

# Molekulare Physiologie 8

## Ribonukleinsäure – RNA – Abschrift der DNA

### Barbara C. Biedermann mRNA-Spleissung – Reifungsvorgang und Erhöhung der Proteinviefalt

Gene von eukaryoten Zellen enthalten nebst der kodierenden DNA-Sequenz nicht kodierende DNA-Abschnitte. Die kodierenden Genabschnitte heissen Exons. Sie werden durch nicht kodierende DNA-Sequenzen, die Introns, unterbrochen. Bei gewissen Genen macht die nicht ko-

dierende DNA über 90% des Gens aus. Auch die Anzahl der Exons pro Gen variiert von 1 bis 4 (z.B. C-reaktives Protein, Interferon- $\gamma$ ) bis zu über 40 (z.B. Elastin, Kollagen). Der Bauplan eines Moleküls ist mathematisch genau (Abb. 1 ). Hier leistet sich die Natur in der Regel keine Fehler. Bevor die mRNA den Zellkern verlässt, werden ihr die nicht-kodierenden Abschnitte, die den Intron-Sequenzen entsprechen, entfernt. Diese Spleissung erfolgt wiederum durch eine ganze Reihe von Protein-RNA-Partikeln, den sogenannten «small nuclear ribonucleoproteins» oder snRNP (genannt: «snurps»). Die RNA in den snRNPs dient der Identifikation (wiederum mit Hilfe von komplementärer Basenpaarung) und Annäherung von Spleiss-Signalen in den Intronsequenzen der Gene (Abb. 2 ). U1- und U2-snRNP binden an die beiden Intron-Erkennungssignale der primären mRNA und bringen die beiden Stellen zusammen. U4/U6-snRNP schneiden das 5'-Ende des Introns präzise ab und verbinden es als Schlaufe mit der Ribose des Adenins in der U2-snRNP-Bindungsregion. Anschließend wird das Intron als lassoähnliche Schlaufe wiederum präzise vom Beginn des nächsten Exons abgetrennt und die beiden Exons verbunden. Das «spliceasom» trennt sich von der mRNA, zerfällt in seine Einzelteile, und die Intron-schleife wird abgebaut (Abb. 3 ). Die Anordnung von Genen in Exon- und Intron-Abschnitte scheint auf den ersten Blick aufwendig, kompliziert und wenig haushälterisch. Bakterien haben im übrigen gar keine Intronsequenzen. Der Zwang zur scheinbar umständlichen Zusammenstellung von Genpuzzlesteinen hat jedoch vermutlich auch die genetische Rekombination zwischen verschiedenen Genen erleichtert. So wurde die Entstehung neuer Proteine beschleunigt und mit Hilfe der Selektion die Evolution von besser funktionierenden Proteinen erleichtert. Im übrigen birgt die modulare Zusammenstellung einzelner Funktionsdomänen zum reifen Protein einen weiteren Vorteil, der gerade in mehrzelligen Organismen rege genutzt wird: Durch alternative Spleissung werden gewisse Proteinabschnitte (z.B. die Transmembran-Re-

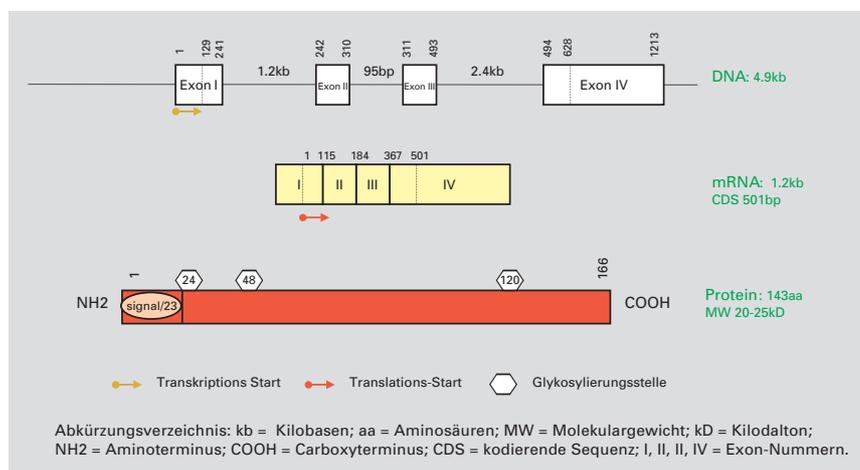


Abbildung 1.

