

Das Design von mRNA-Impfstoffen verbessern

Forschende ermitteln mRNA-Sequenzen, die Ribosomen ins Rutschen bringen, und zeigen Strategien dagegen

- Ribosomen in der Spur halten: Forschende haben herausgefunden, wie verhindert werden kann, dass Ribosomen beim Ablesen von Impfstoff-mRNA um einen „Buchstaben“ verrutschen und sie dadurch falsch übersetzen.
- Die Sequenz gezielt verändern: Das Team deckte auf, dass bestimmte mRNA-Sequenzen mit dem modifizierten Baustein N1-Methylpseudouridin Ribosomen aus dem korrekten Leserraster herausrutschen lassen. Indem diese Sequenzen abgewandelt werden, lässt sich der Fehler beheben.
- Designregeln für mRNA-basierte Impfstoffe und Medikamente: Die Erkenntnisse liefern einfache Regeln für das Design synthetischer mRNAs und können so dazu beitragen, Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten sowie Krebs-Immuntherapien zu verbessern.

Als das Coronavirus SARS-CoV-2 unsere Welt auf den Kopf stellte, brachten mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19 den Durchbruch. Ihr Erfolg hat modifizierte mRNA als Grundlage für Impfstoffe etabliert und den Weg geebnet für neue mRNA-Produkte, von Impfstoffen gegen weitere Infektionskrankheiten bis hin zur Krebs-Immuntherapie.

Unter der Leitung von Marina Rodnina und Panagiotis Poulis vom Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Naturwissenschaften haben Forschende nun einen wichtigen Aspekt darüber aufgedeckt, wie mRNA mit dem modifizierten Baustein N1-Methylpseudouridin in menschlichen Zellen in Proteine übersetzt wird. In einer in Nature Communications veröffentlichten Studie zeigen sie, warum sich Ribosomen dabei gelegentlich verlesen und wie sich dies durch die Gestaltung der mRNA-Sequenz vermeiden lässt.

Translation am Ribosom: den Bauplan Stück für Stück ablesen

Unsere Zellen bauen Proteine, indem sie Boten-RNA (mRNA) jeweils drei „Buchstaben“ auf einmal ablesen. Jedes „Buchstaben“-Trio, Codon genannt, legt eine Aminosäure im Protein fest. mRNA-Impfstoffe nutzen den Mechanismus aus: Sie liefern synthetische mRNA, die unsere Zellen anweist, ein virales Protein zu bilden. Dieses wird vom Immunsystem erkannt und löst eine schützende Immunantwort aus.

In vielen mRNA-Impfstoffen wird der natürliche mRNA-Baustein Uridin (U) durch eine modifizierte Version namens N1-Methylpseudouridin ersetzt. Das reduziert das Risiko unerwünschter Immunantworten. Und es sorgt dafür, dass das virale Protein effizient produziert wird. Die Modifikation kann aber auch beeinflussen, wie sich das Ribosom entlang der mRNA bewegt, während es diese übersetzt. An bestimmten Sequenzen kann es dabei um einen „Buchstaben“ nach vorne rutschen. Dadurch verschiebt sich das Leseraster aller nachfolgenden Codons, und ein unbeabsichtigtes Protein entsteht.

Das Max-Planck-Forschungsteam hat nun aufgeklärt, warum und wie dieser Frameshift auftritt, und mit welchen Strategien er sich vermeiden lässt.

Dem Fehler auf den Grund gehen

Um den Mechanismus aufzudecken, setzten die Forschenden auf Experimente an menschlichen Zellen und auf ein vollständig aus gereinigten Komponenten rekonstituiertes in-vitro-Translationssystem. So konnten sie genau bestimmen, wo und wann das Ribosom beim Ablesen der mRNA verrutscht. Mit Einzelmolekül-Fluoreszenzmikroskopie haben sie dann einzelne Ribosomen in Echtzeit verfolgt. Dabei konnten sie beobachten, wie sich die Transfer-RNAs (tRNAs), die Codons ablesen und die passenden Aminosäuren liefern, während des Frameshifts bewegen.

So erkannten sie den Auslöser: N1-Methylpseudouridin destabilisiert an bestimmten Sequenzen die Wechselwirkung zwischen tRNA und mRNA am Ribosom. Dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit, dass die tRNA um ein Nukleotid nach vorne in ein falsches Leseraster rutscht.

Korrektur durch Codon-Design

„Maßgeblich ist, dass ein Frameshift nur bei bestimmten mRNA-Sequenzen auftritt – und diese lassen sich vermeiden“, sagt Poulis. So ermittelten die Forschenden zum Beispiel UUU C als „rutschige“ Sequenz, wenn U durch N1-Methylpseudouridin ersetzt wird. Die Sequenz lässt sich abwandeln, ohne dass sich das codierte Protein verändert, etwa von UUU C zu UUC C. Dadurch wird das Frameshifting an dieser Sequenz nahezu vollständig unterdrückt.

„Unsere Studie liefert einen Regelkatalog für das Design von mRNA-basierten Impfstoffen und Medikamenten“, sagt Poulis. Indem deren Hersteller Sequenzen vermeiden, die Frameshifts begünstigen, können sie falsche Translationsprodukte reduzieren – und zugleich die Vorteile modifizierter mRNA erhalten. Das Prinzip lässt sich über COVID-19-Impfstoffe hinaus auf andere mRNA-Produkte übertragen, darunter Impfstoffe gegen weitere Infektionskrankheiten und personalisierte Krebs-Impfstoffe.

„Bei der Auswahl von Modifikationen für therapeutische mRNAs sind zwei Dinge zu berücksichtigen: wie effektiv sie unerwünschte Immunantworten unterdrücken und wie originalgetreu die mRNA in ein Protein übersetzt wird“, erklärt Rodnina. Das Verständnis, wie modifizierte mRNAs das Ribosom beeinflussen, liefert somit eine molekulare Grundlage für die nächste Generation mRNA-basierter Impfstoffe und Medikamente.

Originalpublikation:

Poulis, P.; Robecchi, G.; Kurochkina, A. O.; Felletti, M.; Rodnina, M. V. Recoding by N1-methylpseudouridine guides rational mRNA vaccine design. Nature Communications (2026).

<https://doi.org/10.1038/s41467-026-77796-3>