

Nervenzellen „im Herzen alt“ – Schlüsselmoleküle bleiben ein Leben lang erhalten

Die meisten Nervenzellen im menschlichen Gehirn erneuern sich nicht. So auch manche ihrer Bestandteile, die so alt sein können wie der Organismus selbst. Martin Hetzer, Molekularbiologe und Präsident des Institute of Science and Technology Austria (ISTA), und Kolleg:innen haben nun bemerkenswert stabile Moleküle gefunden. Es handelt sich um RNA, die üblicherweise als kurzlebig gilt, jedoch in Nervenzellen von Mäusen über deren gesamte Lebensdauer hinweg fortbesteht. Die Ergebnisse wurden in der Fachzeitschrift Science veröffentlicht und helfen, die komplexe Alterung des Gehirns und damit verbundenen Krankheiten besser zu verstehen.

Nach zwei Jahrzehnten in den USA kehrte Martin Hetzer 2023 in sein Heimatland Österreich zurück, um das Amt des Präsidenten des Institute of Science and Technology Austria (ISTA) zu übernehmen. Ein Jahr nach seinem Amtsantritt ist der Molekularbiologe weiterhin im Bereich der Altersforschung aktiv.

Hetzer faszinieren vor allem die Rätsel rund um den Alterungsprozess in Organen wie dem Gehirn, dem Herzen und der Bauchspeicheldrüse. Die meisten Zellen dieser Organe werden während des gesamten Lebens eines Menschen nicht erneuert. Die Nervenzellen (Neuronen) im menschlichen Gehirn beispielsweise können so alt sein wie der Organismus selbst und müssen ein Leben lang funktionieren. Das hat Konsequenzen für das Altern des Gehirns und birgt Risikofaktoren für Erkrankungen wie z.B. Alzheimer. Um solche krankhaften Veränderungen zu verstehen, ergründen Forscherteams die Funktionsweise und Selbsterhaltung der Nervenzellen im Laufe der Zeit. Daraus könnten sich potenzielle Möglichkeiten ergeben, der Alterung dieser spezifischen Zellen therapeutisch entgegenzuwirken.

Gemeinsam mit Tomohisa Toda von der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) und dem Max-Planck-Zentrum für Physik und Medizin in Erlangen und Kolleg:innen gibt Hetzer nun neue Einblicke in dieses noch wenig erforschte Gebiet. Zum ersten Mal bei Säugetieren zeigt die neue Studie, dass RNA – eine essenzielle Gruppe von Molekülen, wichtig für verschiedene biologische Prozesse innerhalb der Zelle – das ganze Leben hindurch bestehen bleiben kann. Die Wissenschaftler:innen identifizierten spezifische RNAs mit genom-schützenden Funktionen in den Nervenzellen von Mäusen, die zwei Jahre, also ein ganzes Mäuseleben lang, nicht abgebaut werden. Die Ergebnisse wurden im Fachjournal Science veröffentlicht und unterstreichen einmal mehr, wie wichtig langlebige Schlüsselmoleküle für die Aufrechterhaltung der Zellfunktionen sind.

Langlebigkeit von Schlüsselmolekülen

Das Innere der Zellen ist ein sehr dynamischer Ort. Einige Bestandteile werden ständig erneuert und aktualisiert, andere bleiben ihr ganzes Leben lang gleich. Man kann sich das wie eine Stadt vorstellen, in der sich die alten Gebäude mit neuen vermischen. Die DNA, die sich im Zellkern – der Altstadt – befindet, ist so alt wie der Organismus selbst. „Die DNA in unseren Nervenzellen ist identisch mit der DNA in den sich entwickelnden Nervenzellen im Mutterleib“, erklärt Hetzer.

Im Gegensatz zur DNA, die ständig repariert wird, zeichnet sich die RNA durch ihre Kurzlebigkeit

aus, insbesondere gilt das für die Messenger-RNA (mRNA), die Proteine anhand der DNA formt. Es gibt aber auch sogenannte nicht kodierende RNAs. Diese werden nicht in Proteine umgebaut, sondern haben bestimmte Aufgaben, die zur Gesamtorganisation und Funktion der Zelle beitragen. Ihre Lebensspanne war bis jetzt ein Rätsel.

RNAs, die ein Leben lang halten

Genau dieses Rätsel wollten Hetzer und Co. entschlüsseln. Die Forscher:innen markierten RNAs in den Gehirnen neugeborener Mäuse. „Für diese Markierung verwendeten wir RNA-Analoga, die strukturell den eigentlichen RNAs ähneln und mit kleinen chemischen Haken versehen sind. Diese Haken ermöglichen die Anbindung von fluoreszierenden Molekülen“, erklärt Hetzer. Dadurch konnten die Wissenschaftler:innen RNAs untersuchen und aussagekräftige mikroskopische Momentaufnahmen zu beliebigen Zeitpunkten im Leben der Mäuse einfangen.

