

Eine unerwartete Anziehung von Nukleinsäuren und Fett

Dresdner Wissenschaftler finden heraus, dass Lipide die RNA-Aktivität modulieren - ein möglicher Hinweis auf den Ursprung des Lebens und ein Werkzeug für die synthetische Biologie.

Alle Zellen sind von einer Fettschicht aus Lipiden umhüllt. Lipidmembranen schützen den Inhalt der Zellen, einschließlich genetischer Informationen wie RNA und DNA. Eine neue Studie der Forscher am [B CUBE - Center for Molecular Bioengineering der TU Dresden](#) zeigt, wie Lipide und RNA direkt interagieren und wie diese Interaktion die RNA-Aktivität reguliert. Die Studie könnte erklären, wie RNA in ursprünglichen oder synthetischen biologischen Systemen reguliert wird, und zu Verbesserungen bei der Entwicklung von RNA-Impfstoffen führen.

Lipide und RNA sind zwei der wichtigsten Bausteine von Zellen. Die Ribonukleinsäure (RNA) ist ein vielseitiges Molekül. Genau wie die DNA kodiert die RNA genetische Informationen, die für die Replikation des Lebens unerlässlich sind. Andererseits führen RNA-Moleküle, genau wie Proteine, chemische Reaktionen durch. Ein Molekül, das sowohl die Information tragen als auch die Anweisungen durch chemische Reaktionen ausführen kann, ist eine attraktive Eigenschaft für die synthetische Biologie, in der versucht wird, minimal lebende Systeme von Grund auf aufzubauen. Die Suche nach einem einfachen Weg zur Kontrolle der RNA-Aktivität war jedoch schon immer eine große Herausforderung.

In einer neuen Studie, die in der Fachzeitschrift PNAS veröffentlicht wurde, haben Tomasz Czerniak und James Sáenz entdeckt, dass Lipide die Aktivität von RNA in einem einfachen synthetischen System direkt modulieren können. „Dies eröffnet neue Möglichkeiten, wie wir RNA-Lipid-Wechselwirkungen für das Bioengineering nutzen können, zum Beispiel für die Verabreichung von mRNA-Therapien“, sagt [Dr. James Sáenz](#), Forschungsgruppenleiter am B CUBE - Center for Molecular Bioengineering und leitender Autor der Studie. Darüber hinaus kann diese Arbeit auch dazu beitragen, Hinweise auf den Ursprung des Lebens in der Urzeit zu erhalten. Eine verbreitete Hypothese zur Entstehung des Lebens besagt, dass das Leben wahrscheinlich aus selbstreplizierenden RNA-Molekülen entstanden ist, Jahre vor der Entwicklung von DNA und Proteinen. In diesem Fall wäre die einfache und wirksame Modulation der RNA-Aktivität der Schlüssel für die Organisation des frühen Lebens auf einer urzeitlichen Erde.

Die RNA-Lipid-Welt

Die Wissenschaftler testeten, wie gut verschiedene Arten von RNA-Molekülen mit Lipidmembranen interagieren. Sie fanden heraus, dass einige RNAs die Lipide besser binden als andere und dass dies von der Sequenz und der Struktur des RNA-Moleküls abhängt. Insbesondere Guanin - einer der vier Bausteine, aus denen RNA besteht - war für die Bindung der RNA an die Lipide entscheidend. Das Hinzufügen zusätzlicher Guaninketten zu den RNAs machte diese noch haftender und bot eine Möglichkeit, die Stärke der RNA-Lipid-Wechselwirkungen zu kontrollieren.

Es stellte sich heraus, dass Guanin nicht nur die RNA-Lipid-Bindung direkt verstärkt, sondern sie auch klebriger macht, indem es die Faltung von RNAs in verschiedene Strukturen fördert. Eine solche Struktur, ein so genannter G-Quadruplex, kommt in Zellen vor und ist als wichtiges Element der RNA-Aktivität und -Regulierung bekannt. „Dies wirft die Möglichkeit auf, dass RNA-Lipid-

Interaktionen in modernen Zellen immer noch stattfinden, möglicherweise als Relikt einer längst ausgestorbenen RNA-Lipid-Welt“, sagt Sáenz.

Lipide geben RNA Selbstkontrolle

Nachdem die Forscher herausgefunden hatten, wie man RNA so verändern kann, dass sie besser an Lipiden haftet, untersuchten sie die RNA-Lipid-Interaktionen genauer. Sie konnten zeigen, dass diese Interaktionen genutzt werden können, um die Aktivität von RNAs zu kontrollieren, die chemische Reaktionen katalysieren. „Meines Wissens ist dies das erste Mal, dass jemand sequenzspezifische Effekte in der Art und Weise nachgewiesen hat, wie ein Lipid die RNA-Katalyse beeinflussen kann“, sagt Professor Gerald Joyce vom Salk Institute for Biological Studies in Kalifornien, der nicht an der Studie beteiligt war.

Die Zukunft der RNA-Lipid-Wechselwirkungen

„In einem nächsten Schritt möchten wir verstehen, wie man RNA-Lipid-Wechselwirkungen nutzen kann, um synthetisches Leben zu entwickeln, und ob diese Wechselwirkungen in modernen Organismen, einschließlich des Menschen, wichtig sind“, erklärt Sáenz. Das Team weist auch darauf hin, dass die Erkenntnisse aus ihrer Arbeit neue Möglichkeiten für die Entwicklung von Lipid-Nanopartikeln für mRNA-Impfstoffformulierungen bieten könnten.

Finanzierung

Das Projekt wurde ursprünglich konzipiert, als Dr. James Sáenz Postdoktorand am Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik (MPI-CBG) in Dresden war und von der Simons Foundation finanziert wurde. Die Forschungsarbeiten wurden am B CUBE - Center for Molecular Bioengineering der TU Dresden fortgeführt und durch ein Stipendium der Initiative „Life?“ der Volkswagen-Stiftung und durch das Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert.

Originalveröffentlichung

Tomasz Czerniak, James Sáenz: **Lipid membranes modulate the activity of RNA through sequence-dependent interactions.** *PNAS* (January 2022)

Link: <https://doi.org/10.1073/pnas.2119235119>

Über das B CUBE

Das B CUBE - Center for Molecular Bioengineering wurde 2008 als Zentrum für Innovationskompetenz (ZIK) durch die Initiative „Unternehmen Region“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung gegründet. Es ist Teil des Center for Molecular and Cellular Bioengineering (CMCB). Die Forschungstätigkeit des B CUBE konzentriert sich auf die Untersuchung lebender Strukturen auf molekularer Ebene und die Übersetzung der daraus resultierenden Erkenntnisse in innovative Methoden, Materialien und Technologien.

Web: www.tu-dresden.de/bcube