

## Einfach mal den Schalter umlegen

### **HIRI und Universität Cambridge entschlüsseln Protein in Cardioviren, das Infektionen verstärkt, aber auch hemmen kann**

Forscher:innen vom Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) in Würzburg und der Universität Cambridge haben bei der Analyse des 2A-Proteins von Cardioviren einen Gen-Schalter entschlüsselt. Durch eine besondere RNA-bindende Faltung in seiner Struktur aktiviert das Protein die sogenannte ribosomale Leserasterverschiebung und ermöglicht es dem Virus, sich zu vermehren. Zugleich kann eine Anhäufung von 2A diesen Prozess während der Infektion abschalten – eine virale Achillesferse, auf die künftige RNA-basierte Therapien zielen könnten. Die neuen Erkenntnisse wurden im Fachmagazin *Nature Communications* publiziert. Das HIRI ist eine gemeinsame Einrichtung des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig und der Julius-Maximilians-Universität Würzburg (JMU).

Infektionen mit dem Enzephalomyokarditis-Virus (EMCV) betreffen unter anderem verschiedene Säugetiere wie etwa Schweine und Schimpansen. Doch auch der Mensch kann sich infizieren, Fieber und entzündliche Erkrankungen, etwa des Gehirns, sind die Folge. Wie andere Cardioviren – oder wie auch das hochinfektiöse Coronavirus SARS-CoV-2 – ist EMCV ein RNA-Virus: Sein Erbgut besteht aus Ribonukleinsäuren (RNA). Da Viren keinen eigenen Stoffwechsel haben und nicht selbst Proteine erzeugen können, um sich zu vermehren, infizieren sie einen Wirt und dringen in dessen Zellen ein. Dort manipulieren sie den Translationsprozess, mit dessen Hilfe aus einer Boten-RNA (mRNA) Proteine gebildet werden, um ihre eigenen Proteine herzustellen: Sie übernehmen die Kontrolle über die Ribosomen – die Fabriken der Proteinsynthese.

### **Der Vermehrungstrick: proteinmodulierte Leserasterverschiebung**

Die Manipulation dieser zellulären Fabriken gelingt durch die ribosomale Leserasterverschiebung: Beim Ablesen und Übersetzen der genetischen Informationen in der Boten-RNA – einem streng kontrollierten Vorgang in einer bestimmten Reihenfolge, der innerhalb einer Ribosom genannten Zellstruktur stattfindet – wird eine Verschiebung des Leserasters hin zu einer anderen Stelle erzwungen. Dies ändert die Art, wie die gesamte Sequenz decodiert wird, und ermöglicht es, mehr als ein Protein aus einer einzigen Boten-RNA zu synthetisieren.

„Indem sie den Translationsmotor des Wirts kapern und das System korrumpieren, um ihre eigenen Proteine zu produzieren, haben sich Viren als furchterregende zelluläre Eindringlinge erwiesen“, sagt Jun. Prof. Neva Caliskan, Forschungsgruppenleiterin am Würzburger Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) und korrespondierende Autorin der Studie.

„In unserer aktuellen Arbeit haben wir uns darauf konzentriert zu untersuchen, wie dieser Prozess bei der EMCV-Replikation reguliert wird. Dem multifunktionalen 2A-Protein kommt dabei eine Schlüsselrolle zu“, ergänzt Prof. Ian Brierley, Gruppenleiter an der Pathologie der Universität Cambridge und neben Caliskan Mitinitiator der Untersuchungen.

Die Wissenschaftler:innen an der Universität Cambridge haben die Kristallstruktur von 2A gelöst und dabei eine neue Proteinfaltung und ihr Zusammenwirken mit den Ribosomen entdeckt. Dr. Chris Hill, einer der Erstautoren der Studie und inzwischen Gruppenleiter an der Universität York, erklärt:

„Die Faltung ist ganz besonders und ähnelt keinem anderen bekannten Muster. Das lässt uns die jahrelangen Arbeiten darüber besser verstehen, wie das multifunktionale 2A-Protein mit seinen Zielen interagieren kann.“

Das Forscherteam konnte außerdem zeigen, wie die Proteinfaltung dazu beiträgt, dass das EMC-Virus an die RNA des Wirtsribosoms bindet. „Das Andocken des 2A-Proteins an die RNA stabilisiert deren Struktur und erzwingt eine Rasterverschiebung“, sagt Lukáš Pekárek, der ebenfalls zum Erstautorenteam der wissenschaftlichen Studie zählt. „Diesen Effekt konnten wir, hochaufgelöst durch unsere optischen Pinzetten, genau beobachten“, so der HIRI-Doktorand im Caliskan-Labor.

