

MicroRNA-induzierte DNA-Methylierung – ein neues Regulationsprinzip

Basel Khraiwesh, M. Asif Arif, Gotelinde Seumel, Stephan Ossowski, Detlef Weigel, Ralf Reski* und Wolfgang Frank*; (2010) Transcriptional control of gene expression by microRNAs. Cell 140, 111-122.

Dass microRNAs mit langen RNAs, besonders mRNAs, wechselwirken und so die Genexpression posttranskriptionell regulieren, war bekannt. Die amerikanischen Biologen Mello und Fire erhielten für diese Entdeckung am Wurm *C. elegans* 2006 den Nobelpreis. Dass miRNAs aber auch direkt mit DNA wechselwirken können und so beeinflussen, ob ein Gen überhaupt abgelesen wird, hat Anfang Januar erstmals eine Gruppe um Prof. Dr. Ralf Reski und PD Dr. Wolfgang Frank (Universität Freiburg) sowie Prof. Dr. Detlef Weigel (MPI für Entwicklungsbiologie, Tübingen) gezeigt. Im Moos *Physcomitrella patens* erzeugten sie durch homologe Rekombination Nullmutanten für das DICER-Like 1b-Protein. Trotz Mutation reiften in den Knock-out-Moosen genau wie im Wildtyp miRNAs heran, doch deren Ziel-RNAs wurden nicht mehr zerschnitten. Gleichwohl waren die Mengen dieser Ziel-RNAs in den Mutanten verringert statt erhöht. Dies lag daran, dass speziell die Gene, die die Ziel-RNAs kodieren, in den genetisch veränderten Moosen – aber nicht im Wildtyp – methyliert vorlagen. Sie fanden, dass das Mengenverhältnis von miRNA zu Ziel-RNA dieses epigenetische Gene Silencing auslöst. Der vermutlich konservierte Mechanismus könnte immer dann eine Rolle spielen, wenn eine schnelle Reaktion auf sich ändernde Umweltbedingungen gefragt ist. Im Wildtyp-Moos brachte auch das Stresshormon Abscisinsäure (ABA) die Genexpression epigenetisch zum Schweigen.

Laborwelt:

Wie kam Ihnen die Idee zu der Studie und was war Ihre Arbeitshypothese?

Reski:

DICER-Proteine sind zentral für die RNA-Interferenz (RNAi). Während Tiere und der Mensch in der Regel nur ein Gen haben, das für ein DICER-Protein kodiert, besitzen die meisten Pflanzen davon vier verschiedene. Wir eröffneten uns durch die Analyse der einzelnen Moosgene ein genaueres Verständnis der vielfältigen Funktionen dieses Schlüsselproteins. Unsere Arbeitshypothese, die sich dann ja auch bestätigt hat, war, dass wir die einzelnen verschiedenen Funktionen, die DICER ausüben kann, im Moos besser als im Menschen oder im Wurm analysieren können.

Laborwelt:

Wie haben Sie das untersucht?

Reski:

In *Physcomitrella* kann man ähnlich effizient wie in der Hefe gezielt einzelne Gene durch das sogenannte *gene targeting* mutieren. In den meisten Höheren Eukaryoten geht dies nicht. Eine Ausnahme sind embryonale Stammzellen der Maus, die zur Herstellung von Knockout-Mäusen eingesetzt werden. Während es sehr lange dauert, eine K.o.-Maus herzustellen, ist es sehr viel einfacher, schneller und preiswerter ein K.o.-Moos herzustellen. Mit diesem Ansatz der Reversen Genetik lässt

sich direkt die Funktion der untersuchten Gene ermitteln. Anders als in der klassischen Genetik fängt man hier bei einer Gensequenz an und sucht nach deren Funktion. Bei Organismen, in denen das *gene targeting* nicht funktioniert, wie etwa dem Fadenwurm *C. elegans*, wird RNAi eingesetzt, um die Transkriptmengen der zu untersuchenden Gene herunterzuregulieren. Dieser experimentelle Ansatz funktioniert aber natürlich nicht bei dem für die RNAi zentralen Enzym DICER. Dazu muss man schon wie im Moos das Gen direkt ausschalten können.

Laborwelt:

Wo liegt die biologische Relevanz Ihrer Ergebnisse?

Reski:

Wir beschreiben eine bisher unbekannt und für die normale Entwicklung zentrale Methode der Genregulation, die vermutlich nicht nur in Pflanzen, sondern auch im Menschen vorkommt und hier auch bei wichtigen Krankheiten eine Rolle spielen kann. Die von uns gezeigte Verbindung von Umwelteinflüssen und Epigenetik rüttelt an einem zentralen Dogma der Biologie, das besagt, dass Umwelteinflüsse nur über DNA-Mutationen genetisch wirksam werden können. Die neuen Erkenntnisse entschärfen also den Streit zwischen Darwin und Lamarck, weil sie zeigen, dass jeder jeweils nur eine Seite derselben Medaille betrachtet hat.



Prof. Dr. Ralf Reski (51) entwickelte das Moos *Physcomitrella* zu einem Modellsystem in Grundlagenforschung und Biotechnologie. Seine Forschungsinteressen gelten der Systembiologie und der Synthetischen Biologie. Er begann seinen wissenschaftlichen Weg an der Universität Hamburg, wo er 1990 promovierte und 1994 habilitierte. Die DFG verlieh Reski 1996 ein Heisenberg-Stipendium. Von Ruf in- und ausländischer Universitäten nahm Reski 1998 den auf einen Lehrstuhl an der Universität Freiburg an. Dort begann er eine große Kooperation mit der BASF zur funktionellen Genomanalyse und gründete die Firma greenovation, die sich auf die Produktion komplexer Biopharmazeutika spezialisierte. Der in zahlreichen Gremien tätige Pflanzenbiotechnologe lehrt auch an der École supérieure de biotechnologie Strasbourg (ESBS) und forscht derzeit federführend in den Exzellenzinitiativen bioss, SGBM und FRISYS.

Laborwelt:

Welche Modellvorstellung stützen Ihre Ergebnisse und wie geht es weiter?

Reski:

Seit Neuestem ist aus Tierversuchen bekannt, dass intensiver Stress die Methylierung von bestimmten Genen in Nervenzellen verändert und so vermutlich psychische Krankheiten wie Depressionen auslöst. Das erinnert stark an unsere Befunde, dass das Stresshormon ABA im genetisch nicht veränderten Moos die Methylierung von Genen auslöst, die für miRNA-Targets kodieren, und sie damit verstummen lässt. Wir glauben, dass unsere Arbeit ein Schlüssel für das mechanistische Verständnis des Zusammenhanges zwischen Umwelt und Epigenetik nicht nur beim Moos, sondern auch beim Mensch sein kann. Das muss jetzt wissenschaftlich exakt an Tieren und dem Menschen bewiesen werden.

