

## ZUSAMMENFASSUNG

Nonsense-vermittelter mRNA Abbau (nonsense-mediated mRNA decay; NMD) ist ein translationsabhängiger Qualitätskontrollmechanismus, welcher die Genexpression steuert, indem er verschiedene Arten von Boten-RNAs (mRNAs) mit vorzeitiger oder inkorrektur Translationstermination aus der Zelle entfernt. Neben der Funktion fehlerhafte Transkripte abzubauen, reguliert NMD auch eine Vielzahl von normalen, funktionellen mRNAs und beeinflusst dadurch entscheidend das Transkriptom von verschiedenen Zelltypen, Geweben und sogar ganzer Organismen. Zusätzlich steuert NMD die Ausprägung verschiedener Krankheits-Phänotypen.

Der Abbau von mRNAs wird durch den zentralen NMD Faktor UPF1 initiiert, welcher die NMD Effektoren SMG6 und das SMG5/7-Heterodimer rekrutiert. Zwei verschiedene Mechanismen sind hauptsächlich am Abbau von NMD Substraten beteiligt: Die SMG6-vermittelte endonukleolytische Spaltung des Transkriptes, sowie die durch SMG5/7 induzierte Deadenylierung der mRNA, gefolgt vom Entfernen der 5' RNA-Kappe. Das Ausmaß, in dem diese beiden Mechanismen zum Abbau einzelner Transkripte beitragen, ist bisher nur bedingt bekannt.

Die endonukleolytische Spaltung, welche die mRNA in ein 5' und ein 3' Fragment teilt, wird allgemein als der Hauptabbauweg des NMD betrachtet. Die genauen Positionen, an denen SMG6-spezifische Transkripte spaltet, sind jedoch nicht erforscht und die meisten Nachweise für SMG6-spezifische Substrate sind indirekt. In dieser Arbeit wurde ein Verfahren etabliert, das die unmittelbare Identifizierung von endogenen NMD Substraten durch transkriptomweites Kartieren von 3' Abbauprodukten ermöglicht. Die eingehende Untersuchung von SMG6-spezifischen mRNA Spaltungsereignissen zeigt, sowohl global als auch in Einzelnukleotid-Auflösung, dass der endonukleolytische Abbau durch verschiedene NMD-induzierende Charakteristika hervorgerufen wird, einschließlich vorzeitiger Stoppcodons (premature termination codons; PTCs), stromaufwärts gelegenen offenen Leserahmen (upstream open reading frames; uORFs), Selenocystein-Codons (Sec-Codons) oder langen 3' untranslatierten Bereichen (3' UTRs). Darüber hinaus wurde das Zusammenspiel zwischen endonukleolytischer Spaltung und dem deadenylierungsabhängigen Substratabbau

untersucht. Es wurde beobachtet, dass SMG7 die Effizienz der endonukleolytischen Spaltung für NMD Substrate mit langer 3' UTR, uORFs und Sec-Codons regulieren kann, aber keinen Einfluss auf Transkripte hat, die ein PTC beinhalten.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass SMG7 die SMG6 vermittelte Spaltung verschiedener Zieltranskripte beeinflusst und dass das Ausmaß mit dem die Spaltungseffizienz reguliert wird durch die Architektur der mRNA und die Komposition der RNA-bindenden Proteine bestimmt wird. Dadurch kann NMD sowohl eine abbauende als auch eine regulierende Funktion auf das Transkriptom ausüben. Dies unterstreicht, dass NMD nicht nur dazu dient, fehlerhafte Transkripte aus der Zelle zu entfernen, sondern zusätzlich eine bedeutende Rolle als globaler Regulator der zellulären Genexpression einnimmt.