

Viren kleben RNA an Proteine

Bisher ging man davon aus, dass RNAs und Proteine im Rahmen zellulärer Abläufe nur kurzzeitig miteinander interagieren. Das stimmt so nicht, wie Forschende des Max-Planck-Instituts für terrestrische Mikrobiologie in Marburg entdeckten. Im Entwicklungszyklus von Bakterien-Viren werden bestimmte RNAs fest an Wirtsproteine „angeklebt“. Das Prinzip der RNAylierung könnte neue Wege für die Phagentherapie oder die Entwicklung von Medikamenten eröffnen.

„Leben beruht auf Beziehungen zwischen Molekülen“, schrieb der berühmte Biologe Linus Pauling. Wechselwirkungen zwischen Proteinen und RNA (Ribonukleinsäuren) bestimmen beispielsweise die Translation, die Reparatur der Erbinformation oder den Transport von zellulären Bausteinen. Dabei handelt es sich um vorübergehende Kontakte zwischen RNA und RNA-bindenden Proteinen, die auf bestimmten RNA-Strukturen oder -Sequenzen beruhen.

Nun entdeckte ein Forschungsteam des Max-Planck-Instituts in Marburg, dass Protein und RNA auch fest, in einer sogenannten kovalenten Bindung, miteinander verknüpft sein können.

Bakteriophagen, die „schnellen Killer“

In ihrer Studie, die in der aktuellen Ausgabe des Fachblattes Nature erschienen ist, untersuchte die Forschungsgruppe um Dr. Katharina Höfer ein System aus Bakterien und Bakterienviren (Bakteriophagen). Diese greifen jeweils ganz bestimmte Bakterien an, wie zum Beispiel der T4-Phage, der das Bakterium E. coli infiziert. Dabei ist T4 ein „schneller Killer“: 20 bis 30 Minuten nach Beginn der Infektion ist die Bakterienzelle zerstört. Das ist schneller als ein Antibiotikum wirkt. Angesichts zunehmender Antibiotikaresistenzen wird die Phagentherapie daher als mögliche Alternative zur Behandlung bakterieller Infektionen erforscht.

Um die Bakterienzelle zu infizieren, hat der T4-Phage faszinierende Strategien entwickelt. Nach dem Eindringen verwendet er als Biokatalysatoren unter anderem drei verschiedene ADP-Ribosyltransferasen (ART). Diese Enzyme übertragen einen Teil des Coenzym Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (NAD). So verändern die ARTs mehr als 30 Wirtsproteine in ihren Wechselwirkungen. Der Phage programmiert die Zelle um und tötet sie letztlich ab.

NAD-RNA verbindet RNA- und Phagenforschung

Katharina Höfer beschäftigt sich seit längerem mit der Funktion von RNA. Ihr besonderes Interesse gilt den NAD-RNAs, also RNAs, die einen NAD-Anhängsel tragen. Acht Jahre zuvor hatte die Wissenschaftlerin mit Kollegen von der Universität Heidelberg entdeckt, dass diese Art von RNA in Bakterien vorkommt. Inzwischen wurden NAD-RNAs in verschiedenen Formen und Größen und in zahlreichen Organismengruppen nachgewiesen, aber ihre biologische Bedeutung blieb unklar.

Die Forscherin fragte sich: Kann eine ADP-Ribosyltransferase, wie sie der T4-Phage einsetzt, vielleicht nicht nur NAD, sondern auch NAD-RNA übertragen? Um diese Frage zu beantworten, mussten die Forschenden viele Methoden selbst entwickeln. Doch dann war klar: Die ART ModB des T4-Phagen akzeptiert – sowohl im Reagenzglas als auch in vivo, im lebenden System – nicht nur NAD, sondern tatsächlich auch NAD-RNA als Substrat. Die Forscherin nannte diese neuartige

Reaktion – die Bindung einer ganzen RNA an ein Protein – RNAylierung. Sie stellt ein völlig neues Konzept der natürlichen RNA-Protein-Interaktion dar.

Phagen könnten durch RNAylierung zelluläre Ressourcen kontrollieren

Doch warum nutzt der T4 Phage die RNAylierung? Offenbar ist der Vorgang für eine effiziente Phageninfektion unerlässlich, denn Mutanten von T4-Phagen, denen ModB fehlt, töten Bakterien deutlich langsamer ab.

Die Forschergruppe konnte in lebenden Zellen zeigen, dass ModB spezifisch verschiedene RNAs an bakterielle Proteine bindet, die an der Translation beteiligt sind.

Maik Wolfram-Schauerte, Erstautor der Studie, sagt: „RNAylierung könnte Teil der Strategie des Phagen sein. Die Bindung bakterieller RNA an Ribosomen könnte die Translation bakterieller Proteine stoppen und es dem Phagen so ermöglichen, die Biosynthese seiner eigenen Proteine zu regulieren.“

RNAylierung als neues Werkzeug für die Synthetische Biologie

Um die molekularen Mechanismen der RNAylierung zu erforschen, startete Katharina Höfer eine Zusammenarbeit mit Forschenden der Universität Heidelberg und des Max-Planck-Instituts für multidisziplinäre Wissenschaften in Göttingen.

Warum ist ihre Entdeckung so spannend? Katharina Forscher erklärt: „Unsere Ergebnisse erweitern nicht nur das bisherige Bild vom Entwicklungszyklus der Phagen. Sie weisen auf eine völlig neue biologische Rolle der NAD-modifizierten RNA hin, nämlich die Aktivierung der RNA für die enzymatische Übertragung auf ein Protein. Das eröffnet auch ganz neue Wege in der Forschung.“

Zum Beispiel könnte die RNAylierung zukünftig ein Werkzeug für die Synthetische Biologie werden. Als „molekularer Klebstoff“ ließe sie sich zur Bildung spezifischer RNA-Protein-Konjugate einsetzen, um die Eigenschaften von Proteinen und Nukleinsäuren kombiniert nutzen zu können.

Noch sind viele Fragen offen. „Manche ARTs akzeptieren die NAD-RNA, andere nicht – hier stellt sich die Frage nach dem genauen Mechanismus“, erklärt Katharina Höfer. „Die Schwierigkeit: Die Modifikation ist relativ groß und komplex. Im lebenden System erschwert die Vielfalt der Zielproteine und RNAs die Untersuchung. Um die Funktion der RNAylierung aufzuklären, müssen wir neue Methoden entwickeln, um unsere speziellen Fragestellungen in der lebenden Zelle untersuchen zu können.“

Originalpublikation:

Wolfram-Schauerte, M.; Pozhydaieva, N.; Grawenhoff, J.; Welp, L. M.; Silber, I.; Wulf, A.; Billau, F. A.; Glatter, T.; Urlaub, H.; Jäschke, A.; Höfer, K.

A viral ADP-ribosyltransferase attaches RNA chains to host proteins

Nature, 16. August 2023

DOI: 10.1038/s41586-023-06429-2