

Besseres Verständnis der menschlichen Immunabwehr gegen RNA-Viren

Ein internationales Forschungsteam unter der Leitung von Prof. Dr. Janosch Hennig von der Universität Bayreuth hat herausgefunden, wie das Protein TRIM25 zur Verteidigung gegen Viren, deren Erbgut als Ribonukleinsäure (RNA) vorliegt, beiträgt. Die Ergebnisse verhelfen zu einem besseren Verständnis der molekularen Mechanismen des menschlichen Immunsystems. Darüber berichten die Forschenden nun in Nature Communications.

What for?

Das Coronavirus hat gezeigt, dass das Risiko einer Pandemie besteht, wenn für den Menschen gefährliche Viren mutieren: Diese Mutationen verbreiten sich schneller und sind vom Immunsystem des Menschen schwerer zu bekämpfen. Umso wichtiger ist es, die molekularen Mechanismen von Proteinen zu verstehen, die für die angeborene Immunantwort des Menschen verantwortlich sind. Durch neue Erkenntnisse können so neuartige antivirale Medikamente entwickelt werden, um Pandemien einzudämmen.

Das Protein TRIM25 spielt in der angeborenen Immunabwehr gegen Viren eine zentrale, bislang aber unzureichend verstandene Rolle. Klar ist, dass TRIM25 als sogenannte Ubiquitin-E3-Ligase die Antwort des Immunsystems auf virale RNA anstößt, indem es das Molekül Ubiquitin auf das Protein RIG-I überträgt, welches anschließend die Immunverteidigung aktiviert. Zudem wurde vor einiger Zeit herausgefunden, dass TRIM25 selbst diverse Formen von RNA binden kann. Wie genau TRIM25 jedoch RNA bindet und wie diese Bindung die antivirale Aktivität beeinflusst, war bislang unklar.

Für ein besseres Verständnis des zugrundeliegenden molekularen Mechanismus hat ein internationales Forschungsteam unter der Leitung von Prof. Dr. Janosch Hennig vom Lehrstuhl Biochemie IV an der Universität Bayreuth die TRIM25-RNA-Bindung genauer untersucht. Unter anderem fanden in Bayreuth Messungen mittels der Kernresonanzspektroskopie statt, mit denen die chemische Umgebung von Atomen und die Wechselwirkung mit Nachbaratomen aufgeklärt werden kann. Mit dieser und anderen biophysikalischen Methoden identifizierten die Forschenden den RNA-Bindemechanismus von TRIM25. Des Weiteren konnten Sequenzen und Strukturen in der viralen RNA identifiziert werden, an die TRIM25 spezifisch bindet.

In einem nächsten Schritt haben die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler eine TRIM25-Mutante hergestellt, die keine RNA binden kann. Mit dieser Mutante haben die Forschenden den Einfluss der RNA-Bindung auf die antiviralen Eigenschaften von TRIM25 überprüft: Sie infizierten Zellkulturen ohne TRIM25 mit einem Virus und fügten dann das gewöhnliche TRIM25 oder die Mutante ohne RNA-Bindefähigkeit hinzu. Die Untersuchung der Kulturen zeigte, dass die virale Genaktivität deutlich erhöht ist, wenn TRIM25 die RNA nicht binden kann. Das deutet auf eine essenzielle Rolle der TRIM25-RNA-Bindung in der antiviralen Aktivität hin.

An dem Projekt waren Forschende aus neun Forschungseinrichtungen in fünf verschiedenen Ländern beteiligt. Prof. Dr. Janosch Hennig wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Rahmen eines Emmy Noether Fellowships (HE7291/1-1) gefördert.

Originalpublikation:

The molecular dissection of TRIM25's RNA-binding mechanism provides key insights into its antiviral activity. Lucía Álvarez, Kevin Haubrich, Louisa Iselin, Laurent Gillioz, Vincenzo Ruscica, Karine Lapouge, Sandra Augsten, Ina Huppertz, Nila Roy Choudhury, Bernd Simon, Pawel Masiewicz, Mathilde Lethier, Stephen Cusack, Katrin Rittinger, Frank Gabel, Alexander Leitner, Gracjan Michlewski, Matthias W. Hentze, Frédéric H. T. Allain, Alfredo Castello, Janosch Hennig. Nature Communications (2024)

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-52918-x>