

Die Achillesferse des Coronavirus

Das Sars-CoV-2-Virus ist für die Produktion seiner Proteine auf einen speziellen Mechanismus angewiesen. Ein Forscherteam unter der Leitung einer Forschungsgruppe an der ETH Zürich konnte nun molekulare Einblicke in die Proteinproduktion des Virus gewinnen. Das Team zeigt zudem auf, wie chemische Substanzen den Mechanismus in infizierten Zellen hemmen und dadurch die Virenvermehrung markant reduzieren.

Um sich zu vermehren und sich weiterzuverbreiten, benötigen Viren zwingend die Ressourcen einer von ihnen gekaperten Zelle. Ein wesentlicher Schritt im Lebenszyklus der Erreger ist, dass die Zelle auf der Grundlage der in sie eingeschleusten Virengene (im Fall von Coronaviren in der Form eines Bauplans aus Ribonukleinsäure, RNA) neue virale Proteine herstellt. Dafür zuständig ist die zelleigene Proteinfabrik, das Ribosom.

In Abwesenheit einer Infektion bewegt sich das Ribosom in streng vorgegebenen Schritten entlang der RNA und liest dabei jeweils drei RNA-Buchstaben gleichzeitig aus. Diese drei Buchstaben definieren die entsprechende Aminosäure, die an das neu entstehende Protein geknüpft wird. Da das Ribosom sehr genau arbeitet, kommt es nur äusserst selten vor, dass es um eine oder zwei Positionen vorwärts oder rückwärts rutscht, statt der üblichen Abfolge aus drei Buchstaben zu folgen. Sollte das dennoch passieren, verschiebt sich das Leseraster, was Biologen als «Frameshifting» bezeichnen. Die Auswirkungen des Frameshiftings können fatal sein: Es führt dazu, dass das Ribosom die RNA falsch abliest und nicht funktionierende Proteine herstellt.

Gewisse Viren wie Coronaviren oder das HI-Virus sind allerdings auf solche Verschiebungen des Leserasters zwingend angewiesen, um die Produktion ihrer Proteine zu regulieren. Das SARS-Cov-2-Virus, welches Covid-19 verursacht, führt das Frameshifting durch eine ungewöhnliche und komplexe Faltung seiner RNA herbei.

Da eine Verschiebung des Leserasters für das Virus essentiell ist, jedoch in menschlichen Zellen fast nie auftritt, könnten chemische Substanzen, die auf diese speziell gefaltete virale RNA abzielen, möglicherweise als antivirale Medikamente genutzt werden. Allerdings wusste man bislang nur wenig darüber, wie die virale RNA mit dem Ribosom wechselwirkt, um die Leseraster-Verschiebung auszulösen. Solche Informationen sind jedoch wichtig, um gezielt Wirkstoffe entwickeln zu können.

Detailliertes Bild eines essenziellen Vorgangs für Coronavirus-Vermehrung

Einem Team von Forschern der ETH Zürich sowie der Universitäten Bern, Lausanne und Cork (Irland) ist es nun erstmals gelungen, die Wechselwirkung zwischen dem viralen Genom und des Ribosoms während des Frameshifting-Prozesses zu enthüllen. Ihre Resultate wurden soeben in der Fachzeitschrift «[Science](#)» veröffentlicht.

Mittels ausgeklügelter biochemischer Experimente konnten die Forscher das Ribosom an der Frameshifting-Stelle der Coronavirus-RNA «einfrieren». Diesen Molekülkomplex konnten die Wissenschaftler dann mithilfe der Kryo-Elektronenmikroskopie untersuchen.

Die Ergebnisse lieferten überraschende Erkenntnisse. Sie zeigten, dass das Frameshifting die an sich dynamische Ribosomenmaschine in eine gespannte Konformation zwingt. Dies machte es

möglich, das momentan schärfste und genaueste Bild eines Säugetier-Ribosoms zu gewinnen, sichtbar gemacht beim Vorgang des Frameshifting während es die Information des viralen Genoms ausliest.

