



Kai Papenfort

Jahrgang 1981. 2000–2005 Biologiestudium, Universität Marburg. 2006–2010 Promotion bei Prof. Dr. Vogel, MPI für Infektionsbiologie, und Prof. Dr. Börner, HU Berlin. 2006 Marie-Curie Short Term Fellow, IFR, Norwich, UK. 2007–2009 Stipendiat Boehringer Ingelheim

Fonds. Seit 2010 Postdoc am Institut für Molekulare Infektionsbiologie der Universität Würzburg.

- Kleine nicht-codierende RNAs (sRNAs) wirken als posttranskriptionale Genregulatoren in Eu- und Prokaryoten. Enterobakterien, wie *Escherichia coli* oder *Salmonella enterica*, besitzen etwa 100 solcher Regulatoren, die spezifisch die Expression *trans*- oder *cis*-codierter Zielgene (Targets) kontrollieren. Zur verbreitetsten und bestuntersuchten Gruppe von sRNAs gehören solche, die mit dem RNA-Chaperon Hfq assoziieren. Homologe von Hfq wurden etwa bei der Hälfte aller Prokaryoten annotiert, und Mutationen des *hfq*-Gens haben häufig pleiotrope Konsequenzen [1]. Aus molekularer Sicht ist Hfq sowohl für die Stabilität vieler sRNAs notwendig als auch für deren Bindung an oftmals mehrere Target-mRNAs. Besonders die Kontrolle vieler mRNAs durch eine einzige RNA galt lange nicht als selbstverständlich. Geprägt durch die Entdeckung der prototypischen *MicF*-sRNA, welche die Translation der *ompF*-mRNA durch Bindung an die Ribosomenbindestelle (RBS) inhibiert [2], etablierte sich dieses Prinzip der Translationskontrolle als Dogma der posttranskriptionalen Genregulation in Bakterien. Die RBS stellt aber kei-

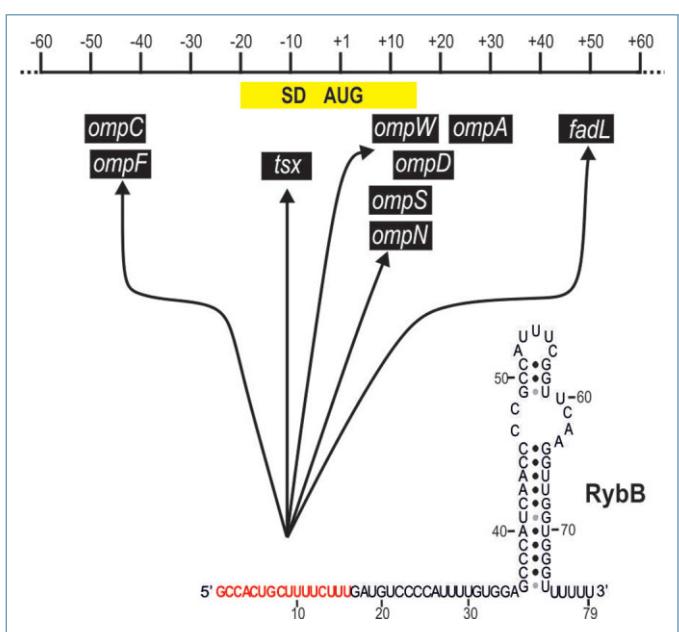
neswegen den einzigen Angriffspunkt zur Expressionskontrolle durch Hfq-bindende RNAs dar: Die codierende Sequenz sowie der RBS vorgelagerte Bereiche wurden als effiziente Bindestellen identifiziert; sRNAs agieren demnach weitaus flexibler als angenommen.

Ein interessantes Beispiel solcher Komplexität stellt die konservierte sRNA RybB dar. Transkriptionell kontrolliert durch den alternativen Sigma-Faktor  $\sigma^E$ , inhibiert RybB mindestens elf Target-mRNAs, die allesamt für Proteine der äußeren Zellhülle codieren. Dieser biologisch wichtige Prozess wird initiiert, wenn die Zellhülle der Bakterien beschädigt wird oder wenn es zur Anhäufung ungefalteter Proteine im Periplasma kommt. RybB arbeitet dabei als eine Art Qualitätskontrolle für die Synthese neuer Membranproteine und erlaubt der Zelle den raschen Umbau der Zellhülle, sobald die Umgebung dies erfordert [3].

Auch auf molekularer Ebene hat sich RybB als vielseitiger Regulator erwiesen. Die Identifikation von RybB-Bindestellen in Target-mRNAs ergab, dass RybB nicht nur durch Bindung der RBS wirkt, sondern häufig an Stel-

len bindet, die nicht direkt mit der Initiation der Translation in Verbindung gebracht werden können (**Abb. 1**). Damit stellt RyBb ein ideales Modellsystem dar, um alternative Wege der posttranskriptionalen Genregulation in Bakterien zu studieren. Tatsächlich ergaben Sequenzvergleiche mit verwandten Enterobakterien, dass RyBb ein konserviertes 5'-Ende besitzt, und biochemische sowie genetische Experimente zeigten, dass dieser Bereich für die Bindung aller Target-mRNAs ausreichend ist. Tatsächlich kann dieses nur 16 Nukleotide lange Segment an das 5'-Ende einer unverwandten sRNA fusioniert werden, wodurch diese Chimäre ein voll funktionsfähiger sRNA-Regulator wird [4]. Ähnlich den Proteinen sind bakterielle sRNAs also in Domänen aufgeteilt, die unterschiedliche Aufgaben erfüllen und auch auf andere Regulatoren übertragen werden können. Diese Beobachtungen geben wichtige Einblicke in die Evolution prokaryotischer Genome und die Relevanz RNA-vermittelter Genregulation in diesen Organismen. Speziell für den aufstrebenden Bereich der Synthetischen Biologie dürften solche RNAs „aus dem Baukasten“ ein wertvolles Werkzeug zur Reprogrammierung zellulärer Funktionen werden. ■

► **Abb. 1:** RyB erkennt Target-mRNAs mittels der konservierten 5'-Domäne (rot). Der gelbe Kasten signalisiert die Ribosomenbindestelle (RBS); SD: Shine-Dalgarno-Sequenz; AUG: Startcodon der mRNA. Interessanterweise werden die meisten Ziel-mRNAs (schwarze Kästen) außerhalb der RBS gebunden.



## Literatur

- [1] Papenfort K, Vogel J (2010) Regulatory RNA in bacterial pathogens. *Cell Host Microbe* 8:116–127
  - [2] Mizuno T, Chou MY, Inouye M (1984) A unique mechanism regulating gene expression: translational inhibition by a complementary RNA transcript (miRNA). *Proc Natl Acad Sci USA* 81:1966–1970
  - [3] Papenfort K, Pfeiffer V, Mika F et al. (2006) SigmaE-dependent small RNAs of *Salmonella* respond to membrane stress by accelerating global *omp* mRNA decay. *Mol Microbiol* 62:1674–1688
  - [4] Papenfort K, Bouvier M, Mika F et al. (2010) Evidence for an autonomous 5' target recognition domain in an Hfq-associated small RNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 107:20435–20440

### **Korrespondenzadresse:**

Dr. Kai Papenfort  
Institut für Molekulare Infektionsbiologie  
Universität Würzburg  
Josef-Schneider-Straße 2/Bau D15  
D-97080 Würzburg  
Tel.: 0931-3181230  
kai.papenfort@uni-wuerzburg.de