

Ein Ring sie zu transkribieren: Der Sonderweg der Pockenviren

Ein Forschungsteam der Universität Würzburg entschlüsselt einen weiteren Aspekt der pockenviralen Genaktivierung. Die Studie zeigt einen einzigartigen viralen Mechanismus: Ein molekularer Ring verankert die virale Kopiermaschine auf der DNA.

Viren haben im Vergleich zu anderen Organismen sehr kleine Genome. Ihr Erbgut reicht nicht aus, um einen eigenen Stoffwechsel aufrechtzuerhalten, Proteine herzustellen oder sich selbständig zu vermehren. Deshalb kapern sie die biologischen Prozesse ihrer Wirtszelle.

Ein zentraler Schritt der Virenvermehrung ist die Transkription - das präzise „Überschreiben“ von Viren-Genen in Boten-RNA (mRNA). Während die meisten DNA-Viren ihre Erbinformation in den Zellkern - das logistische Kontrollzentrum der Wirtszelle- einschleusen, um die dortige Maschinerie zu nutzen, verfolgen Pockenviren eine andere Strategie.

Sie verbleiben im Zytoplasma und agieren dort unabhängig vom Zellkern. Dafür bringen sie eigene, hochspezialisierte Mini-Fabriken einschließlich eines viralen Transkriptionsapparates mit. Diese Autonomie erfordert eigene Steuerungswerkzeuge, um die viralen Gene zum richtigen Zeitpunkt zu aktivieren.

Eine jetzt in der Fachzeitschrift Nature Communications veröffentlichte Studie der Universität Würzburg zeigt erstmals, mit welcher mechanischen Eleganz das virale Protein VITF-3 diesen Prozess steuert. Dabei wurden Vaccinia-Viren, die meistuntersuchten Modell-Viren aus der Familie der Pockenviren, von einer Forschergruppe um Utz Fischer, Inhaber des Lehrstuhls für Biochemie 1, auf molekularer Ebene untersucht. Stefan Jungwirth, Clemens Grimm und Julia Bartuli haben die zentralen Arbeiten im Labor durchgeführt.

Ein Knick im Erbgut

In der Studie konnte das Team zeigen, dass VITF-3 als molekulare Klammer fungiert. Dieser Faktor besteht aus zwei Bausteinen, die gemeinsam eine geschlossene Ringstruktur bilden. Das Besondere: „VITF-3 allein ist vollkommen reaktionsträge gegenüber DNA. Der Ring ist so stabil geschlossen, dass er sich nicht eigenständig an das Erbgut anlagern kann“, erklärt Utz Fischer.

Erst mit Hilfe eines zweiten Mitspielers kann die virale Transkription gestartet werden. Die virale RNA-Polymerase (vRNAP) - das eigentliche Kopierwerkzeug des Virus - nimmt dabei eine zentrale Rolle ein. „Durch den Kontakt mit der Polymerase wird der VITF-3-Ring geöffnet und wie eine Manschette präzise um die DNA gelegt.“, erklärt Stefan Jungwirth, der für das Projekt umfangreiche Versuche mit den viralen Komplexen durchgeführt hat.

Durch das Schließen der Klammer wird die gesamte Maschinerie am Startpunkt verankert. Dieser Eingriff bricht die DNA-Doppelhelix auf, ein Knick von etwa 90 Grad im Erbgut entsteht, und die DNA wird förmlich in den Schlund der Kopiermaschine („Cleft“) gezwungen. Der scharfe Knick ist von entscheidender Bedeutung: Er legt die DNA-Stränge frei, sodass die Polymerase mit dem Abschreiben beginnen kann.

Detektivarbeit in atomarer Detailtiefe

Mit Hilfe von Kryo-Elektronenmikroskopie ist es dem Team gelungen, dieses molekulare Rätsel zu lösen. „Bei dieser Technik werden die Proteinkomplexe bei minus 196 Grad Celsius schockgefroren, um sie in ihrer natürlichen Bewegung zu stoppen. Ein Elektronenstrahl und Magnetlinsen liefern uns dann eine stark vergrößerte Abbildung“, erläutert Clemens Grimm, der für die Strukturaufklärung verantwortlich war.

