

Presseausendung

Spurensuche in der Zelle: Forschungsgruppe entdeckt neues, RNA-modifizierendes Enzym

Wien, 31. Juli 2020

ForscherInnen der Gruppe von Javier Martinez an den Max Perutz Labs, ein Joint Venture der Medizinischen Universität Wien und der Universität Wien, haben eine einzigartige chemische Reaktion am Ende von RNA Molekülen zum ersten Mal in menschlichen Zellen nachgewiesen. Diese Reaktion war bisher nur in Bakterien und Viren bekannt. Auf der Suche nach deren Ursprung in Tausenden von Proteinen sind die Forschenden dem Enzym ANGEL2 auf die Spur gekommen. Die Studie im Top-Journal „Science“ zeigt, dass ANGEL2 eine wichtige Rolle bei zellulären Stressreaktionen spielen könnte. Diese sind bei verschiedenen neurodegenerativen und Stoffwechselerkrankungen von Bedeutung.

Ribonukleinsäure (RNA) ist ein Biomolekül mit zahlreichen Funktionen. RNA kann beispielsweise die im Erbgut enthaltene genetische Information in Proteine, die Arbeitspferde der Zelle, umwandeln. RNA besteht aus einer Kette von Bausteinen, sogenannten Nukleotiden, die auch Zuckergruppen enthalten. In der letzten Zuckergruppe einer RNA-Kette befinden sich chemische Modifikationen, die für eine Vielzahl von zellulären Prozessen von entscheidender Bedeutung sind. Das Team von Javier Martinez untersuchte zunächst, wie eine dieser Modifikationen, eine zyklische Phosphatgruppe, gebildet wird. Später identifizierten die ForscherInnen aber eine Reaktion in menschlichen Zellen, die diese Modifikation entfernt. Das für diese Reaktion verantwortliche Enzym war jedoch bislang unbekannt.

Mithilfe von Proteinreinigungstechniken begaben sich die WissenschaftlerInnen der Max Perutz Labs auf die Spur dieses mysteriösen Enzyms. "Schritt für Schritt filterten wir den Kandidaten aus einer komplexen ‚Suppe‘ von Tausenden von Proteinen heraus. Als Hinweis diente uns dabei die Eigenschaft des Enzyms, das zyklische Phosphat zu entfernen", erklärt die Doktorandin und Erstautorin Paola Hentges Pinto. Schließlich identifizierte sie, zusammen mit Co-Autor Stefan Weitzer, ANGEL2 als das gesuchte Enzym.

ANGEL2 gehört eigentlich zu einer Familie von Enzymen namens Deadenylasen, die eine völlig andere Reaktion an RNA-Enden ausführen. Sie entfernen

eine Kette bestehend aus Adenosin-Nukleotiden am Ende einer speziellen Klasse von RNAs (mRNA), was zu deren Abbau führt. Durch Strukturanalysen im Rahmen einer Zusammenarbeit mit Martin Jinek und Alena Kroupova an der Universität Zürich konnte die Forschungsgruppe den Reaktionsmechanismus aufdecken. Dadurch konnten sie erklären, wie ANGEL2 zyklische Phosphatgruppen an RNA-Enden entfernt, anstatt Adenosinketten abzubauen.

Schließlich haben die ForscherInnen die ANGEL2-Menge in Zellen experimentell verändert. Auf diese Weise konnten sie wichtige Hinweise auf dessen biologische Funktion gewinnen. ANGEL2 ist an einer Stressreaktion beteiligt, der sogenannten UPR (Unfolded Protein Response). Damit Proteine richtig funktionieren, müssen ihre Ketten aus Aminosäuren in eine korrekte dreidimensionale Struktur gefaltet werden. Die UPR wird ausgelöst, wenn sich aufgrund von zellulären Störungen falsch gefaltete, und deshalb nicht funktionelle Proteine anhäufen. Die UPR versucht den Proteinfaltungsdefekt zu korrigieren und die normale Funktion der Zelle wiederherzustellen. "Wir konnten letztendlich zeigen, dass ANGEL2 die UPR reguliert. Das ist eine bedeutende Erkenntnis, da Störungen der UPR bei neurodegenerativen und Stoffwechselerkrankungen eine Rolle spielen", schlussfolgern die ForscherInnen. Diese Erkenntnis liefert auch die Grundlage für einen möglichen therapeutischen Ansatz bei Erkrankungen, die im Zusammenhang mit der UPR stehen.

Publikation:

Paola H. Pinto, Alena Kroupova, Alexander Schleiffer, Karl Mechtler, Martin Jinek, Stefan Weitzer & Javier Martinez: **ANGEL2 is a member of the CCR4 family of deadenylases with 2',3'-cyclic phosphatase activity.** *Science* (2020)

<https://science.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.aba9763>

Über die Max Perutz Labs

Die Max Perutz Labs sind ein Joint Venture der Universität Wien und der Medizinischen Universität Wien. Das Institut betreibt herausragende, international anerkannte Forschung und Lehre auf dem Gebiet der Molekularbiologie. WissenschaftlerInnen der Max Perutz Labs erforschen grundlegende, mechanistische Prozesse in der Biomedizin und verbinden innovative Grundlagenforschung mit medizinisch relevanten Fragestellungen.

Die Max Perutz Labs sind Teil des Vienna BioCenter, einem führenden Hotspot der Lebenswissenschaften in Europa. Am Institut sind rund 50 Forschungsgruppen mit mehr als 450 MitarbeiterInnen aus 40 Nationen tätig.

www.maxperutzlabs.ac.at

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 zwei klinischen Instituten, 12 medizintheoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie auch zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich.

<http://meduniwien.ac.at/>

Rückfragen bitte an:

Medizinische Universität Wien

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

Max Perutz Labs Vienna

Mag. Sabine Fischer
Communications
Tel.: 01/ 42-77 24014
E-Mail: communications@mfpl.ac.at
Dr.-Bohr-Gasse 9, 1030 Wien
www.maxperutzlabs.ac.at