

Die genetische Information jedes Organismus wird in der DNA jeder Zelle gespeichert und über Mittlermoleküle, die RNA genannt werden, in Protein übersetzt. Sowohl DNA als auch RNA verwenden einen Code von 4 Buchstaben um die Information zu speichern und zu exprimieren. Die vier Buchstaben der RNA, A, G, C und U, sind seit Jahrzehnten bekannt, aber eine zunehmende Zahl an Studien zeigt, dass Zellen in der Lage sind, diese vier Buchstaben chemisch zu modifizieren, um die Dekodierungseigenschaften und die Funktion von RNA-Molekülen zu erweitern. Bis heute wurden mehr als hundert verschiedene Modifikationen identifiziert, aber nur eine Handvoll davon wurde näher untersucht. Außerdem ist nur für eine Minderheit der bekannten RNA-Modifikationen geklärt, wie sie in der Zelle produziert werden und was ihre eigentliche Funktion ist. In meinem Projekt werde ich zwei bestimmte Arten der Modifikation näher untersuchen, die man in einer Klasse von Molekülen namens transfer-RNAs (tRNAs) findet. Diese Modifikationen finden sich in einem breiten Spektrum von Arten, von verschiedenen Mikroorganismen bis zum Menschen, aber wir wissen nicht, wie viele und welche tRNAs einer Zelle diese Modifikation tragen. Erste Evidenz legt nahe, dass solche Modifikationen die räumliche Form des Moleküls beeinflussen, welche wiederum ein entscheidender Faktor für die Funktion von tRNAs ist. Mutationen in den Genen der Enzyme, die für diese Modifikationen verantwortlich sind, verursachen eine schwere genetische Erkrankung, die durch Defekte in der Gehirnentwicklung und Diabetes gekennzeichnet ist. Mit einem innovativen Ansatz, der es uns ermöglicht, quasi ein Inventar aller modifizierten RNAs einer Zelle zu erhalten, können wir nun alle tRNAs, welche die entsprechende Modifikation tragen, erfassen. Wir wollen die Auswirkungen dieser Modifikationen auf tRNAs in all ihren Details studieren, darunter auch wie sie Form und Funktion des Moleküls beeinflussen. Darüber hinaus werden wir die Enzyme untersuchen, die für das Anbringen dieser Modifikationen an tRNAs verantwortlich sind, sowie die Auswirkungen auf die Physiologie von Zellen klären, deren tRNAs diese Modifikationen fehlen. In Kooperation mit nationalen und internationalen Partnern wollen wir damit die Biologie dieses weitverbreiteten tRNA-Modifikations-Typs vollständig klären.