

## Biomol\_FIRe

Biomolecular interactions characterized by Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry

<b>Programm / Ausschreibung</b>	Kooperationsstrukturen, Kooperationsstrukturen, F&E-Infrastrukturförderung Ausschreibung 2023	<b>Status</b>	laufend
<b>Projektstart</b>	01.08.2024	<b>Projektende</b>	31.07.2027
<b>Zeitraum</b>	2024 - 2027	<b>Projektlaufzeit</b>	36 Monate
<b>Keywords</b>	FT-ICR mass spectrometry; RNA binders; RNA modifications; RNA (bio)chemistry/biophysics; RNA interactions		

### Projektbeschreibung

Unser international anerkanntes Forschungsteam benötigt eine High-End Infrastruktur (12 T FT-ICR), um neue Wege in der biomolekularen Massenspektrometrie (MS) mit Schwerpunkt auf Ribonukleinsäuren (RNA) zu beschreiten. Zur Untersuchung von RNA Struktur, Modifikation, Reaktivität/Katalyse und Interaktionen mit Proteinen, kleinen Molekülen und anorganischen Ionen, die die molekulare Grundlage von Regulierungsprozessen in Zellen bilden, werden wir NEUE INTEGRIERTE MASSENSPEKTROMETRIE-BASIERTE STRUKTURCHEMISCHE ANSÄTZE entwickeln. Wir werden unser exzellentes Fachwissen, das von der Massenspektrometrie über die NMR Spektroskopie bis zur synthetischen Chemie reicht, bündeln, um hochaktuelle Forschungsthemen mit unseren neu entwickelten Ansätzen zu bearbeiten. Dabei werden wir RNA mit Relevanz für wichtige biologische Prozesse und humane Krankheiten, darunter virale RNA-Motive (SARS-CoV2, HIV, Hepatitis-Virus, Influenza-Virus usw.), mRNA-Riboswitches und Ribozyme, und deren Interaktionen mit Peptiden, Proteinen, organischen Molekülen und anorganischen Ionen untersuchen, um die RNA-Erkennung im Kontext der zellulären Regulation zu verstehen. Durch die Identifizierung von RNA Bindungsmotiven mit FT-ICR MS werden diese Studien die Bewertung viraler RNA als potenzielle Wirkstoff-Targets ermöglichen. Intrinsische Determinanten biologisch relevanter Reaktionen wie RNA Spaltung, Alkylierung und Nucleosidumwandlung werden sowohl in der Gasphase als auch in Lösung untersucht, um ein bisher unerreichtes Verständnis der zugrunde liegenden chemischen Mechanismen zu erlangen. Wir werden effiziente Synthesewege für Isotopen-markierte Nucleoside und selektiv markierte RNA zur Quantifizierung von Modifikationen, zur Messung der Dynamik von RNA-Protein Komplexen in Pulse-Chase Experimenten und zur Bestimmung der Kinetik von RNA-modifizierenden Enzymen entwickeln, um mögliche Korrelationen zwischen RNA-Modifikationen und Umweltfaktoren zu entdecken. Darüberhinaus werden massgeschneiderte synthetische RNA-Binder die FT-ICR MS Ansätze validieren und neue Leitstrukturen für die Entdeckung von Medikamenten gegen RNA-Targets identifizieren.

Die neu gewonnenen Erkenntnisse werden innovative Impulse für die Wirkstoffentwicklung (RNA-Therapeutika, RNA-Impfstoffe, Antisense-RNA, siRNAs usw.) zur Bekämpfung humaner Krankheiten, die z. B. durch Viren verursacht werden, liefern und die Tür für Kooperationen mit Forschungsabteilungen des öffentlichen Sektors und der Pharmaindustrie öffnen. Die Infrastruktur wird auch einen bedeutenden Mehrwert für die AUSBILDUNG VON STUDENTEN bringen, die als Schlüsselpersonal in der chemischen, pharmazeutischen und biotechnologischen Industrie dringend benötigt werden. Durch

synergetische Kooperationen zwischen Forschern der Innsbrucker Universitäten wird die Infrastruktur dazu dienen, den international anerkannten RNA-Hotspot in Tirol zu festigen und zu einer weltweit führenden Position im Bereich der Nukleinsäurechemie und -biologie zu führen.

## **Abstract**

Our internationally recognized research team requires high-end infrastructure (12 T FT-ICR instrument) to break new ground in biomolecular mass spectrometry (MS) with focus on ribonucleic acids (RNA). To study RNA structure, modification, reactivity/catalysis, and interactions with proteins, small molecules and inorganic ions that form the molecular basis of regulatory processes in cells, we will develop NEW INTEGRATED MASS SPECTROMETRY BASED STRUCTURAL CHEMISTRY APPROACHES. We will combine our excellent expertise, which ranges from mass spectrometry and NMR spectroscopy to synthetic chemistry, to address cutting-edge research topics with our newly developed approaches. We will study RNA relevant to important biological processes and human diseases, including viral RNA motifs (SARS-CoV2, HIV, hepatitis virus, influenza virus, etc.), mRNA riboswitches and ribozymes, and their interactions with peptides, proteins, organic molecules and inorganic ions to understand RNA recognition in the context of cellular regulation. By identifying RNA binding motifs using FT-ICR MS, these studies will enable the evaluation of viral RNA as potential drug targets. Intrinsic determinants of biologically relevant reactions including RNA cleavage, alkylation and nucleoside conversion will be studied both in the gas phase and in solution to gain an unprecedented fundamental understanding of the underlying chemical mechanisms. We will develop efficient synthetic routes for isotope-labeled nucleosides and selectively labeled RNA to quantify modifications, to measure the dynamics of RNA-protein complexes in pulse-chase experiments, and to determine the kinetics of RNA-modifying enzymes in order to discover possible correlations between RNA modifications and environmental factors. Furthermore, tailored synthetic RNA binders will validate the FT-ICR MS approaches and identify new lead structures for drug discovery against RNA targets.

The novel insights gained from these studies will provide fresh impetus for the development of drugs (RNA therapeutics, RNA vaccines, antisense RNA, siRNAs, etc.) to combat human diseases caused, for example, by viral pathogens, and open the door to collaborations with research departments from the public sector and the pharmaceutical industry. Importantly, the infrastructure will add significant value to the EDUCATION OF STUDENTS who are in high demand as key personnel in the chemical, pharmaceutical, and biotechnology industries. By enabling synergistic cooperations between researchers at the Center for Molecular Biosciences Innsbruck (CMBI) of the University of Innsbruck and the Medical University of Innsbruck, the infrastructure will serve to consolidate the internationally recognized 'RNA hot spot' in Tyrol and propel it towards a worldwide leading position in the field of nucleic acids chemistry and biology.

## **Projektpartner**

- Universität Innsbruck