



Dr. Kathi Zarnack

ist Forschungsgruppenleiterin am Buchmann Institut für Molekulare Lebenswissenschaften.

Dieses Bild ist wichtig, weil wir daran verstanden haben, wie in der Zelle fehlerhaftes Spleißen verhindert wird. Dazu muss man wissen, dass unsere Gene sich aus Exons und dazwischenliegenden Introns zusammensetzen. Während des Spleißens werden die Introns entfernt und die Exons in ein reifes Transkript zusammengefügt, das dann für ein Protein kodiert. Allerdings gibt es innerhalb der Introns viele Bereiche, die einem Exon sehr ähnlich sehen. Werden diese sogenannten »Pseudo-Exons« fälschlicherweise während des Spleißprozesses erkannt und in das reife Transkript eingebaut, kann das fatale Folgen für das kodierte Protein und oft die gesamte Zelle haben.

In der Studie, aus der dieses Bild stammt, konnten wir aufdecken, wie das RNA-bindende Protein hnRNP C solche Pseudo-Exons erkennt und weitläufig besetzt, um eine Erkennung durch die Spleißmaschinerie (repräsentiert durch das RNA-bindende Protein U2AF65) zu verhindern. Fehlt das korrigierende Protein hnRNP C, kommt es zu einer erhöhten U2AF65-Bindung und infolgedessen zu einer vermehrten Aktivierung der Pseudo-Exons.

Die Abbildung zeigt die Bindung von hnRNP C (blau) und U2AF65 (lila; unter Kontrollbedingungen [links] sowie in Abwesenheit von hnRNP C [»HNRNPC knockdown«; rechts]) stromaufwärts von Pseudo-Exons (»Cryptic exons«) im menschlichen Transkriptom. Die gewählte Heatmap-Darstellung erlaubt es, die Bindung über hunderte Pseudo-Exons in einer einzigen Abbildung zusammenzufassen. Dabei wird mithilfe einer Farbskala die Bindungsstärke auf jeder Position wiedergegeben. Jede Zeile entspricht einem einzelnen Pseudo-Exon.

In dem Balkendiagramm auf der rechten Seite wurde parallel der Einbau der Pseudo-Exons in reife Transkripte (»Inclusion foldchange«) nach HNRNPC-Knockdown gemessen (RNA-

seq, rechts), wobei ein positiver Wert der unerwünschten Aktivierung des Pseudo-Exons entspricht. Ein Vergleich der Bindestärken in der Abbildung verdeutlicht, dass Pseudo-Exons stärker durch die Spleißmaschinerie (dargestellt durch U2AF65) gebunden werden, wenn das korrigierende Protein hnRNP C fehlt.

Besonders wichtig war für uns, dass dieses Phänomen nicht vereinzelt auftritt, sondern systematisch über hunderte von Pseudo-Exons zu beobachten ist. Damit konnten wir das RNA-bindende Protein hnRNP C als einen zentralen Wächter des Transkriptoms identifizieren. Indem hnRNP C die zerstörerische Wirkung von Spleißfehlern unterdrückt, wird nicht nur der menschliche Organismus vor Fehlern geschützt, sondern zugleich ein Spielraum für die evolutionäre Entwicklung neuer Exons eröffnet.

Quelle

Zarnack, K*, König, J*, Tajnik, M, Martincorena, I, Eustermann, S, Stévant, I, Reyes, A, Anders, S, Luscombe, NM, Ule, J (2013), Direct competition between hnRNP C and U2AF65 protects the transcriptome from the exonization of *Alu* elements, *Cell* **152**: 453-466. (*both authors contributed equally)

Lieblingsbild