

#### 4. Zusammenfassung

Das antiapoptotische Bcl-x<sub>L</sub> Protein nimmt eine Schlüsselfunktion in der Kontrolle der Apoptose und damit in der Pathogenese diverser maligner Erkrankungen ein. In dieser Arbeit wurde der Einfluß des 5'-nichtkodierenden Bereiches (5'-NCR) des *bcl-x* Gens und des 5'-nichttranslatierten Bereiches (5'-NTR) der *bcl-x* mRNA auf die Expression des *bcl-x* Gens untersucht.

Die Sequenzierung bisher nicht bekannter Teile des humanen *bcl-x* Gens und Aufklärung der bisher unbekanntenen vollständigen Sequenz der humanen *bcl-x<sub>L</sub>* mRNA sowie Identifizierung und Nachweis bisher nicht bekannter mono- und bicistronischer Spleiß- und Startvarianten der *bcl-x* mRNA in verschiedenen humanen Zelllinien ermöglichten die Identifizierung verschiedener Mechanismen zur Steuerung der Bcl-x Expression.

Die Positionen der verschiedenen Transkriptionsstarts und die Lage der Sequenzdomäne mit der stärksten Promoteraktivität im 5'-nichtkodierenden Bereich des *bcl-x* Gens unterstützen die These, daß sowohl der Transkriptionsstart als auch die Transkriptionsaktivität durch strangabwärts vom Transkriptionsstart gelegene Promotorelemente kontrolliert werden.

Durch die funktionelle Analyse der 5'-nichttranslatierten Region der *bcl-x* mRNA konnte gezeigt werden, daß dieser Bereich eine interne Ribosomeneintrittsstelle enthält, die *bcl-x* mRNA also CAP-unabhängig translatiert werden kann und die Expression des *bcl-x* Gens somit auf Ebene der Translation kontrolliert wird. Die Kontrolle der Expression eines apoptoserelevanten Gens durch IRES-vermittelte Initiation der Translation ist bisher noch nicht beschrieben worden.

Die transiente Expression von antisense- und anti-antisense RNA gegen die 5'-nichttranslatierte Region verschiedener Varianten der *bcl-x* mRNA ermöglichte die Identifizierung der aktiv translatierten *bcl-x* mRNA Form. Außerdem konnte durch diese Experimente erstmals gezeigt werden, daß die CAP-unabhängige Translation der *bcl-x* mRNA durch Expression von RNAs, die nur translationskontrollierende Sequenzen enthalten, kompetitiv gehemmt wird.

---

Die These, daß die hier in verschiedenen humanen Zellen nachgewiesene zelluläre *bcl-x* antisense RNA eine katalytische Funktion beim trans-Spleißen erfüllt, wird durch ihre geringe Konzentration, die Tatsache, daß sie keinen Einfluß auf die Transkription des *bcl-x* Gens hat und die Existenz von zwei bicistronischen *bcl-x<sub>L</sub>* mRNAs gestützt.

Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen auch, daß Aussagen über die Gleichgewichtskonzentration eines Proteins in einem Gewebe oder Zelltyp anhand der Gesamtkonzentration seiner mRNA Varianten nicht zulässig sind, wenn deren Translation differentiell reguliert wird.

---