

Strukturbasierte Analyse von Varianten des Transkriptionsfaktors KLF1

Kevin A. Kranz, Christoph Gassner und Maïke Bublitz-Meier

Institut für Translationale Medizin

Medizinisch-Wissenschaftliche Fakultät, Private Universität im Fürstentum Liechtenstein (UFL), Triesen, Liechtenstein

HINTERGRUND:

Das Protein KLF1 ist ein Transkriptionsfaktor und zentraler Regulator in der Entwicklung von Blutzellen (Erythropoese)¹(Abb. 1). Das Protein erkennt eine spezifische DNA-Sequenz mithilfe von drei sogenannten „Zinkfinger“-Motiven. Die Bindung von KLF1 an seine Erkennungssequenz ist wesentlich für das Ablesen bestimmter Zielgene. Verschiedene KLF1-Varianten können das Vorkommen bestimmter Blutgruppenantigene auf den Blutzellen vermindern, selbst wenn sie nur auf einem von 2 Chromosomen (heterozygot) auftreten. Der sog. Inhibitor-of-Lutheran-Phänotyp (In(Lu)) ist hierfür ein gut charakterisiertes Beispiel: Antigene der Blutgruppe Lutheran werden durch reduzierte KLF1-Aktivierung nicht gebildet und fallen unter die Nachweisgrenze routinemäßiger Tests. Dies bewirkt eine scheinbare Lutheran-negative Diagnose, obwohl das Lutheran-Gen selbst gar nicht betroffen ist².