„Zu Beginn einer EMCV-Infektion ist das 2A-Protein noch nicht vorhanden, stattdessen sind andere Proteine aktiv, die das Virus zur Replikation seines Genoms benötigt“, sagt HIRI-Doktorandin Anuja Kibe, die ebenfalls an der Studie mitgewirkt hat. Bei Fortschreiten der Infektion trete 2A dann gehäuft auf und stimuliere die Rasterverschiebung, die der Erreger braucht, um Proteine für die Produktion der Virusstruktur herzustellen.

„Die Bindefähigkeit von 2A und ihr stabilisierender Effekt auf die Wirts-RNA haben zur Folge, dass die Translationsmaschinerie gestoppt wird“, erklärt Pekárek. „Dieses besondere Protein wirkt also regelrecht wie ein Schalter, durch den die weitere Virusvermehrung gehemmt werden kann.“

Die weiterführende Forschung kann an dieser viralen Achillesferse ansetzen, um darauf zielende RNA-Technologien und -Therapeutika zu entwickeln und in die medizinische Anwendung zu bringen.

## Über Cardioviren

Cardioviren gehören zu den kleinsten Viren, die es auf der Welt gibt. Ihr Durchmesser beträgt etwa 22 bis 30 Nanometer. Das ist etwa tausendmal kleiner als der Durchmesser eines Haares – und damit viel zu klein, um Viren dieser Größe unter einem Mikroskop sichtbar zu machen. RNAs, also Ribonukleinsäuren, aus denen das Genom dieser Viren besteht, sind nochmals kleiner. Wissenschaftler:innen am HIRI arbeiten deswegen unter anderem mit optischen Pinzetten. Diese ermöglichen es, molekulare Strukturen und RNA-Funktionen in atomarer Auflösung zu untersuchen.

## Originalpublikation

Hill C H, Pekárek L, Naphthine S, Kibe A, Firth A E, Graham S C, Caliskan N, Brierley I. Structural and molecular basis for Cardiovirus 2A protein as a viral gene expression switch. *Nature Communications*, 9. Dezember 2021. DOI: 10.1038/s41467-021-27400-7. (<https://doi.org/10.1038/s41467-021-27400-7>)

Die Studie wurde unter anderem aus Mitteln des Wellcome Trust, der Helmholtz-Gemeinschaft und des Europäischen Forschungsrats gefördert.

## Das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung:

Am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) untersuchen Wissenschaftler die Mechanismen von Infektionen und ihrer Abwehr. Was Bakterien oder Viren zu Krankheitserregern macht: Das zu verstehen soll den Schlüssel zur Entwicklung neuer Medikamente und Impfstoffe liefern. Das HZI ist Mitglied im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF). Weitere Informationen: [www.helmholtz-hzi.de](http://www.helmholtz-hzi.de)

## Das Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung:

Das Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) wurde im Mai 2017 als

gemeinsame Einrichtung des Braunschweiger Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) und der Julius-Maximilians-Universität Würzburg (JMU) gegründet. Mit Sitz auf dem Campus des Würzburger Uniklinikums widmet sich das HIRI als weltweit erstes Institut seiner Art der Rolle von Ribonukleinsäuren (RNAs) in Infektionsprozessen. Auf Basis dieser Erkenntnisse werden in einem integrativen Forschungsansatz neue Therapieansätze entwickelt und diese durch Entwicklung pharmazeutischer Anwendungsformen klinisch anwendbar gemacht. [www.helmholtz-hiri.de](http://www.helmholtz-hiri.de)