

6. Zusammenfassung

Die Synthese der für die einzelnen Zellen typischen Proteine wird nicht nur durch die Funktion spezifischer Transkriptionsfaktoren, sondern auch auf posttranskriptionaler Ebene reguliert. Eine wichtige Form der posttranskriptionalen Genregulation ist die subzelluläre RNA-Lokalisation in Verbindung mit einer lokalen Proteinsynthese. Während dieses Vorgangs spielen *cis*-agierende Sequenzelemente innerhalb der transportierten RNA-Moleküle sowie daran bindende *trans*-Faktoren eine zentrale Rolle. Das Protein MARTA1 wurde als möglicher *trans*-Faktor der in Neuronen somatodendritisch lokalisierten MAP2-mRNA aus dem Gehirn adulter Ratten isoliert. Es bindet dabei spezifisch an das Dendritic Targeting Element (DTE) der RNA. Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, MARTA1 als MAP2-DTE interagierendes Protein funktionell zu charakterisieren und damit einen Beitrag zur Aufklärung der posttranskriptionalen Regulation zu leisten.

Durch RT-PCR wurde die MARTA1-cDNA-Sequenz aus dem Gehirn adulter Ratten amplifiziert, kloniert und analysiert. MARTA1 zeigt hohe Sequenzidentitäten zu den Mitgliedern der FBP-Familie. Diese Proteine sind an unterschiedlichen Schritten des RNA-Metabolismus, wie zum Beispiel Transkription, Prozessierung, subzellulärer Transport oder lokale Translationskontrolle, beteiligt. Alle Mitglieder der FBP-Familie besitzen in ihrer zentralen Region vier KH-Domänen. Durch UV-Quervernetzungs-Analysen wurde im Rahmen dieser Arbeit gezeigt, daß diese Domänen bei MARTA1 für die spezifische Interaktion mit dem MAP2-DTE verantwortlich sind. In verschiedenen Zellsystemen ist MARTA1 in granulärer Form im Zellkern verteilt. Es besitzt ein klassisches Kernlokalisierungssignal im aminoterminalen Bereich sowie je ein unkonventionelles Signal im zentralen und carboxyterminalen Bereich. Außerdem kommen in der MARTA1-Sequenz Motive mit Transkriptions-Aktivierungspotential vor.

Mit Hilfe des Hefe-Zwei-Hybrid-Systems wurden die MARTA1-Interaktionspartner E1B-AP5 und SiahBP identifiziert. Untersuchungen zur Kolo-kalisation der Interaktionspartner sowie Koimmunpräzipitationen rekombinanter und endogener Proteine bestätigten die Spezifität der Interaktionen. Mittels Untersuchungen in Hefe-Zellen wurde gezeigt, daß sowohl E1B-AP5 als auch SiahBP mit dem zentralen, die KH-Domänen enthaltenden MARTA1-Bereich interagieren. Beide Interaktionspartner sind im Zellkern an Transkriptionsprozessen beteiligt. SiahBP nimmt außerdem eine Funktion beim Spleißen wahr. E1B-AP5 scheint am Transport von RNA-Molekülen aus dem Zellkern beteiligt zu sein.

Zusammengenommen deuten die Ergebnisse dieser Arbeit auf multifunktionelle Eigenschaften von MARTA1 im RNA-Metabolismus hin. Vermutlich nimmt das Protein seine

Funktion hauptsächlich im Zellkern wahr. Eventuell begleitet MARTA1 RNA-Moleküle von ihrer Entstehung über die verschiedenen Prozessierungsschritte bis zu ihrem Export aus dem Zellkern und stellt damit eine funktionelle Verbindung verschiedener Schritte des RNA-Metabolismus dar.