KLF1: EIN WICHTIGER REGULATOR DER ERYTHROPOESE

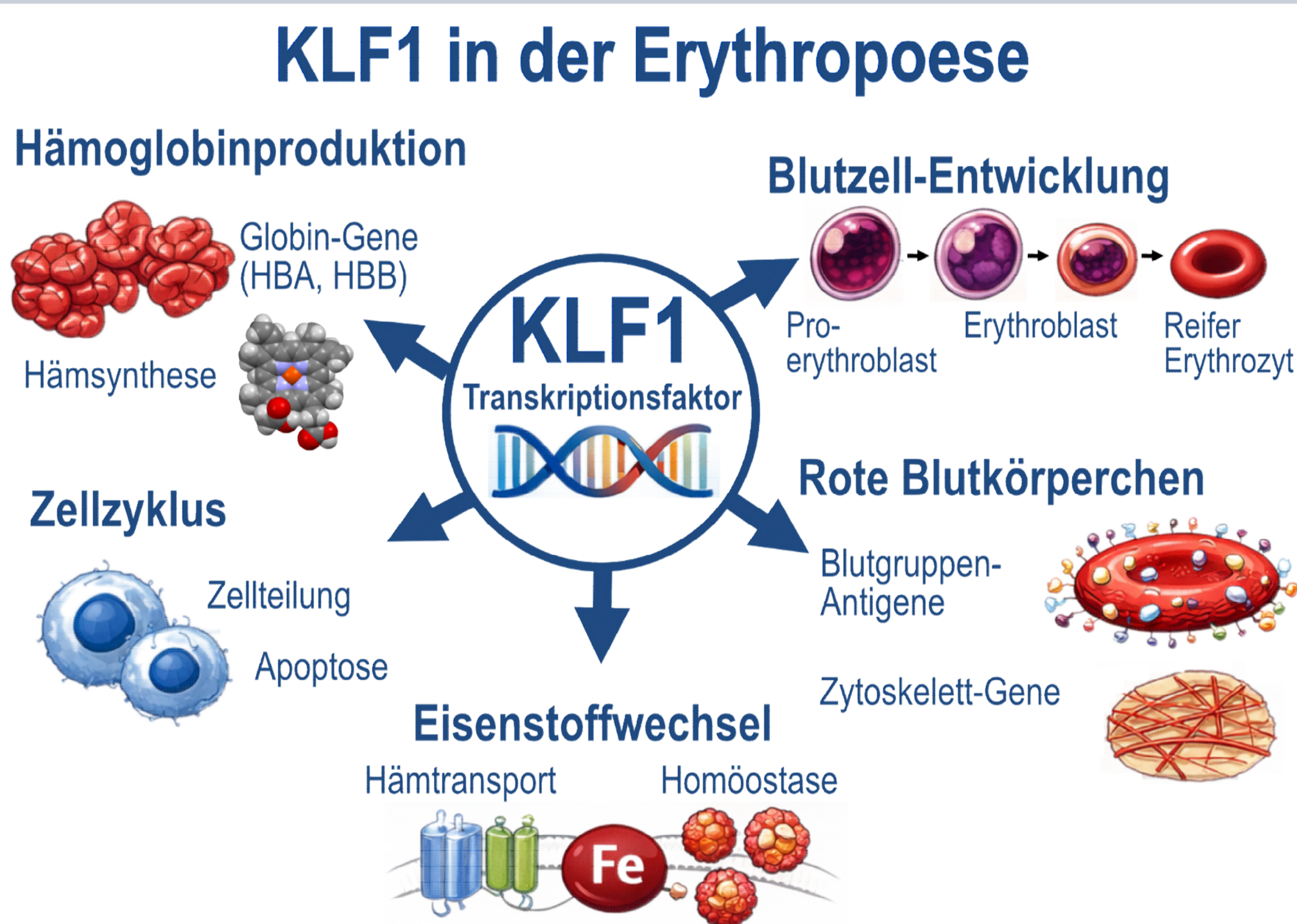


Abb. 1. Der Transkriptionsfaktor KLF1 spielt eine zentrale Rolle in der Blutzell-Entwicklung und der Präsentation von Blutgruppen-Antigenen auf ihrer Oberfläche. Einzelne Elemente dieser Abbildung wurden mit KI generiert.

