

## Kollidierende Ribosomen aktivieren RNA-Reparatur

**LMU-Forschende decken auf, wie Ribosomen dazu beitragen, RNA-Vernetzungsschäden zu erkennen und zu beheben.**

Aldehyde sind toxische chemische Verbindungen, die im Körper durch Stoffwechselprozesse entstehen, insbesondere bei Alkoholkonsum. Sie sind gefährlich, weil sie an zelluläre Makromoleküle wie DNA, RNA und Proteine binden und diese miteinander vernetzen.

Vernetzungsschäden an der DNA müssen von der Zelle repariert werden, um vorzeitige Alterung und Krebs zu verhindern. Ob und wie Zellen Vernetzungsschäden an der einsträngigen RNA erkennen und beheben, war bisher allerdings unbekannt. Ein Team um Professor Julian Stinglele vom Genzentrum der LMU hat nun gezeigt, dass RNA-Vernetzungsschäden toxisch sind, weil sie die Proteinsynthese beeinträchtigen.

„Bisher war es schwierig, speziell RNA-Vernetzungsschäden zu untersuchen, da die meisten Chemikalien auch die DNA schädigen“, sagt Erstautorin Jacqueline Cordes. „Wir haben daher einen neuen Ansatz gewählt, um RNA-Schäden in Abwesenheit von DNA-Schäden hervorzurufen und zu untersuchen“, fügt Dr. Shubo Zhao hinzu, ebenfalls Erstautor der Studie. Mit diesem neuartigen experimentellen System entdeckten die Forschenden einen bisher unbekanntem Mechanismus, bei dem das Ribosom als Sensor für Vernetzungsschäden fungieren kann. Ribosomen fahren am Botenmolekül mRNA entlang, um die in der mRNA gespeicherte Information in Proteine zu übersetzen. Wie die Forschenden zeigen, bleibt das Ribosom stecken, sobald es auf einen Vernetzungsschaden stößt. Dadurch kommt es zu Kollisionen mit nachfolgenden Ribosomen und die Beseitigung des Schadens wird angestoßen.

„Unsere neuen Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Verbindungen, die üblicherweise nur als DNA-schädigende Wirkstoffe betrachtet werden, das zelluläre Gleichgewicht auf einer viel breiteren Ebene beeinträchtigen. Da solche Wirkstoffe häufig für die Chemotherapie verwendet werden, hat unsere Arbeit unmittelbare Auswirkungen auf das Verständnis der Wirkmechanismen häufig verwendeter Krebsmedikamente“, sagt Stinglele.

### **Originalpublikation:**

Shubo Zhao & Jacqueline Cordes et al.: RNF14-dependent atypical ubiquitylation promotes translation-coupled resolution of RNA-protein crosslinks. *Molecular Cell* 2023