



Virale Infektionen - Verräterische Muster

Virale Infektionen - Verräterische Muster

Viren-infizierte Zellen werden von ihren Eindringlingen zur Produktion viraler Proteine gezwungen. Dazu schleusen die Viren RNA-Moleküle als Bauanleitung für die Proteine in ihren Wirt. Zur Abwehr der ungebetenen Gäste besitzen Zellen spezielle Sensoren: Bestimmte Proteine, sogenannte RIG-I like Rezeptoren (kurz RLRs) können körperfremde RNA erkennen und das angeborene Immunsystem zur Abwehr der fremden Moleküle aktivieren. "Aus in vitro Versuchen weiß man, dass die RLRs bestimmte RNA-Muster erkennen. Bisher war es aber unklar, wie RLRs - insbesondere der MDA5 Rezeptor - virale RNA in lebenden Zellen erkennt", sagt Professor Karl-Peter Hopfner vom Genzentrum der LMU. Stabile Bindung durch UV-Licht
Hopfners Team benützte in Zusammenarbeit mit Forschungsgruppen um Karl-Klaus Conzelmann und Johannes Söding (beide LMU) sowie Adolfo García-Sastre (Mount Sinai Hospital, New York) nun eine spezielle experimentelle Strategie, mit der Protein-RNA Komplexe aus virus-infizierten Zellen isoliert und untersucht werden können: Da die Bindung zwischen RLR-Protein und RNA-Bindungspartner normalerweise nur sehr schwach ist, stabilisierten die Wissenschaftler diese Interaktion, indem sie mit dem Masernvirus infizierte Zellen mit einem photoaktivierbarem RNA-Bestandteil fütterten, der dann in neu gebildete virale RNA eingebaut wird. "Wenn sich nun Proteine in unmittelbarer Nähe zu dieser veränderten RNA befinden, kann durch Bestrahlung der Zellen mit UV Licht eine stabile Bindung zwischen dem Protein und der RNA induziert werden", sagt Hopfner. Die so entstandenen Protein-RNA-Komplexe wurden anschließend aus der Zelle isoliert, das Protein abgetrennt und die Zusammensetzung der RNA mit Hilfe von Deep Sequencing ermittelt. "So konnten wir genau feststellen, mit welchen Elementen der viralen RNA die Rezeptoren interagieren, was Aufschlüsse gibt, wie RLRs körperfremde RNA detektieren und was diese von endogener RNA unterscheidet", erklärt Hopfner. Als Ergebnis konnten die Wissenschaftler zeigen, dass die RLRs RIG-I und MDA5 auch in lebenden, mit dem Masernvirus infizierten Zellen bestimmte Teile der viralen RNA detektieren. Masern-Viren, aber auch zahlreiche andere Erreger wie etwa das Tollwut-Virus, besitzen ein RNA Genom. Das bedeutet, dass das Erbmaterial im Virus nicht in Form von DNA sondern direkt als RNA zur Verfügung steht, das entweder direkt oder erst nach der Synthese eines Botenmoleküls, der komplementären Boten-RNA (mRNA), in Proteine übersetzt wird. Virensensoren erkennen bestimmte RNA-Bereiche
"Während RIG-I wie in vitro auch in vivo bevorzugt bestimmte Muster an den ungeschützten Enden verschiedener viraler RNAs erkennt, detektiert MDA5 überraschenderweise nur bestimmte Regionen innerhalb viraler mRNA und offensichtlich nicht auf dem viralen Genom", sagt Hopfner. Diese Regionen unterscheiden sich außerdem in ihrer Zusammensetzung von den restlichen viralen RNAs, was auf einen Zusammenhang zwischen dem Aufbau der RNA und der Erkennung durch MDA5 schließen lässt. Im nächsten Schritt wollen die Wissenschaftler die Interaktion von RLRs mit weiteren Viren untersuchen, um die Grundlagen der Erkennung körperfremder RNAs durch RLRs noch detaillierter zu erforschen. Auf diese Weise wollen sie besser verstehen, warum verschiedene Viren unterschiedlich gut vom menschlichen Immunsystem erkannt werden und wie RLR assoziierter Autoimmunkrankheiten - wie etwa der rheumatoiden Arthritis - entstehen. Beides könnte in der Zukunft dazu beitragen, neue therapeutische Strategien zu entwickeln. göd
Publikation:
In vivo ligands of MDA5 and RIG-I in measles virus infected cells
Simon Runge, Konstantin M. J. Sparrer, Charlotte Lässig, Katharina Hembach, Alina Baum, Adolfo García-Sastre, Johannes Söding, Karl-Klaus Conzelmann, Karl-Peter Hopfner
PloS Pathogens 2014
Kontakt:
Prof. Dr. Karl-Peter Hopfner
Genzentrum
Tel. +49 (0) 2180 76953
Fax. +49 (0) 2180 76999
E-Mail: hopfner@genzentrum.lmu.de
<http://www.hopfner.genzentrum.lmu.de>

Pressekontakt

Ludwig-Maximilians-Universität München

80539 München

hopfner@genzentrum.lmu.de

Firmenkontakt

Ludwig-Maximilians-Universität München

80539 München

hopfner@genzentrum.lmu.de

Die LMU ist eine der führenden Universitäten in Europa mit einer über 500-jährigen Tradition. Sie nutzt ihren Erfolg in der Exzellenzinitiative, um ihr Profil als forschungsstarke Universität in den nächsten Jahren zu schärfen und ihre Position international weiter auszubauen. Mit ihrem breiten und ausdifferenzierten Fächerspektrum verfügt die LMU über ein großes Potenzial für innovative Grundlagenforschung und eine qualitativ hochwertige Lehre - sei es im Kern der einzelnen Disziplinen oder im inter- und transdisziplinären Verbund verschiedener Wissensfelder. Dabei ist es eine zentrale Aufgabe der Universität, Strukturen und Rahmenbedingungen so zu verändern, dass die Gleichstellung von Frauen und Männern in allen Qualifikationsstufen und Leitungspositionen in Wissenschaft und Forschung erreicht wird. Die LMU ist in ein breites internationales Netzwerk eingebettet und kooperiert mit mehr als 400 renommierten Partnern aus aller Welt - auf allen Ebenen von Studium über Forschung bis hin zur Verwaltung. Die regionalen Schwerpunkte ihrer Internationalisierung bilden dabei Europa, Nordamerika und Asien.