

Ringförmige RNA im Hirn

Wie das ELAV-Protein die einzigartige RNA-Landschaft des Gehirns prägt

Forschende aus Freiburg identifizieren das Protein ELAV als zentralen Regulator der zirkulären RNA-Produktion im Nervensystem, entscheidend für Gehirnfunktionen.

Auf den Punkt gebracht

- **Stabile Ringe:** Zirkuläre RNAs (circRNAs) sind extrem stabile Moleküle, die für Gehirnfunktionen von entscheidender Bedeutung sind. Ihre außergewöhnlich hohe Konzentration in Neuronen gab der Wissenschaft lange Rätsel auf.
- **ELAV als Regulator:** Das Protein ELAV ist nun als zentralen „Hauptschalter“ identifiziert worden, der die massive Produktion der circRNAs im Nervensystem steuert.
- **Ringförmige RNA wichtig für Hirnfunktion:** Diese Entdeckung in der Fruchtfliege eröffnet neue Wege zum Verständnis der komplexen Genregulation im Gehirn und könnte zukünftig neue Strategien bei der Erforschung neurologischer Erkrankungen beim Menschen ermöglichen.

Tief in unseren Nervenzellen ist ein Molekül am Werk, das keinen Anfang und kein Ende hat. Anstelle einer linearen Basenpaarkette, wie sie für die meisten RNA-Stränge typisch ist, bildet es stattdessen eine geschlossene, ringförmige Struktur. Bekannt als zirkuläre RNAs (circRNAs), sind diese Moleküle entscheidend für Entwicklung, für das Denken und synaptische Funktionen, doch ihre hohe Verbreitung in Neuronen war lange Zeit ein Rätsel für die Wissenschaft. Wie produziert das Gehirn so viele von ihnen?

Nun haben Max-Planck-Forscherinnen und -Forscher aus Freiburg einen entscheidenden Mechanismus entdeckt, der die bemerkenswerte Häufigkeit von circRNAs im Nervensystem erklärt. Die Studie zeigt, dass das Protein ELAV als globaler Hauptschalter für die Produktion dieser Moleküle fungiert.

CircRNAs kommen in allen Lebensformen vor. Sie werden in bestimmten Mustern während verschiedener Entwicklungsstadien und in verschiedenen Zellen gebildet – besonders häufig in Zellen des Nervensystems. Auch wenn ihre Funktionen noch nicht so gut erforscht sind wie die normaler, linearer RNAs, weiß man bereits, dass circRNAs eine wichtige Rolle bei der Gehirnentwicklung, beim Denken und sogar bei Erkrankungen wie Neurodegeneration und Suchtverhalten spielen.

Ein stabiler Ring mit großer Wirkung

Die Ringstruktur von circRNAs ist für ihre Funktionen von entscheidender Bedeutung, da sie den Molekülen extreme Stabilität verleiht. Im Gegensatz zu linearen RNA-Molekülen haben circRNAs keine offenen Enden, an denen abbauende Enzyme ansetzen könnten. Diese Langlebigkeit macht sie besonders geeignet für dauerhafte, regulatorische Aufgaben, insbesondere in Zellen, die sich nicht teilen, wie beispielsweise Neuronen.

„Sie können die Genaktivität steuern, als Schwämme für andere Moleküle fungieren oder sogar

Proteine produzieren. In unserem Labor sind wir von diesem RNA-Typ fasziniert und möchten verstehen, wie sie reguliert werden“, sagt Mengjin Shi, einer der ErstautorInnen der Studie.

In Versuchen an Drosophila-Embryonen identifizierte das Forschungsteam um Gruppenleiterin Valérie Hilgers das bekannte RNA-bindende Protein ELAV als Schlüsselfaktor. In sich entwickelnden Nervenzellen fungiert ELAV als zentraler Vermittler, der die weitreichende Bildung von circRNAs antreibt.

ELAV-Protein als Hauptschalter

„Entfernten wir das ELAV-Protein aus den Embryonen der Fruchtfliegen, sank die Produktion neuronaler circRNAs um über 75%. Umgekehrt löste die Einführung von ELAV in Zellen, die normalerweise kaum circRNAs produzieren, zu vermehrter Entstehung dieses Moleküls in diesen Zellen. Das bestätigt die Rolle von ELAV als starken Regulator der circRNA-Expression“, fasst Valérie Hilgers die Beobachtungen zusammen.

Die Studie liefert zudem einen klaren mechanistischen Einblick in die Funktionsweise des Proteins: ELAV bindet an prä-mRNA, den Vorläufer der reifen RNA. Durch diese Bindung verlangsamt ELAV den normalen Prozess des „linearen Spleißens“. Dies fördert alternativ das sogenannte Back-Spleißen – ein Vorgang, bei dem die Enden der zukünftigen circRNA zusammengeführt und so der geschlossene Ring gebildet wird.

„Unsere Entdeckung legt nahe, dass neuronale circRNAs nicht nur Nebenprodukte der Genexpression sind, sondern gezielt erzeugt werden, um wichtige Funktionen zu erfüllen. Sie verbessert unser Verständnis der molekularen Grundlagen der Funktionsweise des Gehirns, indem sie aufzeigt, wie eine bestimmte Art von Molekülen in Neuronen, nämlich circRNAs, reguliert wird. Und ELAV spielt dabei eindeutig eine zentrale Rolle“, sagt Valérie Hilgers.

Da Proteine, die ELAV ähneln, von Fliegen bis zum Menschen konserviert sind, deuten die Ergebnisse stark darauf hin, dass ein ähnlicher Mechanismus auch die circRNA-Produktion im menschlichen Gehirn steuert. Durch die Manipulation von ELAV oder ähnlichen Proteinen könnten die Forscherinnen und Forscher möglicherweise die circRNA-Spiegel beeinflussen und damit neue Strategien zur Untersuchung der Rolle dieser Moleküle für die Gesundheit des Gehirns und bei neurodegenerativen Erkrankungen entwickeln.

Originalveröffentlichung

Alfonso-Gonzalez C*, Shi M*, Gorey S, Holec S, Carrasco J, Rauer M, Tsagkris S, Mateos F, Hilgers V (2025):

ELAV mediates circular RNA biogenesis in neurons

Genes & Development 39, Online in advance

* *Co-first authors who contributed equally to this work*

[Source](#)

[DOI](#)