

„Stumme“ Gene

A1: ZELLTEILUNG BEI *CAENORHABDITIS ELEGANS*

Welche der etwas mehr als 19.000 Gene steuern die ersten Zyklen der Zellteilung bei *Caenorhabditis elegans*? Um das herauszufinden, müssen alle Gene auf ihren möglichen Beitrag zu den ersten zwei Zellteilungen nach der Befruchtung getestet werden. Also beschlossen Forscher, in 19.000 Einzelerperimenten jeweils ein Gen auszuschalten und dann die Entwicklung des Embryos mit einer an ein Mikroskop angeschlossenen Kamera aufzuzeichnen – und zwar solange, bis der Embryo etwa eine halbe Stunde später das Vierzellstadium erreicht hatte.

Da für jedes Gen mehrere Embryonen untersucht wurden, entstanden insgesamt 40.000 Filmaufnahmen, die die Wissenschaftler nach bestimmten Kriterien analysierten: Dazu gehörten Ei-Größe und -Form, der Zytoplasmafluss, die Zahl und Wanderung der Vorkerne, der Aufbau der Zellteilungsspindel und ihre Positionierung, die Anordnung der Spindelpole, die Bildung der Zellteilungsfurche, Größe und Form der Zellkerne in den Tochterzellen und so weiter – insgesamt 45 verschiedene Kriterien umfasste der Katalog der Wissenschaftler.



A2: WENN GENE STUMM WERDEN...

Doch wie können Zellbiologen überhaupt einzelne Gene gezielt ausschalten? Normalerweise wird im Zellkern, wenn ein bestimmtes Protein hergestellt werden soll, zunächst eine Abschrift des entsprechenden Gens angefertigt. Man bezeichnet diesen Prozess als Transkription. Dabei



entsteht eine einzelsträngige Boten- oder mRNA, mit der entgegengesetzten homologen Basenabfolge. Die mRNA wandert zu den Proteinfabriken der Zelle, den Ribosomen, wo sie abgelesen wird und ihrer Bauanleitung folgend die Proteine entstehen. Schon vor 20 Jahren hatte man bei Pflanzen beobachtet, dass die mRNA durch ein homologes RNA-Stückchen abgefangen werden kann: Diese einzelsträngige *antisense*-RNA paart sich dabei mit der passenden mRNA zu einem funktionslosen Doppelstrang. Das Protein kann nicht mehr hergestellt werden, das Gen wird quasi stumm geschaltet. Forscher sprechen deshalb auch vom „*gene silencing*“. Amerikanische Wissenschaftler fanden später heraus, dass es sich beim *gene silencing*, auch „RNA-Interferenz“ (RNAi) genannt, nicht um eine Absonderlichkeit im Stoffwechsel pflanzlicher Zellen handelt, sondern um einen grundlegenden Mechanismus der Gen-Regulation.

A3: MODELL DER RNA-INTERFERENZ

Und es war *C. elegans*, der den Forschern weiterhalf: An ihm konnten sie zeigen, dass nicht einzelsträngige, sondern doppelsträngige RNA-Schnipsel die sequenzgleiche Boten-RNA in den Wurmzellen blockieren. Ein zellulärer Häcksler, das Enzym *Dicer*, zerlegt diese doppelsträngigen RNA-Moleküle in kleinere Schnipsel aus etwa 20 Nukleotidbausteinen. Diese Schnipsel werden dann von einem Komplex aus verschiedenen Enzymen (RISC) aufgenommen, in Einzelstränge zerlegt und mit der entsprechenden Boten-RNA gepaart. Der funktionslose Doppelstrang wird schließlich von der Zelle abgebaut. Um RNA-Interferenz auszulösen, genügen schon einige wenige RNA-Moleküle. Jedes Mal, wenn der Enzymkomplex eine neue RNA spaltet, wird er nämlich mit einem kurzen RNA-Molekül regeneriert, sodass ein am Anfang doppelsträngiges RNA-Molekül katalytisch viele komplementäre RNAs zerstören kann. Außerdem können die bei der Spaltung erzeugten RNA-Schnipsel durch andere Enzyme in der Zelle verdoppelt werden. Diese Vermehrung stellt sicher, dass die RNA-Interferenz, einmal gestartet, auch dann weiter wirken kann, wenn die auslösende RNA abgebaut wurde. So können etwa Tochterzellen die RNA-Interferenz weiterführen, die in der Mutterzelle eingeleitet wurde.

(Bilder: „Embryogenese von *C. elegans*“ und „*Caenorhabditis elegans*“ / MPG)