

MicroRNAs mit Macrowirkung

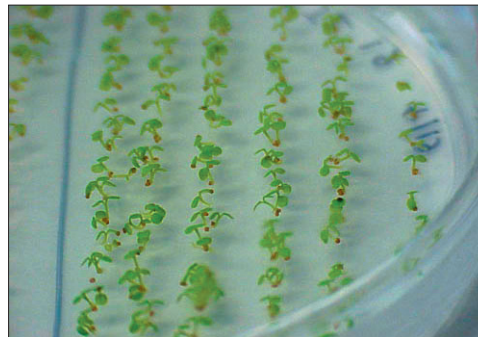
Die Herstellung eines Blattes und anderen dreidimensionalen Organen ist ein hochkomplexer Vorgang. MicroRNAs haben dabei einen entscheidenden Einfluss. Text: **ROGER AESCHBACHER**

Aus DNA entsteht RNA. Aus RNA entstehen Proteine. Die RNAs ist in diesem Prozess bloss Überbringerin der genetischen Informationen. Sie selbst hat keine regulatorische Funktion. Dieses zentrale Dogma der Molekularbiologie ist in den letzten Jahren ins Wanken gekommen. So entdeckte man 1993 im Wurm *Caenorhabditis* kurze RNA Stücke, welche die Entwicklung des Wurmes massgeblich beeinflussen können. Diese kürzest-RNA kann durch Bindung an verschiedene Boten RNAs die Produktion von wichtigen Proteinen unterbinden.

Solche sogenannten MicroRNAs wären vielleicht als obskure Sonderform zur Regulation der Genaktivität vergessen gegangen. Doch neueste Ergebnisse deuten auf einen umfassenden Regulationsmechanismus hin. Forscher fanden in der Gensequenz der Modellpflanze *Arabidopsis thaliana* Hunderte kleiner RNAs. Diese bestehen aus nur etwa 18 bis 25 Einheiten langen Nukleotidketten. Sie hybridisieren spezifisch an eine Klasse von Boten RNAs, welche als Bauanleitung für Transkriptionsfaktoren dienen. Nun steuern Transkriptionsfaktoren bekanntlich die Genaktivität. Und diese bestimmte Klasse von Transkriptionsfaktoren sind interessanterweise in der Pflanzenentwicklung aktiv. Also vermuteten die Bioinformatiker einen entscheidenden Einfluss der MicroRNAs auf die Ausbildung der Pflanzengestalt.

Javier F. Palatnik, Detlef Weigel und ihre Arbeitspartner vom Salk Institute im kalifornischen La Jolla und dem Max Planck Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen haben experimentell genau diese Voraussagen der Bioinformatiker bestätigt. Wie es so oft in der Forschung der Fall ist, waren sie ursprünglich gar nicht mit MicroRNAs beschäftigt. Vielmehr durchsuchten sie eine Kollektion von *Arabidopsis* Keimlingen, der Modellpflanze der Molekularbiologen und Genetiker, nach Mutanten in der Gestaltbildung. Dabei fanden sie eine Mutante, *jaw* genannt, deren Blätter nicht mehr flach sind, son-

dern sich ungleichmässig kräuseln. Solche Änderung in der Morphologie, also der Gestalt, scheinen zwar banal. Doch das Wachstum eines dreidimensionalen Organes, etwa eines Fühlers einer Fliege, ist bei weitem keine triviale Sache. Es beruht auf einer präzisen räumlichen und zeitlichen Koordination von Zellteilungen und -differenzierungen.



In Reih und Glied wächst hier *Arabidopsis thaliana* in der Petrischale. Wie wird die Bildung der Blattform gesteuert?

Palatnik et al. zeigen nun, dass das normale Gen für *jaw* eine microRNA produziert, welche bevorzugt an Boten RNA der Klasse der TCP Transkriptionsfaktoren hybridisiert. Dies führt zum Abbau der TCP RNA. Es können daher keine TCP Proteine gebildet werden. In der Mutante entfaltet *jaw* aber offenbar diese Wirkung auch in Geweben, in denen *jaw* eigentlich nichts zu suchen hätte. Die Folge: die Blätter verwinden sich und erscheinen gezackt.

Zum Beweis, dass tatsächlich die MicroRNA, und nicht etwa die fehlenden TCP-Proteine, die abnorme Gestalt verursachten, machten die Forscher folgendes elegante Experiment. Sie veränderten *jaw* MicroRNAs in der Nukleotidsequenz so, dass diese nur noch schwach an TCP Boten RNA binden konnten. Dadurch konnten sie die Menge an TCP Boten RNA verändern, ohne dabei in den ursprünglichen Regulationsmechanismus eingreifen zu müssen. Ebenfalls unangetastet blieb der Produktionsmechanismus für TCP Protein, da die Sequenz der Bo-

ten RNA unangetastet blieb. Doch fast alle Pflanzen, die mit dieser veränderten *jaw* microRNA transformiert wurden, zeigten vielfältige Defekte in der Ausbildung des Embryos, der Blätter oder der Blüten. Da TCP als Ursache ausgeschlossen worden war, bleibt nur noch diese Möglichkeit: Die grossen Gestaltsänderungen sind auf die veränderte Interaktion zwischen der *jaw* micro RNA and der TCP Boten RNA zurückzuführen.

Dieser posttranskriptionale Regulationsmechanismus ist dabei bei weitem nicht auf Pflanzen beschränkt. In Fliegen stimuliert eine MicroRNA das Zellwachstum und hemmt den gesteuerten Zelltod. Im Menschen beeinflusst die MicroRNA-23 die Ausbildung von Nervenzellen. Diese Entdeckungen sind eine Sensation. Sie beweisen, dass das ursprüngliche Dogma der Molekularbiologen um eine interessante Funktionalität erweitert werden muss: MicroRNA reguliert Boten RNA. Die weitere Bedeutung dieser Entdeckungen ist bereits zu erahnen. Es gibt viele verschiedene MicroRNAs gibt, die an verschiedene Klassen von Transkriptionsfaktoren binden. Und dies erst noch mit unterschiedlicher Stärke. Dies weist auf ein hochkomplexes regulatorisches Netzwerk, mit vielfältigen positiven und negativen Rückkopplungen, hin. Diese Komplexität wird wahrscheinlich nur durch einen integrierten Ansatz, wie es etwa die Systemische Biologie verspricht, verstanden werden können.

Wie immer, wenn eine grosse wissenschaftliche Entdeckung gemacht wird, stellen sich auch sofort neue Fragen. Wo überall sind MicroRNAs aktiv? Könnte dieser Mechanismus ein wichtiger Schlüssel zum Verständnis der Regulation der Organbildung sein? Und überhaupt: Wer reguliert eigentlich die MicroRNAs? <

1 aeschbacher consulting, Oberwilerstr. 60, CH-4054 Basel, bio@skarema.com