

Projekt 1 (P1): Charakterisierung der Wirkungsweise spleißregulatorischer Proteine, die die HIV-1 Spleißstellenselektion und -nutzung determinieren

Projektleiter: Schaal, Heiner, apl. Prof. Dr. rer.nat.

Leiter BSL-3 Labor
Institut für Virologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsstr. 1, Geb. 22.21
40225 Düsseldorf
<http://www.uni-duesseldorf.de/rna/index.php>

Zusammenfassung des Projektes:

HIV-1 gehört zur Gruppe der Retroviren, die sich durch zwei einzelsträngige RNA Moleküle mit (+) Polarität auszeichnen. Anders als bei positivsträngigen RNA Viren, wie z.B. dem Poliovirus, kann die retrovirale RNA allerdings nicht unmittelbar nach der Infektion als Matrize für die Translation der viralen Proteine genutzt werden, sondern muss zunächst, mit Hilfe der für die Retroviren kennzeichnenden reversen Transkriptase, in doppelsträngige DNA zurück übersetzt werden. Nach dem aktiven Import in den Zellkern integriert diese DNA Kopie als Provirus in das Wirtsgenom und unterliegt damit vollständig den Mechanismen der zellulären Genexpression. Dennoch gibt es virusspezifische Besonderheiten, die insbesondere bei der RNA Prozessierung der genomischen RNA deutlich werden. Dies liegt vor allem in der Kompaktheit des retroviralen Genoms begründet, das in einigen Bereichen alle drei Leserahmen für die Translation seiner Proteine nutzt. Verbunden mit dem Cap-abhängigen Translationsmechanismus der Wirtszelle bedeutet dies für die HIV-1 Replikation, dass das Primärtranskript einerseits extensiv gespleißt werden muss, damit alle acht offenen Leserahmen effizient translatiert werden können, andererseits muss die ungespleißte RNA ins Cytoplasma exportiert werden, damit genomische RNA für neue Virionen zur Verfügung steht.

Diese Balance zwischen extensivem Spleißens einerseits und Nicht-Spleißens andererseits – also der Nutzung bzw. nicht Nutzung ein und derselben Spleißstellensequenz – wird durch eine Reihe zellulärer spleißregulatorischer Proteine gewährleistet, deren Wirkungsweise wir aufklären möchten, um zu verstehen wie diese zellulären Proteine die selektive HIV-1 Spleißstellennutzung regulieren.