

Forschungsschwerpunkte

Elena Contis Forschung widmet sich den molekularen Mechanismen, die für den Transport nuklearer Proteine und RNAs vom Ort der Synthese zum Ort des Geschehens verantwortlich sind, ein Prozess, der während der eukaryontischen Interphase den Dialog zwischen der zytosolischen Translation und den nuklearen Replikations- und Transkriptionsaktivitäten ermöglicht. In den vergangenen Jahren ist es immer offensichtlicher geworden, dass der nukleare Transport kein isolierter Weg ist, sondern vielmehr mit vor- und nachgeschalteten zellulären Ereignissen in enger Verbindung steht. Proteine, die am mRNA-Transport beteiligt sind, stehen im Zusammenhang mit pre-mRNA-Spleißen sowie mit zytosolischer mRNA-Überwachung und deren Abbau. Durch gegenläufige Bewegung bestimmt der nukleare Import die Ereignisse, die schließlich zur Mitose führen. Die Conti-Gruppe befasst sich mit den molekularen Mechanismen dieser grundlegenden zellulären Prozesse auf atomarer Ebene unter Einsatz von Röntgenkristallographie in Verbindung mit biochemischen und biophysikalischen Methoden.

Contis Einstieg in den Bereich des nuklearen Transports begann, als sie als Postdoc die erste Struktur eines den nuklearen Import vermittelnden Rezeptors gebunden an eine Lokalisierungssequenz aufklärte (Conti et al., Cell 1998). Diese Arbeit machte die strukturellen Determinanten, durch die eine bestimmte Sequenz von Aminosäuren als nukleares Lokalisierungssignal (NLS) dienen kann, auf molekularer Ebene sichtbar. In ihrer eigenen Gruppe am EMBL (1999–2007) arbeitete sie weiter am nuklearen Export und zeigte beispielsweise die konformelle Variabilität von nukleozytoplasmatischen Transportfaktoren, wobei sie sich insbesondere dem zentralen Exportfaktor Cse 1 (Fukuhara et al., JBC 2004, Cook et al., Mol Cell 2005) widmete.

Im Wesentlichen konzentriert sich Professor Conti seitdem sie selbstständig arbeitet auf die Mechanismen, wodurch Messenger-RNA (mRNA) in das Zytoplasma exportiert und auf Mängel überprüft werden. Zunächst beschäftigte sie sich mit der Struktur des mRNA Exportrezeptors und zeigte, wie dieser Komponenten des Kernporenkomplexes erkennt (Liker et al., EMBO J. 200; Fribourg et al., Mol Cell 2001). Diese Tätigkeit, kombiniert mit eleganten zellbiologischen Experimenten in Elisa Izaurraldes Gruppe, unter Verwendung strukturbasierter Mutanten, führte zu dem letztendlichen Beweis, dass TAP-p15 Heterodimer tatsächlich ein mRNA-Exportrezeptor ist, obwohl er keinerlei Homologie zur größten nukleo-zytoplasmischen Transportrezeptorfamilie aufweist.

Ausgehend von dem mRNA-Export ging Professor Conti dazu über, herauszufinden, wie dieser mit mRNA-Prozessierungs- und Überwachungsmechanismen in Verbindung steht.

Nach dem pre-mRNA-Spleißen wird ein Multiproteinkomplex, der Exon-Junction-Complex (EJC), an der gespleißten mRNA gebunden und mit ihr zusammen in das Zytoplasma transportiert, wo er eine entscheidende Rolle bei translationsabhängigen Prozessen spielt. Die Conti-Gruppe erforschte zunächst die Komponenten des EJC, und gewährte somit einen Einblick in die Art und Weise wie dieser eine Plattform für Interaktionen zwischen Proteinen darstellen kann (Fribourg et al., Nat Strukt. Mol. Biol. 2003). Kürzlich klärte ihre Gruppe die Struktur des EJC Komplexes auf und enthüllte den molekularen Mechanismus, wodurch der EJC so fest an eine mRNA gebunden werden kann und schaffte somit einen Einblick in den Assemblierungs- und Zerfallsprozess (Bono et al., Cell 2006). Nach Ankunft im Zytoplasma fungiert der EJC als Marker, welcher die Spleißstellen anzeigt und als Lesezeichen dient für einen Überwachungsmechanismus der vorzeitige Stop-Kodons aufspürt. Dieser Mechanismus ist bekannt als *nonsense-mediated mRNA decay* (NMD). Die Gruppen um Conti und Izaurralde arbeiten seither zusammen, um strukturelles, biochemisches und zellbiologisches Fachwissen miteinander zu kombinieren und die verschiedenen Aspekte des NMD-Überwachungsmechanismus zu erforschen. So führte beispielsweise der Nachweis einer unerwarteten strukturellen Homologie eines wichtigen NMD-Faktors (SMG7) mit einem Signaltransduktionsprotein, das NMD-Forschungsgebiet endlich zum Verständnis der Funktion von Phosphorylations-beziehungswise Dephosphorylationsereignissen in Zusammenhang mit gesteuerter NMD-Aktivität (Fukuhara et al., Mol Cell 2005). Ausgehend von diesen Arbeiten, konzentriert sich Conti nun darauf, wie mRNAs, die von der Überwachungsmechanik als fehlerhaft erkannt wurden, tatsächlich abgebaut werden. Der Conti-Gruppe gelang es, die Kernstruktur eines archaealen Exosom-Komplexes mit einem multimeren Aufbau und 3' bis 5' Exonuclease-Aktivität aufzuklären und offenbarte, wie RNA zu dessen enzymatisch aktiven Zentrum gelangt, um zu Nucleotiden abgebaut zu werden (Lorentzen et al., Nat Strukt. Mol. Biol. 2005; Lorentzen und Conti, Mol. Cell 2005 Lorentzen et al., EMBO Rep. 2007).

In jüngster Zeit begann Professor Conti, sich auf einem neuen Forschungsgebiet zu betätigen. Sie untersucht, wie die während der Interphasen in den Zellkern importierten Proteine in Zusammenhang mit dem Eintritt in die Mitose stehen. Ihre Gruppe zeigte die Bindung und Aktivierung von Aurora A, einer Kinase, deren Aktivität für den mitotischen Spindelaufbau benötigt wird und in einigen Krebszellen fehlreguliert ist, durch das Protein TPX2 (Bayliss et al., Mol Cell 2003). Seitdem konzentriert sie sich auf ein weiteres Glied der Aurora Kinase, Aurora B, und hat bereits gezeigt, wie sich ihre drei regulatorischen Module zusammenschließen, um die Kernsteuerung des chromosomalen Passenger Komplexes zu bilden (Jeyaprasath et al., Cell 2007)

Nach acht Jahren Arbeit am European Molecular Biology Laboratory, setzt Professor Conti seit September 2007 ihre Arbeit am Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried (Deutschland) als Direktorin der Abteilung Strukturelle Zellbiologie fort.

Elena Conti

Januar 2008