus. Bei einem Genschalter ist die Sache etwas komplizierter. Wie komplex und dynamisch das Zusammenspiel zwischen DNA und Genregulatoren ist, haben Ulmer Forscherinnen und Forscher am Beispiel des Transkriptionsfaktors SRF untersucht, und zwar „live“ auf Einzelzellebene. Das Ergebnis: eine wesentliche Rolle bei der Steuerung der genetischen Aktivität spielen Bindungsstelle und Bindungsdauer, über die der untersuchte Transkriptionsfaktor mit der DNA interagiert. Veröffentlicht wurde die Studie in der angesehenen Fachzeitschrift [PNAS](#).**

Transkriptionsfaktoren sind Genregulatoren, die mit der sogenannten Transkription einen biologischen Grundprozess in Gang bringen. Dabei wird der genetische Code der DNA ausgelesen und als Vorversion eines Bauplanes für die spätere Synthese von Biomolekülen bereitgestellt. Die Genregulatoren steuern also die genetische Aktivität. „Für unsere Untersuchungen haben wir uns den Transkriptionsfaktor SRF ausgesucht, der unter anderem eine Schlüsselrolle bei der Embryonalentwicklung spielt und auch im ausgewachsenen Organismus, vor allem im Gehirn, eine Vielzahl von Genen reguliert“, erklärt Professor Bernd Knöll vom [Institut für Physiologische Chemie](#) der Universität Ulm.

„Bisher war bereits bekannt, dass SRF in seiner aktivierten Form bis zu 1000 Gene in einer Zelle anschaltet. Stimuliert wird er dazu von bestimmten Wirkstoffen, beispielsweise durch Wachstumsfaktoren“, erläutert Lisa Hipp, Doktorandin am Institut für Physiologische Chemie und Erstautorin der Studie. Die Ulmer Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler konnten nun erstmals zeigen, dass die Genaktivierung vom Bindungsverhalten einzelner SRF-Moleküle abhängt, das sich nach der Zellstimulation massiv verändert: die Genregulatoren binden dann länger an die DNA, und die Anzahl der längergebundenen SRF-Moleküle nimmt ebenfalls zu. Entscheidend dabei sind nicht nur die Bindungsstellen, also die DNA-Abschnitte, an denen der untersuchte Genregulator andockt, sondern auch die Aktivität von SRF-Partnerproteinen (wie dem Kofaktor MRTF) beeinflusst das Bindungsverhalten des Transkriptionsfaktors SRF.

### Die Lichtblattmikroskopie erlaubt die Einzelmolekülbeobachtung in der lebenden Zelle

Um diese Prozesse auf Einzelzellebene sichtbar zu machen, haben die Forscher auf eine besondere Mikroskopietechnik zurückgegriffen, die Untersuchungen in lebenden Zellen mit molekularer Auflösung erlaubt: die sogenannte Lichtblattmikroskopie. Unterstützt wurden sie dabei von den Ulmer Biophysikprofessoren Christof Gebhardt und Jens Michaelis aus dem [Institut für Biophysik](#), die dieses besondere fluoreszenzmikroskopische Bildgebungsverfahren weiterentwickelt haben. Bei diesem „Single Molecule Tracking“-Verfahren können speziell markierte Biomoleküle und deren Bewegungen in lebenden Zellen sichtbar gemacht werden. Um die Bindungsaktivitäten über die Zeit zu verfolgen, wurden die SRF-Moleküle mit einem photostabilen fluoreszierenden Biofarbstoff markiert. Die hohe Sensitivität bei der Aufnahme kommt zustande, weil nur eine dünne Schicht der Probe beleuchtet wird. Außerdem ist das Verfahren so schonend, dass die Biomoleküle keinen Schaden nehmen.

### Transdisziplinäre Zusammenarbeit für die Erforschung hochkomplexer Prozesse

„Unsere gemeinsame Studie hat grundlegende Erkenntnisse zur Aktivität von Transkriptionsfaktoren und zur Genregulierung zutage gebracht. Diese helfen dabei, die komplexe und hochdynamische Interaktion zwischen Genschaltern und der DNA besser zu verstehen“, so das Ulmer Forscherteam. „Solche komplexen Prozesse lassen sich mittlerweile nur durch fachübergreifende und transdisziplinäre Zusammenarbeit entschlüsseln, bei der Forscherinnen und Forscher mit unterschiedlichen Expertisen zusammenarbeiten. In unserem Fall waren dies Zellbiologen und Biophysiker“, betonen die Autoren der Studie. Gefördert wurde das Projekt über die Internationale Graduierten Schule für Molekulare Medizin ([IGradU](#)) der Universität Ulm mit einem Promotionsstipendium.

### **Literaturhinweis:**

Single-molecule imaging of the transcription factor SRF reveals prolonged chromatin-binding kinetics upon cell stimulation. Hipp L, Beer J, Kuchler O, Reisser M, Sinske D, Michaelis J, Gebhardt JCM, Knöll B.; in: Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Jan 15;116(3):880-889.

[doi: 10.1073/pnas.1812734116](https://doi.org/10.1073/pnas.1812734116). Epub 2018 Dec 31.