Der Bauplan eines Gens: z.B. Interferon- $\gamma$ . Interferon- $\gamma$  ist ein vielfältig wirksames Zytokin, das von T-Lymphozyten nach Kontakt mit Antigen synthetisiert wird. Das Interferon- $\gamma$ -Gen ist 4,9 Kilobasen lang und hat 4 Exons. Bei der RNA-Reifung werden die Intron-Sequenzen herausgespleisst und die reife mRNA ist dann nur noch 1,2 kb lang. Die kodierende Sequenz umfasst 501 Basenpaare, die wiederum für ein 166 Aminosäuren langes Protein kodieren. Die Signalsequenz, die das Protein an den richtigen Ort in der Zelle leitet, wird schliesslich vom als Propeptid bezeichneten Roh-Protein im endoplasmatischen Retikulum abgespalten. Das reife Interferon- $\gamma$  besteht aus 143 Aminosäuren. Sein endgültiges Molekulargewicht wird noch massgeblich durch die Glykosylierung (langkettige Verzuckerung von bestimmten Aminosäuren) mitbestimmt. PS: der (Nukleotid-)Zahlensalat stimmt haargenau!

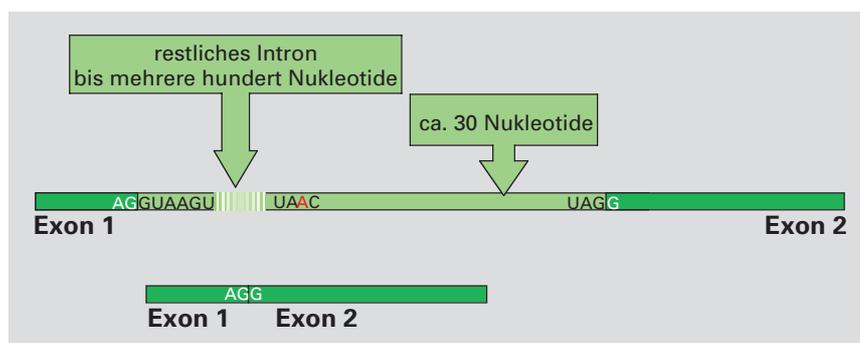
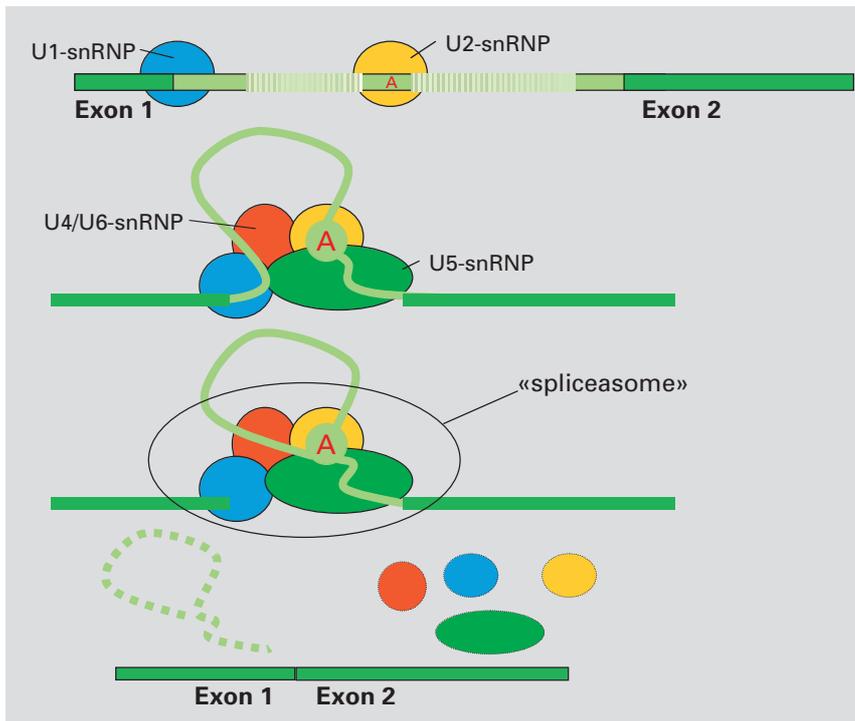


Abbildung 2.

RNA-Erkennungssequenzen für die RNA-Spleissung. Die Nukleotidsequenz AGGUAAGU dient als Andockstelle für U1-snRNP an der 5'-Spleissseite. Die Nukleotidsequenz UAAC ist die Andockstelle für U2-snRNP. Und die Nukleotidsequenz UAGG markiert die 3'-Spleissseite, mit der die 5'-Spleissseite verbunden wird.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Barbara C. Biedermann  
Medizinische Universitätsklinik  
Kantonsspital  
CH-4101 Bruderholz  
[barbara.biedermann@unibas.ch](mailto:barbara.biedermann@unibas.ch)



**Abbildung 3.**  
Der RNA-Spleissmechanismus.

gion) weggelassen und schon entsteht z.B. anstelle eines membranständigen Proteins seine lösliche Variante. Übrigens werden rund  $\frac{3}{4}$  der menschlichen Multi-Exon-Gene alternativ gespleisst, wie eine kürzliche, systematische Untersuchung gezeigt hat.