Rund neun Millionen Einzelmoleküle hat das Team auf diese Weise analysiert. Mit dem dabei gewonnenen Datensatz konnte es ein Modell mit einer Auflösung von 2,4 Ångström rekonstruieren. Zur Einordnung: Ein Ångström ist ungefähr so groß wie der Durchmesser eines Wasserstoffatoms oder, anders gesagt, der zehnmillionste Teil eines Millimeters. In dieser Größenordnung konnten die Forschenden die molekularen Details des viralen Motors sowie jede Windung der DNA-Helix identifizieren.

Die wichtigsten Ergebnisse:

Die strukturelle Analyse von VITF-3 enthüllte eine für diese Proteinfamilie völlig untypische Architektur, da die verwandten Proteine beim Menschen oder der Hefe alleine nicht miteinander in Wechselwirkung treten. Dagegen ist der bei Vaccinia beobachtete Ring bereits im freien Zustand arretiert.

Die atomare Strukturanalyse offenbarte auch die Rolle des sogenannten Capping-Enzyms. Es ist stabil in den Komplex integriert und sorgt dafür, dass die neu entstehende virale mRNA sofort mit einer Art Schutzkappe versehen wird. So getarnt, erkennt die Wirtszelle den fremden Code nicht als Bedrohung und beginnt mit der Produktion viraler Proteine.

Was die elektronenmikroskopischen Daten ebenfalls zeigen: Über den direkten physischen Kontakt mit VITF-3 wird auch die Polymerase auf der DNA positioniert. Diese Interaktion ermöglicht es der Maschinerie, das spezifische Startsignal viraler Gene auf der DNA mit extremer Treffsicherheit zu erkennen. Pockenviren erweisen sich damit als hocheffiziente Spezialisten, die mit einer minimalen Anzahl an Faktoren maximale Ergebnisse erzielen.

Die Studie legt zudem eine faszinierende Dynamik am Ende des Vorgangs nahe: Sobald die neu gebildete mRNA eine Länge von etwa zwölf Nukleotiden erreicht, kollidiert sie physisch mit einem Ausläufer von VITF-3. Dieser Zusammenstoß führt möglicherweise dazu, dass sich die Polymerase von der Klammer löst und die Phase der mRNA-Erzeugung beginnen kann.

Möglicher Ansatz für neue Wirkstoffe

Die Entschlüsselung dieses ungewöhnlichen Mechanismus liefert nicht nur fundamentale Erkenntnisse über die Evolution der Gensteuerung, sondern eröffnet auch neue Wege für antivirale Therapien. Da er spezifisch für die Familie der Poxviridae ist – zu der neben dem Vacciniavirus auch das Mpox-Virus und Variola-Viren, die Erreger der tödlichen echten Pocken, gehören, bietet er sich als Angriffsfläche für neue Wirkstoffe an. Zukünftige Medikamente könnten beispielsweise das Schließen des VITF-3-Rings verhindern und so die Virusvermehrung im Keim ersticken.

Darüber hinaus verdeutlicht die Studie die beeindruckende Anpassungsfähigkeit von Viren, die im Laufe der Evolution hocheffiziente Werkzeuge entwickelt haben, um die komplexen Prozesse des Lebens für ihre eigene Vermehrung umzufunktionieren.

Originalpublikation:

Cooperative clamp-mediated promoter recognition by poxviral RNA polymerase and its TBP/TFIIB-like Partner. Stefan Jungwirth, Julia Bartuli, Stephanie Lamer, Andreas Schlosser, Clemens Grimm

and Utz Fischer. Nature Communications, DOI: 10.1038/s41467-026-69571-1