

Stressbedingte Veränderung in der Erbinformation: Neue Details über die Funktion eines rätselhaften Proteins entschlüsselt

(Wien, 14-02-2018) Eine Forschungsgruppe der MedUni Wien hat in einer aktuellen Studie weitere Hinweise über die Funktion eines enigmatischen Proteins veröffentlicht. Über die biologische Notwendigkeit dieses Proteins, das bestimmte Bausteine in der Erbinformation chemisch verändern kann, wird schon seit längerer Zeit debattiert. Die neue Studie verbindet nun die enzymatische Aktivität dieses Proteins an kleinen RNA-Molekülen, die für die Proteinsynthese wichtig sind, mit potenziell weitreichenden Folgen für die Integrität von Erbinformationen, besonders unter Stressbedingungen.

Methyltransferasen sind Enzyme, die Methylgruppen auf bestimmte Bausteine von Makromolekülen wie DNA (Desoxyribonukleinsäure, Träger von Erbinformation), RNA (Ribonukleinsäure, Vermittler von Erbinformation) als auch von Eiweißen (Proteine, Produkte der Erbinformation) übertragen und somit die Funktion dieser Makromoleküle modulieren können. Die Methyltransferase Dnmt2 wurde ursprünglich als ein Enzym beschrieben, das durch chemische Veränderung der Base Zytosin in DNA (DNA Methylierung) direkten Einfluss auf die Verpackung von Erbinformation und damit epigenetische Funktionen ausüben kann.

Später wurde jedoch herausgefunden, dass Dnmt2 nicht Zytosine in DNA, sondern in Transfer RNAs (tRNAs; Moleküle, die unabdingbar für die Proteinsynthese sind) mit Methylgruppen markiert, und dass diese Zytosin-Methylierung einen Einfluss auf die Stabilität von tRNAs und wahrscheinlich auch auf die Proteinsynthese hat.

Dnmt2-ähnliche Proteine kommen in fast jedem Organismus vor, was schon früh zu der Schlussfolgerung geführt hat, dass diese Enzyme eine wichtige Funktion ausüben. Jedoch können Lebewesen, in denen Dnmt2 durch z.B. Mutationen inaktiviert wurde, auch ohne diese Methyltransferase überleben. Diese Beobachtungen haben BiologInnen schon seit vielen Jahren mit der Frage konfrontiert, für welchen Zweck Dnmt2-ähnliche Enzyme im Laufe der Evolution im Repertoire der Erbinformationen, vom Bakterium bis zum Menschen, erhalten wurden.

Nun konnte eine internationale Studie unter Leitung der Abteilung für Zell- und Entwicklungsbiologie am Zentrum für Anatomie und Zellbiologie der MedUni Wien zeigen, dass die stabilisierende Funktion von Dnmt2 an tRNAs notwendig ist, um die Integrität der Erbinformation unter Stressbedingungen zu gewährleisten. Die ForscherInnen benutzten für



ihre Arbeiten den Modellorganismus *Drosophila melanogaster* (die Fruchtfliege) und beschreiben in der Fachzeitschrift "Cell Reports", dass ohne funktionelles Dnmt2 bestimmte Regionen der Erbinformation verloren gehen bzw. sich durch Rekombination verändern können. Den entscheidenden Hinweis dafür, dass diese Probleme primär durch den Verlust von tRNA- und nicht von DNA-Funktionen zu erklären sind, ergaben Experimente mit einer weiteren evolutionär hochkonservierten RNA Methyltransferase (NSun2).

„Die Entschlüsselung der molekularen Funktionen dieser RNA-modifizierenden Enzyme ist ein wichtiger Schritt dabei, die Rolle des ‚Epitranskriptoms‘ in der Etablierung von bestimmten Genexpressionsmustern besser zu verstehen“, erklärt Studienleiter Matthias Schäfer von der Abteilung für Zell- und Entwicklungsbiologie am Zentrum für Anatomie und Zellbiologie der MedUni Wien, und „die Modulation der Expression von bestimmten Genen mittels epigenetischer Manipulation bzw. durch Einflussnahme auf den Metabolismus von RNAs durch "epitranskriptomische" Mechanismen hat ein enormes medizinisches Potenzial.“

So könnten in Zukunft z.B. beschädigte Erbinformationen spezifisch durch epigenetische Medikamente deaktiviert werden, ohne dass man dafür in die Erbinformation-enthaltende DNA-Sequenz eingreifen muss. „Schon heute werden RNA-basierende Therapeutika in klinischen Studien getestet, und es wird sich bald herausstellen, ob diese Medikamente durch ‚epitranskriptomische‘ Veränderungen z.B. stabilisiert oder einfach nur besser in die gewünschten Zellen oder Gewebe transportiert und damit effektiver gemacht werden können“, fügt Schäfer hinzu. Während die Epigenetik schon jetzt ein Zukunftsfeld der Medizin ist, das vielfältige Möglichkeiten für personalisierte Therapien verspricht, ist das Potenzial der "Epitranscriptomics" kontinuierlich durch weitere Grundlagenforschung zu definieren, um besagte Therapieansätze mit "epitranskriptomischen" Werkzeugen erweitern zu können.

Die internationale Studie entstand unter Federführung der Abteilung für Zell- und Entwicklungsbiologie am Zentrum für Anatomie und Zellbiologie der MedUni Wien in Kooperation mit ForscherInnen vom Deutschen Krebsforschungszentrum und des Institut de Biologie Paris Seine (IBPS). Die Studie wurde vom FWF (Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung) und der DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) gefördert.



Service: Cell Reports

Genencher et al., Mutations in Cytosine-5 tRNA Methyltransferases Impact Mobile Element Expression and Genome Stability at Specific DNA Repeats, *Cell Reports* (2018),
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.01.061>

Rückfragen bitte an:

Mag. Johannes Angerer
**Leiter Kommunikation und
Öffentlichkeitsarbeit**
Tel.: 01/ 40 160-11501
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Mag. Thorsten Medwedeff
Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit
Tel.: 01/ 40 160-11505
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Medizinische Universität Wien – Kurzprofil

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 5.500 MitarbeiterInnen, 26 Universitätskliniken und drei klinischen Instituten, 12 medizinteoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie auch zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich.