

Neue Einblicke in Gen-Abschrift

Molekularmediziner/innen der ÖAW untersuchten Aufgabe und Funktionsweise einer zellulären Maschine, die eine Schlüsselrolle beim Abschreiben von Genen hat. Ihre Ergebnisse veröffentlichten sie im Fachjournal „Nature Genetics“.

Eine Studie des CeMM Forschungszentrums für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW) wirft ein neues Licht auf die Aufgabe und Funktionsweise eines Schlüsselregulators der Gentranskription, des sogenannten Mediator Komplexes. Anders als bisher angenommen, steuert diese zelluläre Maschine das Abschreiben aller proteinkodierender Gene nicht im gleichen Ausmaß. Vielmehr konnte das Forscher/innenteam zeigen, dass der Komplex besonders die Transkription einer Handvoll Gene regelt, die unsere Zelltypen festlegen. Die Studie, die in Zusammenarbeit mit Patrick Cramers Labor am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen durchgeführt wurde, ist nun im Fachjournal „Nature Genetics“ erschienen.

Die Grundlagen der Genkontrolle und deren Veränderungen bei Krebserkrankungen besser zu begreifen, ist eine der Zielsetzungen eines Forscher/innenteams am CeMM rund um Studienleiter Georg Winter. Um die damit in Verbindung stehende Funktionsweise sogenannter Genschalter und ihrer biochemischen Abläufe zu erfassen, kombiniert das Team gezielten Proteinabbau mit Messungen der Genaktivität bei hoher zeitlicher Auflösung. In Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie und weiteren internationalen Partnern konnten die Wissenschaftler/innen am CeMM durch solch gezielten Proteinabbau erstmals zeigen, welche regulatorische Aufgabe dem Genschalter Mediator im Menschen zukommt. Aufgrund der Komplexität des Mediators und den damit verbundenen experimentellen Herausforderungen, wusste man bisher wenig über seine genaue Funktionsweise im Menschen.

Funktionsweise eines Genschalters

Vor rund 30 Jahren hat die Wissenschaft erstmals erkannt, dass der Mediatorkomplex als Brücke zwischen DNA-gebundenen Proteinen, den sogenannten Transkriptionsfaktoren, und der zellulären Genkopiermaschine RNA Polymerase II (Pol II) fungiert. Um die genaue Rolle des Mediator Komplexes und die konkreten Abläufe in diesem Prozess zu erforschen, benötigt die Wissenschaft Methoden, die es ermöglichen, den Regulator rasch zu blockieren und danach die Auswirkungen der Blockade auf die Pol II Aktivität innerhalb weniger Minuten zu messen. Mithilfe des gezielten Proteinabbaus ist es dem Team von Georg Winter nun gelungen, einzelne Komponenten des Mediator Komplexes rasch und gezielt auszuschalten und in der Folge zu beobachten, inwieweit die Kopiervorgänge aller Gene dadurch beeinträchtigt werden. Im Gegensatz zur bestehenden Annahme, dass der Mediator Komplex für die Transkription aller Gene erforderlich ist, legt die neue Studie nahe, dass der Genschalter besonders die Expression eines kleinen Satzes von Genen vorantreibt, die eng miteinander verbundene Regelkreise bilden, um zelltypspezifische Funktionen zu steuern.

Durch Einfärben und Sichtbarmachen von Pol II Enzymen in Zellen konnte das Team zeigen, dass der Mediator Komplex die Transkriptionsmaschinerie in große Cluster organisiert, die sich laut jüngster Forschungsergebnisse um regulatorische DNA-Sequenzen, sogenannte Super-Enhancer bilden. Diese Super-Enhancer stimulieren die Expression zelltypspezifischer Gene, indem sie ihre oft weit entfernten Zielgene physisch berühren. Die großen Pol II Cluster verschwanden sehr rasch

nach dem gezielten Abbau von Mediator, allerdings scheinen die Super-Enhancer ihre Zielgene immer noch zu berühren. Dies weist darauf hin, dass diese Kontakte auch ohne den Mediator Komplex aufrechterhalten werden können. Allerdings konnte das Forscher/innenteam beobachten, dass sich die Dynamik des Transkriptionsprozesses bei Genen mit Super-Enhancer-Antrieb nach dem Verlust des Mediator Komplexes dramatisch verändert. Die Daten legen nahe, dass Mediator-Cluster Pol II-Enzyme gezielt in die Nähe dieser zelltypspezifischen Gene locken, um damit das Kopieren dieser Gene mit großer Effizienz voranzutreiben. Gleichzeitig schien die Mehrheit der übrigen Gene von einem akuten Mediatorverlust überraschend wenig betroffen zu sein, was die Wissenschaftler/innen vermuten ließ, dass diese einen unerwarteten kompensatorischen Schub erfahren hatten.

Zelluläre Pufferkapazität

Im nächsten Schritt konzentrierte sich das Forschungsteam deshalb auf diesen Kompensationsmechanismus und konnte zeigen, dass das sogenannte Promotor-nahe Pausieren von Pol II nach Verlust des Mediators verkürzt war. Dieses Pausieren bewirkt normalerweise, dass Pol II Enzyme unmittelbar nach dem Beginn des Kopierens eines Gens einige Minuten lang zurückgehalten werden. Das wartende Pol II Enzym blockiert dabei wie in einem Verkehrsstau das Durchkommen weiterer Pol II Enzyme und begrenzt somit die Anzahl der in einer bestimmten Zeitspanne abgeschriebenen RNA-Kopien. Nach dem Abbau des Mediators beobachteten die WissenschaftlerInnen eine deutliche Verkürzung der Pause, und dass der wichtigste Regulator der Pausendauer, die sogenannte Cyclin-abhängige Kinase 9 (CDK9), effizienter an DNA in Zellen gebunden war und seine Proteinziele aktiver mit einer Phosphatgruppe markiert hat. Durch eine chemische Blockierung der CDK9 Aktivität wurden die Transkriptionsdefekte des Mediatorverlustes weniger selektiv für Super-Enhancer Zielgene, was darauf hinweist, dass die von den WissenschaftlerInnen enthüllte CDK9-Aktivierung die Reaktion der Zellen auf einen akuten Mediator-Verlust beeinflusst. Diese unerwartete Entdeckung legt nahe, dass sich das Pausieren möglicherweise als zelluläre Pufferkapazität entwickelt hat, um schnell auf akute Probleme bei der Rekrutierung von Pol II reagieren zu können und diese teilweise zu kompensieren.

Die CeMM-Studie eröffnet neue Möglichkeiten, wie wir in Zukunft die Zusammensetzung von Mediator-gesteuerten Pol II Clustern sowie die kompensatorische Aktivierung von CDK9 als Reaktion auf Transkriptionsstress besser verstehen können. Darüber hinaus könnten die Ergebnisse neue Ansätze für die Bekämpfung von Krankheiten liefern, bei denen die Mediatorfunktion beeinträchtigt ist, wie auch Winter betont: „Wenn man weit in die Zukunft blickt, hat unsere Arbeit möglicherweise auch ein gewisses Potenzial für Mediator als Angriffsziel für therapeutische Wirkstoffe aufgezeigt. Nächste Schritte könnten darin bestehen, nun zielgerichtete Protein-abbauende Moleküle gegen diesen Komplex zu entwickeln.“

Publikation

„Selective Mediator dependence of cell-type-specifying transcription“, Martin G. Jaeger, Georg E. Winter et al, Nature Genetics, 2020
DOI: [10.1038/s41588-020-0635-0](https://doi.org/10.1038/s41588-020-0635-0)