



## Falsche Schnitte leiten Herzentwicklung fehl

**Falsche Schnitte leiten Herzentwicklung fehl** Auf dem Weg zum fertigen Protein erfahren die unterschiedlichen Zwischenprodukte der Proteinbiosynthese weitreichende Modifikationen. Eine solche Veränderung ist das Spleißen der Boten-Ribonukleinsäure. Dabei werden aus der Nukleinsäurekette bestimmte Teile herausgeschnitten. Welche Abschnitte entfernt werden, hängt vom jeweiligen Zelltyp ab. Die Regulation dieses als alternatives Spleißen bezeichneten Prozesses ist äußerst komplex. Wissenschaftler vom Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim konnten nun ein wichtiges Regulationselement identifizieren, das entscheidend am alternativen Spleißen in Muskelzellen beteiligt ist. Die Studie könnte die Grundlage für neue Therapiekonzepte darstellen, denn Fehler beim alternativen Spleißen sind oftmals die Ursache für schwere Herz- und Skelettmuskelerkrankungen. Gene liefern eine exakte Vorlage für die Biosynthese von Proteinen. Die fertigen Proteine stellen allerdings keine hundertprozentigen Abschriften ihrer Gene dar, da an verschiedenen Stellen der Proteinbiosynthese Zwischenprodukte modifiziert werden. Eine solche Anpassung erfährt auch die Boten-Ribonukleinsäure (mRNA). Die mRNA entsteht als erstes Produkt bei der Abschrift der genetischen Information. Der Reifeprozess der mRNA besteht unter anderem darin, dass nicht-codierende Teile, sogenannte Introns, aus der mRNA herausgeschnitten und die angrenzenden als Exone bezeichneten codierenden Bereiche miteinander verknüpft werden. Dieser Prozess wird als Spleißen bezeichnet. Welche Teile der mRNA jeweils entfernt werden, kann je nach Zelltyp variieren. Beispielsweise wird die mRNA einer Reihe von Genen in Herz- und Skelettmuskelzellen unterschiedlich gespleißt. Dieser Vorgang bezeichnet man als alternatives Spleißen. Es führt dazu, dass aus einem Gen verschiedene Proteine gebildet, die unterschiedliche Funktionen ausüben können. An der Regulation des Spleißens sind mehr als 300 Faktoren beteiligt. Viele Details des Ablaufs sind bisher noch unbekannt. Fehler beim alternativen Spleißen sind für eine ganze Reihe von zum Teil schweren Erkrankungen verantwortlich. Ein besseres Verständnis des alternativen Spleißens könnte deshalb auch die Grundlage für die Entwicklung neuer Therapien darstellen. Wissenschaftler vom Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung haben nun ein Protein namens RBM24 entdeckt, das eine Schlüsselfunktion bei der Regulation des alternativen Spleißens in Muskelzellen besitzt. "Unsere Studie zeigt, dass RBM24 eine wichtige Rolle bei der embryonalen Herzentwicklung ausübt. Wir fanden mindestens 68 alternative Spleiß-Vorgänge, für die RBM24 benötigt wird", sagte Thomas Braun, Direktor am Max-Planck-Institut. Die Bad Nauheimer Wissenschaftler stellten bei Mäusen, die nach einem genetischen Eingriff kein RBM24 mehr produzieren, eine abnormale Herzentwicklung fest. Die Beeinträchtigung der Herzfunktion war so stark, dass diese Mäuse nicht lebensfähig waren. Fehlbildungen zeigten sich sowohl am Organ als auch auf der Ebene der Herzmuskelzellen. Letzteren fehlten weitgehend die Sarkomere. Diese sind die kleinste funktionelle Einheit der Muskulatur. Im Mikroskop sind Sarkomere an einer charakteristischen, gestreiften Struktur erkennbar. Ins Bild passte, dass unter der von RBM24 alternativ regulierten Spleiß-Vorgänge eine ganze Reihe von Faktoren waren, deren biologische Funktion in Zusammenhang mit der Entwicklung von Muskelzellen steht. "Viele der durch alternatives Spleißen unter RBM24-Kontrolle gebildeten Proteine sind für Fehlbildungen des Herzens verantwortlich. Unsere Daten zeigen, dass die Ursache in einer Fehlregulation des alternativen Spleißens zu suchen ist", sagte André Schneider, Koautor der Studie. Auffällig sei, dass die betreffenden Gene vor allem mit der Bildung des Sarkomers in Muskelzellen in Zusammenhang stehen. "Die Max-Planck-Forscher gehen davon aus, dass RBM24 eine wichtige Komponente unter vielen ist, die alternatives Spleißen in einem komplexen, ausbalancierten System von Aktivatoren und Repressoren steuern. Fehlt RBM24, geht diese Balance verloren, sodass fehlerhafte Proteinformen entstehen", so Schneider. Die Forscher sind überzeugt, mit RBM24 einen der wichtigsten Spleiß-Faktoren bei Muskelzellen gefunden zu haben. "Wir haben mit der Studie neue Einblicke in die Entstehung von Erkrankungen der Herzmuskulatur gewinnen können", so Braun. Man habe allerdings erst die Spitze des Eisbergs entdeckt und werde in weiteren Studien untersuchen, wie RBM24 das alternative Spleißen im Detail reguliert. Originalpublikation: Jiwen Yang, Lee-Hsueh Hung, Thomas Licht, Sawa Kostin, Mario Looso, Ekaterina Khrameeva, Albrecht Bindereif, André Schneider, Thomas Braun: RBM24 is a major regulator of muscle-specific alternative splicing. *Developmental Cell* 2014. doi: 10.1016/j.devcel.2014.08.025 Kontakt: Dr. Matthias Heil Presse- Öffentlichkeitsarbeit Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung Tel.: 06032/705-1705 Mobil: 0171/5663972 Email: matthias.heil@mpi-bn.mpg.de 

### Pressekontakt

Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V.

80539 München

matthias.heil@mpi-bn.mpg.de

### Firmenkontakt

Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V.

80539 München

matthias.heil@mpi-bn.mpg.de

Weitere Informationen finden sich auf unserer Homepage