ZINKFINGER-MOTIVE ERKENNEN UND BINDEN DNA

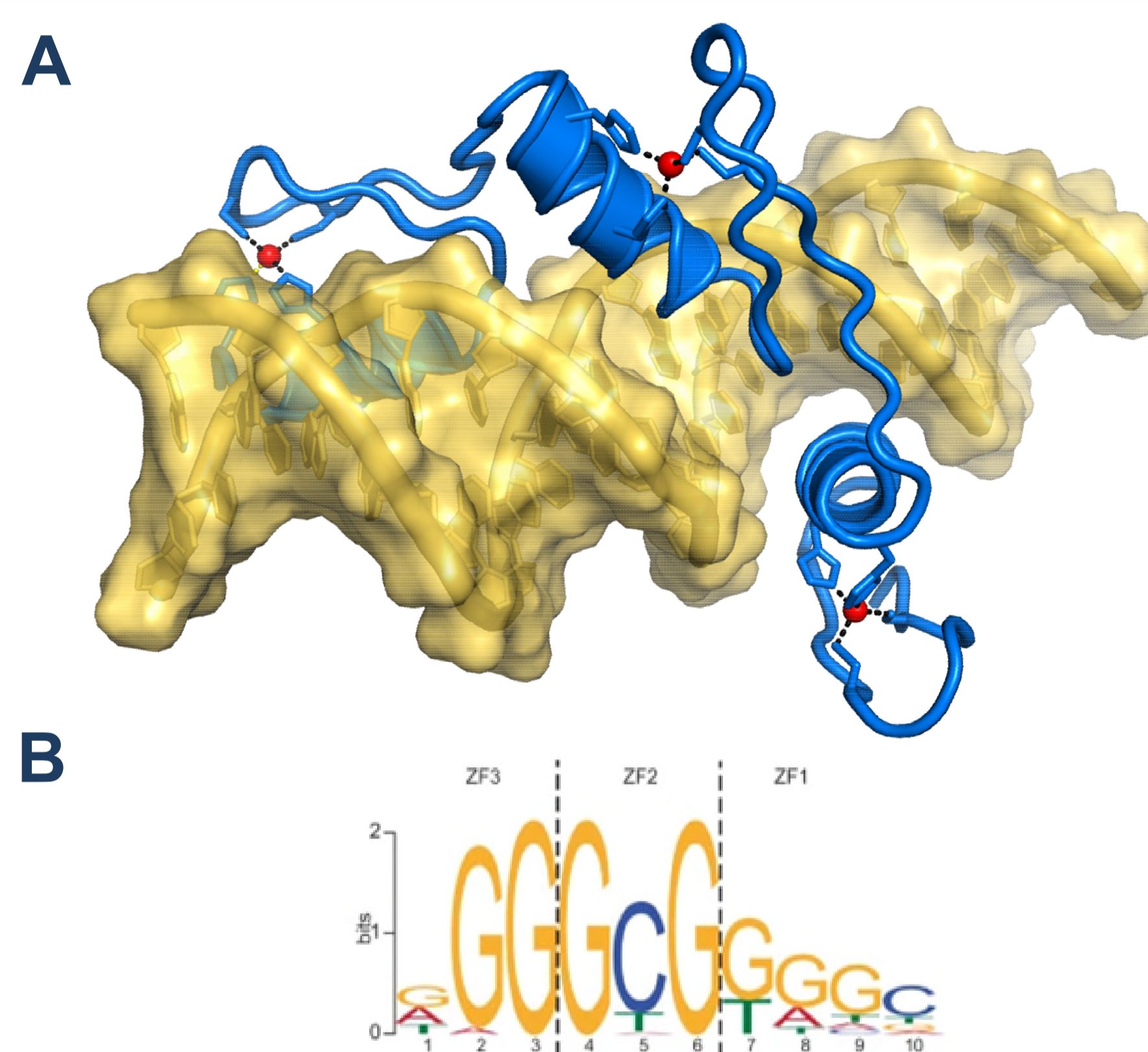


Abb. 2. (A) Die drei Zinkfinger-Motive von KLF1 (blau, Zn^{2+} in rot) binden an DNA (gelb). (B) Die Erkennungssequenz von KLF1 ist reich an Guanin. Adaptiert aus³.

