



Die Kristallstruktur der Aptamerdomäne des preQ1 Riboschalters

Der Funktion von Riboschaltern auf der Spur

Von Klaus Lottersberger

Innsbrucker Chemiker klären in nie dagewesener Präzision auf, wie ein bakterieller Riboschalter funktioniert. Eine einzige Base entscheidet zwischen „An“ und „Aus“. Bakterielle Riboschalter sind nicht nur interessante Ziele für neuartige Antibiotika, sie könnten in Zukunft auch dazu verwendet werden, Bakterien „umzuprogrammieren“, um Umweltgifte zu vernichten.

Für beide Anwendungen ist es zunächst nötig, die Funktionsweise natürlicher Riboschalter besser zu verstehen. Auf diesem grundlegenden Forschungsgebiet ist Innsbrucker Chemikern nun ein großer Fortschritt gelungen. Riboschalter sind multifunktionelle Boten-RNAs (messenger RNAs), die nicht nur den Code eines Genprodukts transportieren, sondern gleichzeitig als Sensor und als Schalter dienen können. Mit ihrer Hilfe messen Bakterien die Konzentration lebenswichtiger Stoffwechselprodukte und passen ihre Produktionsmaschinerie dem aktuellen Bedarf an. Bindet das Stoffwechselprodukt an das eine Ende des Riboschalters, faltet sich das andere blitzschnell um und blockiert so die weitere Synthese des Biomoleküls.

boschalters in bisher unerreichter Auflösung analysiert. Sie kommen zu einer verblüffenden Erkenntnis: Eine einzige Nukleotidbase entscheidet über den Zustand des Schalters. Die soeben in PNAS veröffentlichte Arbeit⁽¹⁾ fand im Rahmen des GEN-AU-Projekts zu nichtkodierenden RNAs statt, das von der Innsbrucker Firma CEMIT gemanagt wird, und wurde auch vom Wissenschaftsfonds FWF gefördert.

⁽¹⁾ Rieder et al. „Folding of a transcriptionally acting PreQ1 riboswitch“, PNAS, online-Ausgabe, DOI: 10.1073/pnas.0914925107

AUSGEKLÜGELTE VERFAHREN IM EINSATZ

Untersuchungsobjekt war der kleinste bisher bekannte Riboschalter namens preQ1. Dieser Mini-Riboschalter kommt in verschiedenen Bakterien vor, darunter *Fusobacterium nucleatum*, das in der Mund- und Darmflora des Menschen auftritt und Infektionen verursachen kann. Er reguliert die Fähigkeit, das für Bakterien lebenswichtige Molekül Queuosin herzustellen, indem er die Konzentration eines Vorläuferprodukts namens preQ1 misst. Ulrike Rieder aus Micuras Gruppe stellte chemisch markierte Riboschalter für die Fluoreszenz- und NMR-Spektroskopie her. Die große Kunst des Labellings ist dabei, die Struktur der RNA so wenig wie irgend möglich zu verändern. Mit Hilfe ausgeklügelter Verfahren konnten die Wissenschaftler einzelne Nukleotidbasen markieren und erkennen, wie sich deren Positionen beim Umfalten des Schalters verändern. So fanden sie heraus, dass die Bindung von preQ1 eine bestimmte Nukleotidbase blockiert, die dadurch nicht mehr für die charakteristische Faltung des „An-Zustands“ zur Verfügung steht. Der „Aus-Zustand“ des Schalters wird durch das Vorhandensein von preQ1 jedoch nicht beeinflusst, so dass sich das Gleichgewicht beider Schalterstellungen zu dessen Gunsten verschiebt. Die Kommunikation zwischen der Bindestelle und der Schalterfunktion läuft also über diese eine, entscheidende Nukleotidbase.



Info

Die Riboschalter-Forschung könnte in Zukunft auch praktische Anwendungen finden. So wurde diese Form der Gen-Regulation beim Menschen bisher nicht nachgewiesen. Das macht sie für die Pharma-Industrie interessant: Denn die Blockade von für Mikroben lebenswichtigen Riboschaltern könnte eine neue Klasse von Antibiotika erschließen – ohne die Vorgänge in menschlichen Zellen zu stören.

Auch synthetische Biologen interessieren sich für Riboschalter. So ist es kürzlich gelungen, einen künstlichen Riboschalter in *E. coli* Bakterien einzubauen, der sie dazu veranlasst, das Herbizid und Umweltgift Atrazin aufzuspüren und abzubauen.

Doch woher „weiß“ das eine Ende, was das andere tut? Wie funktioniert die Kommunikation innerhalb der RNA? Chemiker um Prof. Ronald Micura vom Center for Molecular Biosciences (CMBI) der Universität Innsbruck sind diesen Fragen nachgegangen und haben das Umfalten eines Ri-