„Erstaunlicherweise zeigten unsere ersten Bilder, dass langlebige RNAs in verschiedensten Zelltypen im Gehirn vorhanden sind“, erklärt Hetzer. „Die enge Zusammenarbeit mit Todas Labor während der Kartierung des Gehirns brachte Ordnung in dieses Durcheinander.“ Die Forschenden konnten sich anschließend ausschließlich auf die langlebigen RNAs in Nervenzellen konzentrieren. Sorgfältig quantifizieren sie ihre Konzentration während des gesamten Lebens einer Maus, untersuchten ihre Zusammensetzung und analysierten ihre Positionen.

Während Menschen eine durchschnittliche Lebenserwartung von etwa 70 Jahren haben, beträgt die typische Lebensspanne einer Maus 2,5 Jahre. Nach einem Jahr war die Konzentration der langlebigen RNAs im Vergleich zu Neugeborenen leicht reduziert. Nach zwei Jahren waren sie aber immer noch nachweisbar, was auf eine lebenslange Existenz dieser Moleküle hindeutet.

RNAs helfen das Genom zu schützen

Die Wissenschaftler:innen bewiesen die wichtige Rolle langlebiger RNA. Sie fanden heraus, dass langlebige RNA in Neuronen sich sowohl aus mRNAs und aus nicht-kodierenden RNAs zusammensetzen und sich in der Nähe des Heterochromatins ansammeln – eine dicht gepackte Region des Genoms, die typischerweise inaktive Gene beherbergt. Als nächstes untersuchten sie die Funktion der langlebigen RNAs.

Dazu reduziert man die zu untersuchenden Moleküle und beobachtet anschließend die Auswirkungen. „Wie ihr Name und unsere bisherigen Experimente vermuten ließen, sind diese langlebigen RNAs extrem stabil“, so Hetzer. Die Forschenden wendeten daher einen In-vitro-Ansatz (außerhalb eines lebenden Organismus) an, bei dem sie neuronale Vorläuferzellen – Stammzellen, die Nervenzellen hervorzubringen – verwendeten. In diesem Modellsystem war es ihnen möglich, die langlebigen RNAs zu reduzieren. Die verringerte Konzentration von langlebiger RNA führte zu Veränderungen des Heterochromatins und zu einer Instabilität des Genoms, was schließlich die Lebensfähigkeit der Zellen beeinträchtigte. So war die Rolle der langlebigen RNA für die Langlebigkeit von Nervenzellen gezeigt.

Zusammenfassend zeigt die neue Studie, dass langlebige RNAs zur dauerhaften Regulierung der Genomstabilität beitragen könnten. „Die Selbsterhaltung der Zellen im Alter erfordert eine erweiterte Lebensdauer von Schlüsselmolekülen wie den langlebigen RNAs, die wir nun entdeckt haben“, fügt Hetzer hinzu. Der genaue Mechanismus, wie sie das tun, ist jedoch noch unklar. „Höchstwahrscheinlich bilden langlebige RNAs zusammen mit noch nicht identifizierten Proteinen ein stabiles Gerüst, welches mit dem Heterochromatin interagiert.“ Diese fehlenden Zusammenhänge sowie die genauen biologischen Eigenschaften dieser langlebigen RNAs gilt es in zukünftigen Forschungsprojekten in Hetzers Labor zu klären.

Projektförderung:

Martin Hetzer wurde durch Mittel der NIH und der Nomis Foundation unterstützt. Tomohisa Toda wurde durch die Boehringer Ingelheim Stiftung, den Europäischen Forschungsrat (ERC-2018-STG, 804468 EAGER; ERC-2023-COG, 101125034 NEUTIME), das DZNE und die Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG, TO1347/4-1) unterstützt.

Information zu Tierversuchen:

Um grundlegende Prozesse etwa in den Bereichen Neurowissenschaften, Immunologie oder Genetik besser verstehen zu können, ist der Einsatz von Tieren in der Forschung unerlässlich. Keine anderen Methoden, wie zum Beispiel in-silico-Modelle, können als Alternative dienen. Die Tiere werden gemäß der strengen geltenden gesetzlichen Richtlinien der jeweiligen Länder, in denen die Forschung durchgeführt wurde (USA, Deutschland) aufgezogen, gehalten und behandelt.

Originalpublikation:

S. Zocher, A. McCloskey, A. Karasinsky, R. Schulte, U. Friedrich, M. Lesche, N. Rund, F. H. Gage, M. W. Hetzer, T. Toda. 2024. Life-long persistence of nuclear RNAs in the mouse brain. Science. DOI: [10.1126/science.adf3481](https://doi.org/10.1126/science.adf3481)

Weitere Informationen:

<https://ista.ac.at/de/news/neuer-praesident-martin-hetzer/> Martin Hetzer neuer Präsident des ISTA (Artikel von 2023)

<https://ista.ac.at/de/forschung/hetzer-gruppe/> Hetzer Forschungsgruppe am ISTA