

Neues CRISPR-Element steuert Virenabwehr

Mechanismus zur Priorisierung der Immunantwort entschlüsselt

Was muss ich heute alles erledigen und welche Aufgabe ist am dringlichsten? Ob im Beruf oder im Privatleben: Menschen müssen ständig Prioritäten setzen. Bakterien geht es nicht anders: Auch sie müssen priorisieren, wenn es um die Bekämpfung von Viren mit CRISPR geht. Wie diese Prioritätensetzung bei der Virenabwehr funktioniert, war jedoch lange unklar. Wissenschaftler:innen vom Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) in Würzburg, einem Joint Venture des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) und der Julius-Maximilians-Universität Würzburg (JMU), haben nun in Kooperation mit Forschenden der Universitäten in Würzburg, Freiburg und Leipzig erstmals einen zugrundeliegenden Mechanismus beschrieben. Ihre Forschungsergebnisse wurden im Fachmagazin *Nature Microbiology* veröffentlicht.

Die meisten Bakterien verfügen über CRISPR-Cas-Systeme, die sie vor Virusinfektionen schützen. Die Abwehrsysteme nehmen Schnipsel der viralen DNA auf und speichern sie zwischen festen, sich wiederholenden Sequenzen. Diese Abschnitte – abwechselnd bestehend aus Wiederholungen und DNA-Schnipseln von Viren – produzieren dann CRISPR-Ribonukleinsäuren (RNA, von engl. ribonucleic acid). Die CRISPR-RNA helfen dem System, Viren zu erkennen und zu bekämpfen. So bietet das Aufnehmen eines viralen DNA-Schnipsels sofortigen Schutz. Durch dessen Speicherung in der Bakterien-DNA wird der Schutz auch an neue Generationen weitergegeben.

Gegen Systemüberlastung gewappnet – aber wie?

Das Speichern birgt jedoch ein Risiko: Wenn Dutzende oder sogar Hunderte solcher Schnipsel vorliegen, überfordert die gleichzeitige Suche die CRISPR-Cas-Systeme. Deswegen haben die Systeme eine Methode entwickelt, um die neusten Schnipsel für die Abwehr zu priorisieren. Sie bieten so einen stärkeren Schutz gegen die Viren, mit denen die Zelle zuletzt in Berührung gekommen ist. Das Phänomen war zwar bereits bekannt, der zugrundeliegende Mechanismus jedoch bisher ein Rätsel.

Das Forschungsteam hat nun unter Verwendung des CRISPR-Cas9-Systems des Erregers *Streptococcus pyogenes* als Modell herausgefunden, dass die sogenannte Leader-RNA die Immunabwehr priorisiert. Diese Sequenz grenzt an den Abschnitt aus Wiederholungen und Viren-DNA an und ist ansonsten für das Aufnehmen der Viren-DNA verantwortlich. Bei der Transkription, also dem Umschreiben von DNA in RNA, faltet sie sich mithilfe der ersten beiden Wiederholungen, die den neusten Virusschnipsel umgeben.

Sie treibt so die Produktion der ersten CRISPR-RNA stärker an als die anderer CRISPR-RNAs. Das System bereitet sich also auf die Suche nach dem Virus vor, das zuletzt in die Zelle eingedrungen ist. „Der Mechanismus findet sich spezifisch bei vielen CRISPR-Systemen mit dem Cas9-Protein, die üblicherweise für die Genombearbeitung verwendet werden. Wahrscheinlich gibt es jedoch noch weitere Mechanismen für die Priorisierung der Virenabwehr“, sagt Chunyu Liao, Erstautorin der im Fachmagazin *Nature Microbiology* veröffentlichten Studie und ehemals HIRI-Postdoc.

Neues CRISPR-Element, neue Möglichkeiten

„Dieses Ergebnis war völlig unerwartet. Bisher wurde angenommen, dass die Leader-Sequenz nur steuert, wo neue virale Schnipsel integriert werden“, sagt der korrespondierende Autor der Studie, Chase Beisel. Beisel ist Professor an der JMU und Leiter der Abteilung Synthetische RNA-Biologie am HIRI.

„Die Struktur, die sich zwischen dieser Sequenz und den ersten beiden sich wiederholenden Abschnitten bildet, ist ein neues Element in der CRISPR-Biologie. Es offenbart eine weitere Möglichkeit, wie RNA zur Immunabwehr beitragen kann. Unsere Forschungsarbeit weist der Leader-Sequenz, die bisher nicht mit der CRISPR-RNA-Produktion in Verbindung gebracht wurde, eine ganz neue Rolle zu“, ergänzt Liao.

„Der Chemie-Nobelpreis 2020 wurde unter anderem für die Entdeckung verliehen, wie CRISPR-Systeme mit Cas9 CRISPR-RNAs produzieren. Unsere Studie bietet neue Einblicke in diesen Prozess: Sie zeigt, warum die Position dieser Schnipsel genauso wichtig ist wie deren Sequenz“, beschreibt Beisel die Bedeutung der Forschungsergebnisse.

Dieser neu entdeckte Mechanismus bietet nicht nur Einblicke in das Wettrüsten zwischen Bakterien und Viren, sondern könnte auch zur Entwicklung von multiplexfähigen CRISPR-Technologien für die Behandlung von Krankheiten genutzt werden, die durch eine Vielzahl von Mutationen im Genom verursacht werden.

Originalpublikation

Spacer prioritization in CRISPR-Cas9 immunity is enabled by the leader RNA. Liao C, Sharma S, Svensson SL, Kibe A, Weinberg Z, Alkhnbashi OS, Bischler T, Backofen R, Caliskan N, Sharma CM, Beisel CL (2022). *Nature Microbiology*, DOI: 10.1038/s41564-022-01074-3

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

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