Die Forschenden führten ausserdem weitere Experimente im Reagenzglas und in lebenden Zellen durch, unter anderem um herauszufinden, wie dieser Vorgang mit chemischen Substanzen gezielt beeinflusst werden kann. Nenad Ban, Professor für Molekularbiologie der ETH Zürich und Co-Autor der Studie, betont: «Die hier vorgestellten Resultate über das SARS-Cov-2-Virus werden uns auch helfen, die Frameshifting-Mechanismen anderer RNA-Viren besser zu verstehen.»

Frameshifting als mögliches therapeutisches Ziel

Die Abhängigkeit des Coronavirus von der Verschiebung des Leserasters könnte für die Entwicklung antiviraler Wirkstoffe genutzt werden. Frühere Studien berichteten, dass mehrere chemische Verbindungen das Frameshifting in anderen Coronaviren unterdrücken können. Die vorliegende Studie liefert jedoch erstmals Informationen darüber, wie sich diese Verbindungen auf die Konzentration von SARS-CoV-2 in infizierten Zellen auswirken.

In den Experimenten verringerten beide Verbindungen die virale Vervielfältigung um das Tausend- bis Zehntausendfache. Die verwendeten Substanzen waren zudem nicht toxisch für die damit behandelten Zellen. Allerdings schien nur eine der beiden die virale Vervielfältigung durch Hemmung des ribosomalen Frameshiftings zu reduzieren, während die andere möglicherweise über einen anderen Mechanismus wirkte.

Obwohl diese Verbindungen derzeit nicht wirksam genug sind, um als Medikamente eingesetzt zu werden, zeigt diese Studie, dass die Hemmung des ribosomalen Frameshiftings einen tiefgreifenden Effekt auf die virale Replikation hat. Das ebnet den Weg für die Entwicklung besserer Verbindungen. Da alle Coronaviren auf diesen Frameshifting-Mechanismus angewiesen sind, könnte ein auf diesen Vorgang abzielendes Medikament auch nützlich sein, um Infektionen durch andere, entfernter verwandte Coronaviren zu behandeln. «Unsere zukünftige Arbeit wird sich darauf konzentrieren, die zellulären Abwehrmechanismen zu verstehen, die das virale Frameshifting unterdrücken, da dies für die Entwicklung von kleinen Wirkstoffen mit ähnlicher Aktivität nützlich sein könnte», erklärt Ban.

Nationaler Forschungsschwerpunkt RNA & Krankheit

Drei der fünf an dieser Studie beteiligten Gruppen (Ban, Gatfield und Thiel) sind Mitglieder des Nationalen Forschungsschwerpunkts (NFS) RNA & Krankheit. Der NFS «RNA & Krankheit – Die Rolle von RNA in Krankheitsmechanismen» untersucht eines der zentralsten Moleküle des Lebens: Die RNA (Ribonukleinsäure). Sie ist essenziell für viele lebenswichtige Prozesse und funktionell viel komplexer als zunächst angenommen. Die Covid-19-Pandemie, die durch das RNA-Virus SARS-CoV-2 verursacht wurde, und die mRNA-Impfstoffe, die zur Bekämpfung der Pandemie entwickelt wurden, sind aktuelle Beispiele für die Bedeutung von RNA für Gesundheit, Krankheit und Medikamentenentwicklung. Der NCCR vereint Schweizer Forschungsgruppen, die verschiedene Aspekte der RNA-Biologie untersuchen. Heiminstitutionen des NFS RNA & Krankheit sind die ETH Zürich und die Universität Bern. Nationale Forschungsschwerpunkte sind ein Forschungsinstrument des Schweizerischen Nationalfonds ([SNF](https://www.snf.ch)).

Weitere Informationen www.nccr-rna-and-disease.ch

Weitere Informationen des NFS zu RNA für die breite Öffentlichkeit: www.molecool.ch

Literaturhinweis

Bhatt PR, et al. Structural basis of ribosomal frameshifting during translation of the SARS-CoV-2 RNA genome, Science, online publiziert am 13.5.2021. DOI: [10.1126/science.abf3546](https://doi.org/10.1126/science.abf3546)

Verwandte Artikel

[Mechanismus entdeckt, wie das Coronavirus die Zelle kapert \(ETH News 14.09.2020\)](#)

Weitere Informationen

[The Ban Lab](#)