

17 Mai 22

## **Wie fehlerhafte mRNA erkannt und zerstört wird**

*Zwei sich ähnelnde Proteine können beim Qualitäts-Kontroll-Mechanismus von fehlerhafter mRNA füreinander einspringen. Damit wurde die Aufgabenverteilung der Proteine neu definiert / Veröffentlichung in „The EMBO Journal“*

Wissenschaftler:innen um Professor Dr. Niels Gehring am Institut für Genetik der Universität zu Köln haben zwei sich ähnelnde Proteine, UPF3A und UPF3B, untersucht, die am Qualitäts-Kontroll-Mechanismus „nonsense-mediated mRNA decay“ (kurz NMD) beteiligt sind. Ihre Ergebnisse zeigen, dass beide Proteine in der Abwesenheit des jeweils anderen dazu in der Lage sind, die Ausführung des NMD zu sichern, und somit zumindest teilweise gleiche Funktionen besitzen. Der Qualitäts-Kontroll-Mechanismus NMD verhindert, dass fehlerhafte mRNA weiter zu Proteinen verarbeitet wird, die wohlmöglich unerwünschte oder sogar giftige Wirkungen in unseren Zellen haben können. Messenger RNA, kurz mRNA, ist seit der Coronapandemie allgemein bekannt. Das Botenmolekül trägt Informationen, aus denen in der Zelle Proteine hergestellt werden können. Der Artikel „Human UPF3A and UPF3B enable fault-tolerant activation of nonsense-mediated mRNA decay“ wurde in *The EMBO Journal* veröffentlicht.

An dem NMD-Prozess sind viele verschiedene Proteine beteiligt. Es ist jedoch noch nicht vollständig verstanden, wie genau diese Proteine zusammenarbeiten, um die mRNA bei der Proteinherstellung zu kontrollieren. Zu den zwei Proteinen UPF3A und UPF3B wurden in den vergangenen Jahren mehrere Theorien geäußert, die teilweise widersprüchlich sind. Während UPF3B als NMD-aktivierender Faktor etabliert ist, wurde von UPF3A behauptet, es sei – trotz seiner Ähnlichkeit zu UPF3B – dessen Gegenspieler und damit ein Hemmer des mRNA Abbaus. Durch umfassende molekularbiologische Untersuchungen wie RNA-Sequenzierung, Massenspektrometrie und CRISPR-Cas9 zeigte das Kölner Team, dass beide Proteine in der Lage sind die Qualitätskontrolle der mRNA zu aktivieren und somit fehlerhafte mRNA unschädlich zu machen. Zudem konnte das Team weiterhin die etablierte Funktion von UPF3B als sogenanntes „Brücken-Protein“ widerlegen. Die Hauptaufgabe von UPF3B war demnach, als Verbindung zweier Proteinkomplexe, also wie eine Brücke zwischen

zwei Pfeilern, zu dienen, um somit die Erkennung von fehlerhaften mRNAs zu ermöglichen. Aber auch ohne die Interaktion mit einem der beiden Proteinkomplexe, also einem der Pfeiler – was eine Brücke zum Einstürzen bringen würde – ist das Protein UPF3B in der Lage seine normale Funktion auszuüben. Es scheint also noch eine Brücken-unabhängige Funktion auszuführen.

„Wir wollten die Diskussion um die beiden UPF3-Proteine beenden und die Frage beantworten, ob sie die gleichen oder gegensätzliche Funktionen haben“, sagt Professor Gehring. Die Ergebnisse liefern zudem neue Erkenntnisse über die Funktionen von UPF3B. „Diese Erkenntnisse sind wichtig, da bekannt ist, dass Menschen mit Lernschwierigkeiten in einigen Fällen Mutationen in dem Gen für das UPF3B Protein tragen. Wir hoffen durch die weitere Erforschung des Proteins UPF3B den Zusammenhang zu seiner Funktion im menschlichen Gehirn zu entschlüsseln. Aber dafür müssen wir zunächst verstehen, was genau die molekulare Aufgabe des Proteins ist.“

**Inhaltlicher Kontakt:**

Professor Dr. Niels Gehring  
Institut für Genetik der Universität zu Köln  
+49 221 470 3873  
ngehring@uni-koeln.de

**Presse und Kommunikation:**

Dr. Anna Euteneuer  
+49 221 478 84043  
anna.euteneuer@uni-koeln.de

**Veröffentlichung:**

Damaris Wallmeroth, Jan-Wilm Lackmann, Sabrina Kueckelmann, Janine Altmüller, Christoph Dieterich, Volker Boehm, Niels H. Gehring. Human UPF3A and UPF3B enable fault-tolerant activation of nonsense-mediated mRNA decay. The EMBO Journal. 2022

<https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/emj.2021109191>