

Pressemitteilung

Ludwig-Maximilians-Universität München

Luise Dirscherl

08.07.2004

<http://idw-online.de/de/news83107>

Forschungsergebnisse
Biologie, Chemie, Ernährung / Gesundheit / Pflege, Medizin
überregional

Partnerwechsel wie am Fließband - Enzymdomäne verknüpft Prozesse im Zellkern

Die RNA-Polymerase II ist eines der größten Enzyme im Zellkern und von entscheidender Bedeutung für alle biochemischen Prozesse. Sie fertigt in höheren Organismen Abschriften von Gensequenzen an, die dann aus dem Zellkern in die Zellflüssigkeit transportiert werden, wo deren Umsetzung in Proteine erfolgt. C-terminale Domäne, kurz CTD, heißt eine wichtige Region der RNA-Polymerase, die den Vorgang des Ablesens der DNA, die Transkription, und der Weiterverarbeitung des dabei entstehenden Produkts verknüpft. Zahlreiche Proteine binden an diese Region und verändern sie chemisch. Wie eine derartige Interaktion aussieht, konnten Professor Patrick Cramer und sein Mitarbeiter Dr. Anton Meinhart vom Genzentrum der LMU jetzt in der aktuellen Ausgabe der Fachzeitschrift Nature zeigen. "Der wichtigste Punkt dabei ist, dass der rätselhafteste und interessanteste Teil der RNA-Polymerase etwas demystifiziert wird und wir einen möglichen Code erahnen, der der Kommunikation zwischen Proteinen im Zellkern zu Grunde liegt", meint Cramer.

Die größte der zwölf Untereinheiten der RNA-Polymerase II hat eine Endregion, deren Wichtigkeit schon lange bekannt ist: CTD, die C-terminale Domäne, ist vor allem lang und repetitiv. 26 Mal wiederholt sich in Hefe eine Reihe aus sieben bestimmten Aminosäuren, also Protein-Bausteinen. Bis zu 52 Wiederholungen dieser Sequenz wurden in Säugern gefunden. Wie bereits gezeigt wurde, erfüllt CTD wichtige Funktionen an der Schnittstelle zweier essentieller Prozesse: der Abschrift der DNA in eine erste Version der so genannten mRNA und deren weitere Verarbeitung. Ohne eine funktionierende C-terminale Domäne geht es nicht: Fehlt auch nur die Hälfte der Gesamtsequenz, kann die Hefezelle nicht überleben.

"Diese Domäne ist eine schwanzartige Fortsetzung der RNA-Polymerase, die als Andockstelle für viele andere Proteine dient und so die molekularen Ereignisse im Zellkern koppelt und integriert", berichtet Cramer. "Das funktioniert in etwa wie bei den Fließbändern in der Autoproduktion: Auch bei der RNA-Synthese geht alles Hand in Hand, und wenig oder nichts ist dem Zufall überlassen." Bei Fehlern in der Produktion von mRNAs kann es zu gravierenden Störungen kommen. Deshalb ist dieser für die Zelle so kritische Vorgang streng kontrolliert. Das bei der Transkription entstehende Produkt ist aber noch nicht die fertige mRNA. Zahlreiche Modifikationen an dem fadenförmigen Molekül sind dazu nötig.

Die C-terminale Domäne der RNA-Polymerase vermittelt die Verknüpfung von Transkription und Prozessierung der dabei entstehenden RNA. CTD liegt nahe der Stelle der RNA-Polymerase, wo die RNA austritt. All jene Proteine binden an die Region, die aus diesem Molekül eine fertige mRNA machen. Und zwar Schritt für Schritt: Zu Beginn der Transkription wird CTD chemisch modifiziert. Dadurch können Proteine binden, die am Anfang der RNA Veränderungen vornehmen. Im Verlauf der Transkription kommt es zu anderen Modifikationen der CTD, so dass weitere RNA-prozessierende Proteine binden können. Die Modifikationen der CTD werden erst rückgängig gemacht, wenn die betreffende DNA-Sequenz vollständig abgeschrieben ist, und die fertige mRNA vorliegt. Dann lösen sich alle Proteine von der CTD. Die RNA-Polymerase kann einen neuen Zyklus und eine neue Abschrift beginnen.

Zahlreiche RNA-prozessierende Proteine erkennen CTD mit Hilfe einer ihnen allen gemeinsamen Domäne. Diese Domäne ist bei verschiedenen Faktoren strukturell sehr ähnlich, wie Meinhart und Cramer zeigen konnten. Acht Helices schaffen eine zentrale Furche, an die ein Abschnitt der C-terminalen Domäne binden kann. Die an der CTD vorgenommenen Modifikationen verändern ihre dynamische Struktur so, dass nur die jeweils im zeitlichen Ablauf gewünschten Proteine binden können. "CTD ist also so etwas wie eine veränderbare Plattform für die Ansammlung vieler beteiligter Aktivitäten", berichtet Cramer. Ohne Modifikationen scheint CTD zu einer sehr kompakten Spirale zu schrumpfen, an die kein Protein mehr binden kann, die aber zu Beginn der Transkription in den RNA-Polymerase-Komplex integriert wird. (suwe)

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Patrick Cramer
Genzentrum, Department für Chemie und Biochemie
Te.: +49 89 -2180-76953
Fax: +49 89 -2180-76999
E-Mail: cramer@LMB.uni-muenchen.de
www.LMB.uni-muenchen.de/cramer

URL zur Pressemitteilung: <http://www.LMB.uni-muenchen.de/cramer>