(In)LU MUTATIONEN HÄUFEN SICH UM DIE DNA

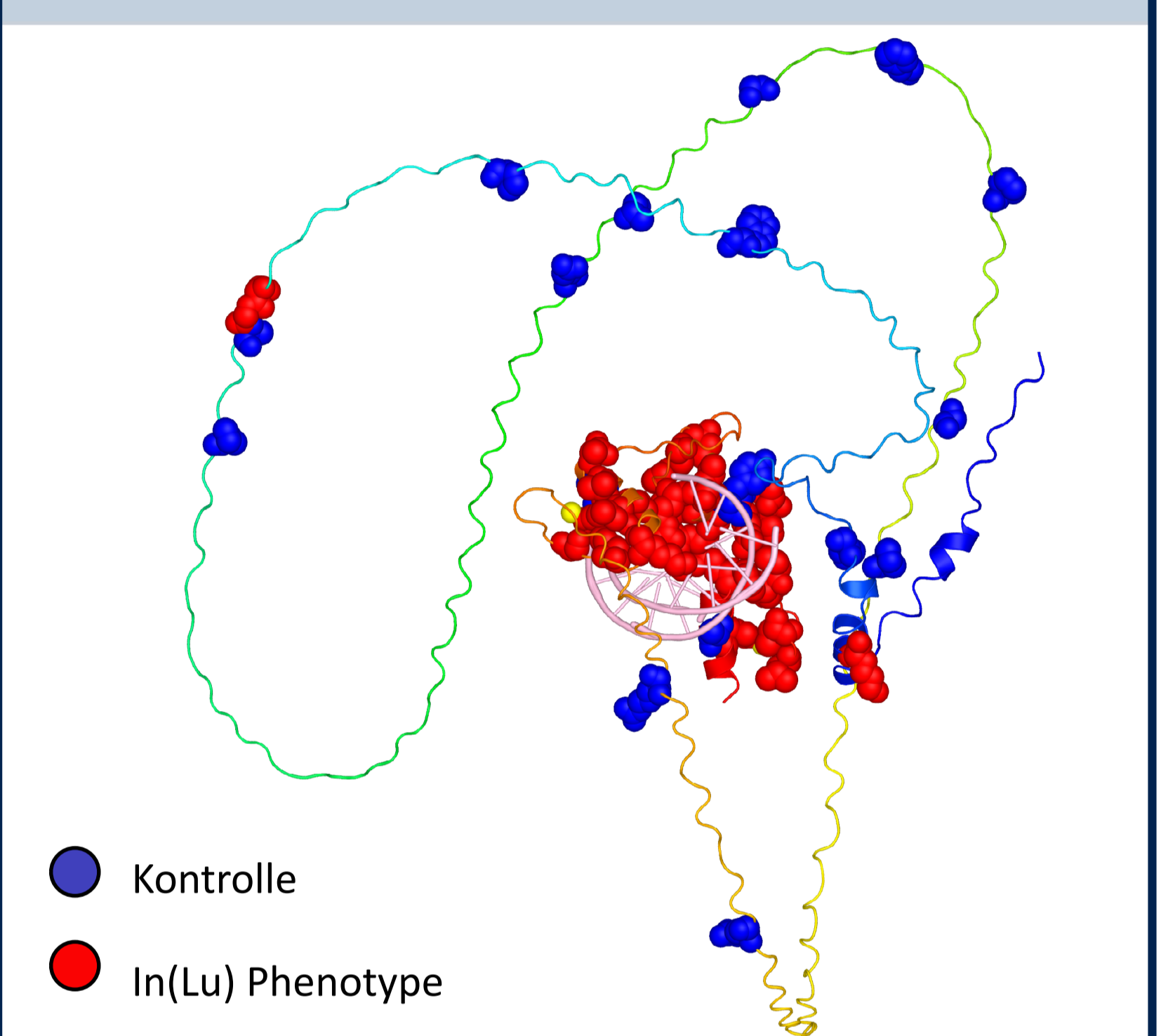


Abb. 3. Vorhergesagte 3D-Struktur von KLF1⁴. Mutationen, die den In(Lu) Phänotyp hervorrufen (rot), häufen sich um die DNA (pink), während gewöhnliche Mutationen (blau) gleichmässig verteilt sind.

FRAGESTELLUNG:

In diesem Projekt wird mit computergestützten Methoden untersucht, ob Mutationen in den Zinkfinger-Motiven von KLF1 die DNA-Bindung verändern, wodurch die Aktivierung erythroider Zielgene beeinflusst werden könnte.

METHODEN:

Alle bekannten KLF1-Varianten mit In(Lu)-Phänotyp sowie Kontrollvarianten ohne Phänotyp wurden ermittelt und verschiedene physikochemischer Parameter verglichen. Ein DNA-gebundenes Strukturmodell der Zinkfinger-Triade visualisiert die Position aller Mutationen. Die DNA-Bindung ausgewählter Varianten wird mit Molecular-Dynamics-(MD)-Simulationen molekular charakterisiert.

