Patrick Pausch

2009–2014 Biologiestudium an der Universität Marburg. 2014–2018 Promotion am LOEWE-Zentrum für Synthetische Mikrobiologie, Marburg, bei Prof. Dr. G. Bange. Seit 2019 Postdoc bei Prof. Dr. J. Doudna, University of California, Berkeley.

DOI: 10.1007/s12268-019-1053-7
© Springer-Verlag 2019

■ Bakterien und Viren haben elegante Mechanismen entwickelt, um jeweils als Sieger aus ihrem Wettstreit hervorzugehen. So verteidigen sich Bakterien durch angeborene Immunmechanismen, etwa Restriktions-/Modifikationssysteme. Diese Abwehr ergänzen CRISPR-Cas-Systeme (CRISPR: *clustered regularly interspaced short palindromic repeat*; Cas: CRISPR-assoziiert), die eine angepasste Immunität gegenüber Viren vermitteln.

CRISPR-Cas-Systeme bestehen in der Regel aus drei Modulen: dem Adaptionsmodul, das fremde DNA erkennt und diese in das *memo-*

VAAM-Promotionspreis 2019

Neue CRISPR-Effektoren durch Wettrüsten

PATRICK PAUSCH

LOEWE-ZENTRUM FÜR SYNTHETISCHE MIKROBIOLOGIE, UNIVERSITÄT MARBURG

ry-Modul, den CRISPR-Array, integriert. Die in dem CRISPR-Array gespeicherte DNA wird transkribiert und reift zu CRISPR-RNA (crRNA), um zusammen mit Cas-Proteinen das Effektor-Modul zu bilden. Dieses kann bekannte Viren durch den Abbau crRNA-komplementärer Sequenzen eliminieren. Abhängig von der Proteinkomposition des Effektors werden CRISPR-Cas-Systeme in zwei Klassen und sechs Typen unterteilt, mit über 30 Untertypen und unzähligen Varianten [1].

Generell setzt sich der Effektor in Typ-I-Systemen aus dem crRNA-tragenden Cascade (CRISPR associated complex for antiviral defense)-Komplex und der Nuklease/Helikase Cas3 zusammen. Die Erkennung fremder DNA

durch den Cascade führt zur Bindung und Aktivierung von Cas3, um die DNA abzubauen. Wichtig hierfür ist die große Untereinheit des Cascade, die zwischen eigener und fremder DNA unterscheidet und Cas3 aktiviert.

Interessanterweise existiert ein Typ-I-Cascade ohne große Untereinheit, der Typ-I-F-variant (I-Fv)-Cascade. Durch Strukturaufklärung zeigten wir, dass der Typ-I-Fv-Cascade die fehlende große Untereinheit durch neue strukturelle Elemente kompensiert [2]. Der Vergleich mit dem verwandten Typ-I-F-Cascade beweist, dass die strukturellen Abweichungen in Bereichen auftreten, die nicht nur für die DNA-Erkennung wichtig sind, sondern auch Schwachstellen des Typ-I-F-Cascade-Komplexes darstellen (**Abb. 1**). So können virale Anti-CRISPR (Acr)-Proteine den Typ-I-F-Cascade-Komplex lahmlegen [3]. Für den Typ-I-Fv-Cascade-Komplex sind hingegen keine Acr-Proteine bekannt, die dazu in der Lage wären. Dies legt nahe, dass Typ-I-Fv-Cascade als Antwort auf AcrF-Proteine evolviert ist, und liefert eine Erklärung, warum so viele Varianten von CRISPR-Effektoren existieren. So führt das Bakterien-Viren-Wettrüsten zur Weiterentwicklung von Effektoren, die in der Forschung als „Genschere“ genutzt werden können (z. B. Cas9 und Cas12).

Danksagung

Ich danke meiner ehemaligen Arbeitsgruppe (Gert Bange, Universität Marburg) und Kooperationspartnern (Lennart Randau, MPI-Ter, Marburg).

Literatur

- [1] Makarova KS, Wolf YI, Koonin EV (2018) Classification and nomenclature of CRISPR-Cas systems: where from here? *CRISPR J* 1:325–336
- [2] Pausch P, Müller-Esparza H, Gleditsch D et al. (2017) Structural variation of type I-F CRISPR RNA guided DNA surveillance. *Mol Cell* 67:622–632
- [3] Chowdhury S, Carter J, Rollins MCF et al. (2017) Structure reveals mechanism of viral suppressors that intercept a CRISPR RNA-guided surveillance complex. *Cell* 169:47–57

Korrespondenzadresse:

Dr. Patrick Pausch
Innovative Genomics Institute
University of California, Berkeley
2151 Berkeley Way
CA-94704, USA
ppausch@berkeley.edu

▲ **Abb. 1:** Vergleichende Darstellung der CRISPR-Cas-Cascade-Komplexe vom Typ-I-F und Typ-I-Fv. Während der Typ-I-F-Cascade-Komplex (links, [3]) durch die viralen AcrF1- (grüne Kreise) und AcrF2-Proteine (rotes Sechseck) abgefangen werden kann, sind die angegriffenen Elemente im Typ-I-Fv-Cascade-Komplex (rechts, [2]) so stark verändert, dass AcrF1 und AcrF2 nicht binden können und anstelle die virale DNA gebunden werden kann. Oben: schematische Darstellung der Cascade-Komplexe; unten: Ausschnitt aus den entsprechenden Strukturen.