



**BITTE BEACHTEN SIE DIE SPERRFRIST:
FREITAG, 09. OKTOBER 2009, 15 UHR!**

Luise Dirscherl (Leitung)

Telefon +49 (0)89 2180 - 2706
Telefax +49 (0)89 2180 - 3656
dirscherl@lmu.de

Infoservice:
+49 (0)89 2180 - 3423

Geschwister-Scholl-Platz 1
80539 München
presse@lmu.de
www.lmu.de

PRESSEINFORMATION

FORSCHUNG

Start von der Pole-Position

Wie die Abschrift eines Gens beginnt

München, 09. Oktober 2009 — Alle lebenden Zellen tragen die fadenförmige Erbsubstanz DNA, die aus Tausenden von Genen besteht. Seit Längerem ist bekannt, wie Gene kopiert werden und dabei Bauanleitungen für Proteine, die Funktionsträger der Zelle, entstehen. Unklar war aber, wie die winzige Kopiermaschine RNA-Polymerase II den Beginn eines Gens findet. Ein Team um Professor Patrick Cramer, Direktor des Genzentrums der LMU, zeigt nun in einer bahnbrechenden Arbeit, wie die Polymerase den Kopiervorgang am Beginn eines Gens mithilfe des sogenannten Faktors B startet. „Aus unserer Struktur-Funktions-Analyse ergibt sich der Ablauf der sehr komplizierten Transkriptions-Initiation“, berichtet der Biochemiker. „Die Regulation dieses Ablaufs bestimmt, wann welche Gene ausgeprägt werden.“ Aufbauend auf diesen Ergebnissen können nun die molekularen Schalter untersucht werden, die Gene gezielt aktivieren – und so Entwicklung und Erhalt eines Organismus steuern. (Nature online, 9. Oktober 2009)

„Die DNA ist nur ein Speichermedium und für sich genommen eher langweilig“, sagt Cramer. „Die Gene sind eigentlich stumm. Sie müssen zum Sprechen gebracht werden.“ Das ermöglicht ein Kopiervorgang, die Transkription durch RNA-Polymerase II, kurz Pol II. Dieser Enzymkomplex kopiert Gene und übersetzt sie in RNA, eine dem Erb molekül verwandte Nukleinsäure. Dabei entsteht der Botenstoff mRNA, der die genetische Information aus dem Zellkern trägt, sodass sie in das entsprechende Protein umgesetzt werden kann.

Wie Pol II ein Gen kopiert, ist seit Längerem bekannt. Unklar war aber, wie das Enzym den Beginn eines Gens findet und die Startstelle der Transkription festlegt. Dabei konnte bereits Mitte der 90er Jahre gezeigt werden, wie der Beginn von Genen in der Zelle markiert wird. Dazu bindet

Kommunikation und Presse

Telefon +49 (0)89 2180 - 2706
Telefax +49 (0)89 2180 - 3656
[dirtscherl@lmu.de](mailto:dirscherl@lmu.de)

Infoservice:
+49 (0)89 2180 - 3423

der Faktor TBP an die sogenannte „TATA-Box“, eine definierte Stelle in der DNA vor der Startstelle der Transkription. Der Transkriptions-Faktor B bringt nun die Polymerase an die Startstelle, indem er eine Brücke zwischen TBP und Polymerase baut.

„Wie diese Brücke aussieht und wie der Faktor B die Transkription am rechten Ort beginnen lässt, blieb unbekannt“, berichtet Cramer. „Wir konnten nun aber aufklären, wie die dreidimensionale molekulare Struktur der Polymerase im Komplex mit B aussieht.“ Methodische Grundlage der Studien ist die extrem aufwändige Röntgenstrukturanalyse. Dabei müssen große Mengen des gesuchten Moleküls oder Molekülkomplexes als Kristall gezüchtet werden. Dessen regelmäßige Gitterstruktur kann intensive Röntgenstrahlung in ein charakteristisches Muster beugen – was rechnergestützt die molekulare Struktur des Moleküls oder des Komplexes ableiten lässt. Diese Methode wurde auch bei den Arbeiten zur Aufklärung der Proteinfabriken eingesetzt, die diese Woche mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet wurden.

Cramer und seinen Mitarbeitern gelang es immer wieder, große und instabile Molekülkomplexe zu präparieren und durch Kristallisation erstmals einer Strukturanalyse zugänglich zu machen. Auch die dreidimensionale atomare Struktur der Pol II in verschiedenen Aktivitäts-Zuständen gehörte dazu. „Für die Transkription in lebenden Zellen sind neben der Pol II noch Dutzende weiterer Faktoren mit spezifischer Funktion nötig“, berichtet Cramer. „Sie binden meist nur kurz und schwach an das Enzym, was den Komplex instabil macht und eine Strukturuntersuchung meist vereitelt.“ Durch einen Trick gelang es dem Team aber in diesem Fall, den Komplex zusammenzuhalten und seine Struktur zu bestimmen.

Ausgehend von der dreidimensionalen Struktur der Polymerase im Komplex mit dem Brückenfaktor B konnten die Forscher modellieren, wie das Enzym an den Beginn eines Gens gebracht wird und wie es die Startstelle der Transkription findet. In einer sehr fruchtbaren Kollaboration mit der Arbeitsgruppe um Professor Michael Thomm an der Universität Regensburg konnten die Forscher dann zeigen, wie der Prozess abläuft. Ein Teil des Faktors B hilft bei der Öffnung der DNA-Doppelhelix, was die Startstelle zugänglich macht. Danach wird die geöffnete DNA durch den Polymerase-B-Komplex gescannt, um die Startstelle zu finden und die Transkription zu beginnen. Für das Scannen ist ein separater Teil des Faktors B nötig. Dieser liest auf der Suche nach dem Start-Signal den vorbeilaufenden DNA-Faden wie ein Lesekopf in einem Tonbandgerät.

Diese Ergebnisse fügen sich zu einem Modell für den Ablauf der sehr komplizierten Transkriptions-Initiation in sechs Schritten zusammen. Sie liefern aber auch denkbare Szenarien zur Funktion molekularer Schalter, die Gene bei Bedarf aktivieren. „Solche Genschalter liegen der Entwicklung und dem Erhalt von Organismen zugrunde“, sagt Cramer. „Nach diesem Durchbruch wird man sie in den nächsten Jahren gezielt

erforschen können.“ Gerade die Aussicht, eines Tages zu verstehen, wie Gene angeschaltet werden, wenn Sie im Organismus gebraucht werden, macht die Arbeit zu einem Meilenstein in einem aktuellen Forschungsfeld. (suwe)

Publikation:

„RNA polymerase II-TFIIB structure and mechanism of transcription initiation“,

Dirk Kostrewa, Mirijam E. Zeller, Karim-Jean Armache, Martin Seizl, Kristin Leike, Michael Thomm and Patrick Cramer

Nature online, 9. Oktober 2009

DOI: 10.1038/nature08548

Ansprechpartner:

Professor Dr. Patrick Cramer

Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Center for Integrated Protein Science Munich CIPSM

Department für Chemie und Biochemie

Fakultät für Chemie und Pharmazie

Tel.: 089 / 2180 – 76965

Fax: 089 / 2180 – 76999

E-Mail: cramer@lmb.uni-muenchen.de

Kommunikation und Presse

Telefon +49 (0)89 2180 - 2706

Telefax +49 (0)89 2180 - 3656

dirschler@lmu.de

Infoservice:

+49 (0)89 2180 - 3423