(In)LU-MUTATIONEN HABEN SPEZIFISCH MESSBARE EIGENSCHAFTEN

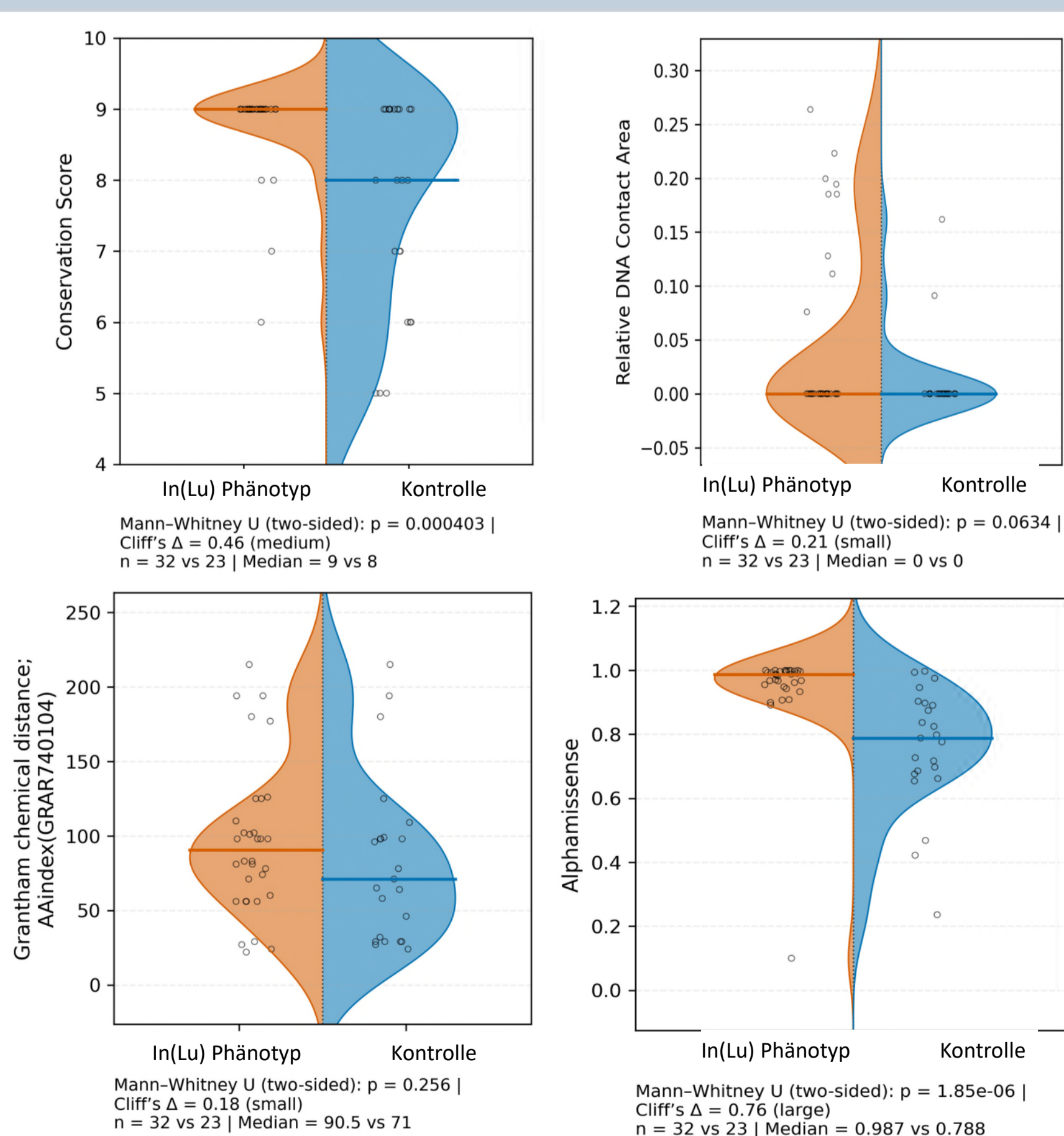


Abb. 4. Die In(Lu) Mutationen unterscheiden sich im Ausmass der molekularen Veränderung und der evolutionären Konservierung von gewöhnlichen Mutationen.

