Exon-Skipping

J. Arnemann

Abteilung Molekulargenetik, Labor Dr. Wisplinghoff, Köln, Deutschland

Synonym(e) Exon-Verlust

Englischer Begriff exon skipping

Definition Unter Exon-Skipping versteht man das Überspringen („skipping“) eines Exons während des Spleißprozesses aufgrund fehlerhafter Spleißsignale, meist sog. Spleißmutationen.

Beschreibung Bei der Transkription eines Gens wird die komplette genomische DNA-Sequenz vom Transkriptionsstart aus in eine prä-mRNA transkribiert, die sowohl intronische als funktionelle, exonische Abschnitte enthält. Durch den Prozess des Spleißens werden die intronischen Abschnitte herausgeschnitten und die exonischen miteinander verknüpft. Zur Erkennung des Übergangs von Intron zu Exon sind in der prä-mRNA spezifische Signale vorhanden, wie Spleißakzeptor- und Spleißdonorsignale, die für die Ausbildung von Spliceosomen wichtig sind. Die Spliceosomen stellen die Maschinerie zum Ausschneiden der Intronsequenzen

und Zusammenknüpfen der Exon-Abschnitte zur „reifen“ messenger RNA (mRNA). Sie bestehen aus 6 SNRNPs („small nuclear ribonucleoproteins“) SNRPN U1 bis SNRPN U6. Initial bindet SNRPN U1 an die 5'-Spleißstelle im Intron und katalysiert unter Mithilfe weiterer Proteinfaktoren die Anlagerung der weiteren SNRNPs und die Ausbildung eines aktiven Spliceosoms, das an der 3'-Spleißstelle des Introns bindet, den Intronabschnitt entfernt und gleichzeitig die Exonabschnitte miteinander verknüpft.

Sind die Spleißsignale durch eine Sequenzvariation verändert, so erfolgt oftmals keine korrekte oder nur sporadische Ausbildung eines Spliceosoms, was nur wenige korrekt gespleißte und translatierte Moleküle bedingt. Im Falle einer fehlerhaften Spleißsequenz erfolgt die Bindung des Spliceosoms an der Spleißsequenz des nachfolgenden Exons bzw. Introns, und das im aktiven Spliceosom erfasste fehlerhafte Exon wird herausgespleißt und nicht in die mRNA eingebaut. Bei der Translation dieser verkürzten mRNA fehlen im Protein die Aminosäuren des herausgeschnittenen Exons. Das Protein ist in trunkierter Form nur eingeschränkt funktionsfähig.

Literatur

Strachan T, Read AP (2005) Molekulare Humangenetik. Elsevier GmbH, München