

Schlafende Hunde im Zellkern entlarvt

Speckles im Zellkern dienen als Zentren gesteigerter Genexpression während der Stressantwort

Im Zellkern werden Gene mittels Transkription zuerst in eine prä-mRNA umgeschrieben, welche anschließend durch Spleißen zur reifen mRNA verkürzt wird. In ruhenden Zellen ist das Spleißen sogenannter hoch reaktiver Gene (immediate early genes) wenig effizient. Wird die Zelle jedoch einem Stress ausgesetzt, erhöht sich neben der Transkription auch das Spleißen dieser Gene. Die neuen Befunde zeigen, dass sich Speckles im Zellkern während der Stressantwort zu Zentren einer gesteigerten Expression von Stress-induzierten immediate early genes umwandeln.

Biochemiker am Mannheim Institute for Innate Immunoscience (MI3) der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg konnten einer altbekannten Struktur im Zellkern, den sogenannten Speckles (Sprengel oder Flecken), eine neue Funktion zuordnen. Georg Stoecklin und sein Team konnten zeigen, dass Speckles sich im Rahmen einer zellulären Stressantwort umbilden und zu einem Ort der effizienten Expression einer Gruppe hoch reaktiver Gene werden.

Umbildung von Speckles

Speckles sind seit den frühen 1990er Jahren bekannt als Strukturen im Zellkern, in denen bestimmte Spleißfaktoren angereichert sind. Spleißfaktoren dienen dazu, die primäre Abschrift der DNA eines Gens, welche als prä-messenger (m)RNA bezeichnet wird, in die reife mRNA umzuwandeln. Beim Spleißvorgang werden lange Bereiche aus der prä-mRNA, sogenannte Introns, entfernt. Die nun deutlich kürzere, reife mRNA wird aus dem Zellkern ins Zytosol transportiert, wo sie als Vorlage für die Synthese von Eiweißen dient.

Von ruhenden Zellen war bekannt, dass Speckles dort eine Vielzahl von Spleißfaktoren enthalten, jedoch nicht die komplette Ausstattung, die für den vollständigen Spleißvorgang nötig wäre. Deshalb wurden Speckles bislang nur als Reservoir von Spleißfaktoren angesehen. Da auch keine DNA in ihnen nachgewiesen werden konnte, ging man davon aus, dass sowohl die Synthese von prä-mRNA (die Transkription) als auch der Spleißvorgang selbst außerhalb von Speckles im Plasma des Zellkerns stattfinden.

Durch einen Zufallsbefund bei mikroskopischen Untersuchungen entdeckte das Team um Georg Stoecklin, dass sich die Zusammensetzung von Speckles ändert, wenn Zellen einem Stress ausgesetzt werden. Bei der genaueren Untersuchung konnten die Forscher zeigen, dass während der Stressantwort viele zusätzliche Spleißfaktoren in Speckles rekrutiert werden, sodass ein vollständiger Spleißvorgang innerhalb von Speckles nun doch möglich erschien.

Aktivierung des Spleißvorgangs

In Zusammenarbeit mit Bioinformatikern am Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin in Berlin analysierte das Team daher die Spleißvorgänge aller exprimierten Gene in den untersuchten Zellen. Sie nutzten dazu ein modernes Hochdurchsatz-Sequenzierverfahren, bei welchem viele Millionen RNA-Bruchstücke gelesen werden können. Dabei fiel ihnen auf, dass der Spleißvorgang nach der Stressinduktion generell effizienter ablaufen schien. Insbesondere erkannten die

Forscher, dass eine kleine Gruppe von Genen, deren Expression im Zuge einer Stressantwort besonders schnell aktiviert wird (sogenannte immediate early genes), in ruhenden Zellen kaum gespleißt wird, der Spleißvorgang aber gerade bei diesen Genen nach Stressinduktion äußerst effizient abläuft.

Des Weiteren konnten das Team zeigen, dass der Spleißvorgang von der Aktivierung einer Stress-aktivierten Protein Kinase abhängig ist, eines Signalwegs in der Zelle also, welcher die Stressantwort steuert. War es Zufall, dass auch der Umbau der Speckles von der Aktivierung desselben Signalwegs abhing?

Speckles als Zentren der Expression hoch reaktiver Gene

Um diese Frage zu beantworten, nutzten die Forscher erneut ein mikroskopisches Verfahren, um den Ort der Transkription ausgewählter immediate early genes zu untersuchen. Dabei stellten sie fest, dass sich diese Gene in ruhenden Zellen im Zellkernplasma befinden, nach der Induktion von Stress jedoch in Speckles auftauchen. Bei Kontrollgenen, die während der Stressantwort nicht aktiviert werden, war eine solche Verschiebung nicht zu beobachten.

Diese Befunde deuten darauf hin, dass sich Speckles während der Stressantwort in Domänen umwandeln, die eine gesteigerte Transkription und ein effizientes Spleißen einer Gruppe hoch reaktiver Gene ermöglichen. So gesehen sind Speckles „schlafende Hunde“, die bei zellulärem Stress aufwachen und zu Zentren einer forcierten Expression Stress-induzierter Gene werden.

Mit ihren Erkenntnissen konnten die Mannheimer Biochemiker einer altbekannten Struktur im Zellkern eine neue Funktion zuweisen. Dabei eröffnen sich nun viele Fragen: Welche Faktoren bewirken den Umbau von Speckles zu Zentren aktiver Genexpression? Findet dieser Vorgang auch in anderen Situationen statt, etwa bei der Aktivierung von Zellen des Immunsystems? Ist diese Funktion von Speckles bei Krankheiten oder im Alter möglicherweise beeinträchtigt? Dies sind die Fragen, die das Team in den kommenden Jahren beantworten möchte.

Publikation

Stress-induced nuclear speckle reorganization is linked to activation of immediate early gene splicing

Hsu-Min Sung, Johanna Schott, Philipp Boss, Janina A Lehmann, Marius Hardt, Doris Lindner, Joris Messens, Ivan Bogeski, Uwe Ohler & Georg Stoecklin

The Journal of Cell Biology

DOI: [10.1083/jcb.202111151](https://doi.org/10.1083/jcb.202111151)