(In)LU-MUTATIONEN TREFFEN KONSERVIERTE DNA-KONTAKTSTELLEN

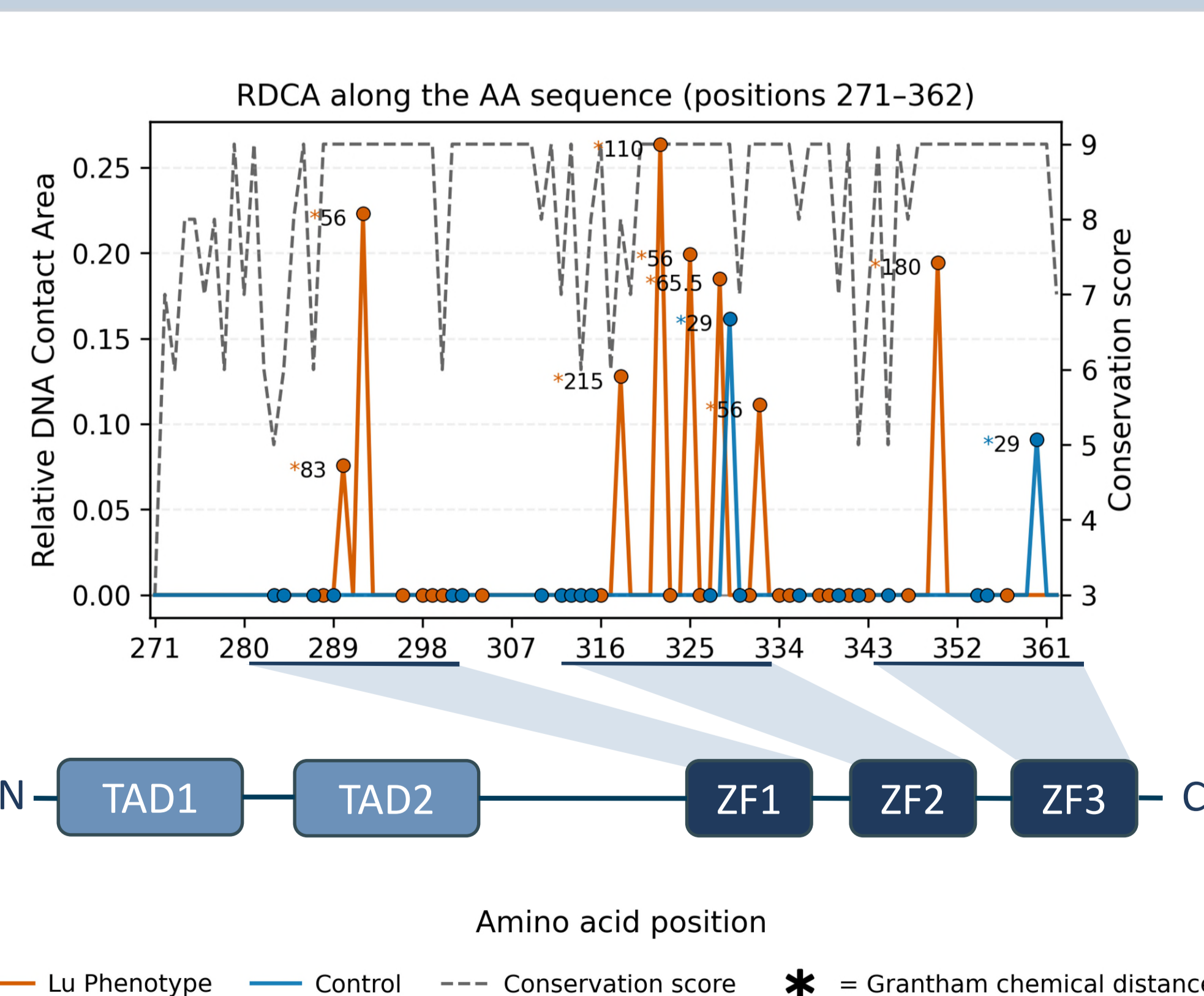


Abb. 5. Die In(Lu) Mutationen treffen vorwiegend hochkonservierte Aminosäuren innerhalb der Zinkfinger-Motive, die eine besonders grosse Kontaktfläche mit der gebundenen DNA haben.

SYNTHESE & AUSBLICK:

Wir zeigen, dass sich In(Lu) Mutationen in KLF1 messbar von gewöhnlichen Mutationen unterscheiden. Im nächsten Schritt können wir mit MD-Simulationen die konkreten Effekte jeder einzelnen Mutation auf die Stärke der DNA-Bindung quantifizieren. So können wir den Blutgruppen-Phänotyp In(Lu) besser verstehen.

DANKSAGUNG:

Das Institut für Translationale Medizin bedankt sich für die finanzielle Unterstützung der Hans Groeber-Stiftung, Vaduz, und der Tarom Foundation, Schaan.

QUELLEN:

- ¹Bieker et al., *Adv Exp Med Biol* 2025
- ²Reid et al., *Blood Group Antigen Facts Book*, Acad Press 2012
- ³Huang et al., *Nat. Commun* 2024
- ⁴Jumper et al., *Nature* 2021

