

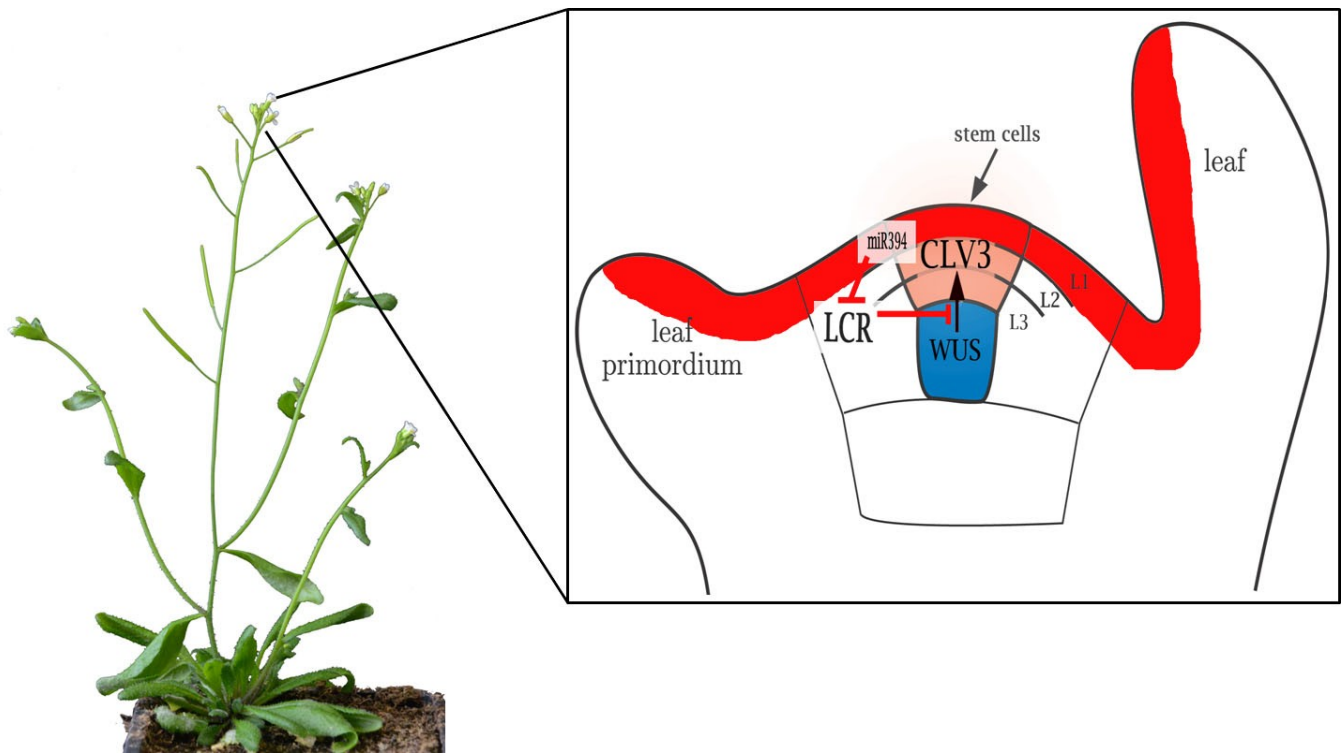
Mikro-RNA als Stammzellretter

Leben bedeutet Erneuerung - und dies fast permanent. Hautschichten und Blutzellen der Tiere werden ein Leben lang erneuert, während Pflanzen ganze Blätter, Blüten und Äste bilden. Verantwortlich dafür sind Stammzellen, die Alleskönner unter den Zellen. Sie besitzen bei Pflanzen und Tieren das Potenzial, sich in viele andere Zellen des Organismus umwandeln zu können und liefern Pflanzen die Fähigkeit, während ihrer gesamten Lebensspanne weiter zu wachsen. Doch woher weiß eine Zelle, dass sie zu den Stammzellen gehört und dass sie nicht eine Organzelle werden soll? Prof. Dr. Thomas Laux und seine Kollegen vom Lehrstuhl Entwicklungsbiologie und Biotechnologie der Pflanzen am Institut für Biologie III der Universität Freiburg haben zeigen können, dass ein sehr kleines Molekül, eine Mikro-RNA, dabei die entscheidende Rolle spielt.

„Genau genommen ist nichts Einzigartiges an ihnen“, antwortet Prof. Dr. Thomas Laux von der Universität Freiburg, wenn er zu Stammzellen befragt wird. Da sie undifferenziert sind, stellen sie die Generalisten unter den Zellen dar, können differenzieren, Blätter, Früchte und Zweige bilden, beschädigte Zellen ersetzen oder undifferenziert bleiben und so den Stammzellpool erneuern. „Die öffentliche Wahrnehmung sieht sie als Wunderzellen“, so Laux. „Grund dafür ist die Pluripotenz, das heißt, aus Ihnen können theoretisch alle möglichen Zellen entstehen. Das ist aber ein ganz normaler Vorgang, der täglich stattfindet: In bestimmten Regionen verhindert der Organismus mit allen Mitteln die Differenzierung der Zellen.“ Stammzellen sind in bestimmten Nischen organisiert, in denen sie von Nachbarzellen reguliert werden. Bei den Pflanzen sind diese Nischen die Meristeme oder Bildungsgewebe, die an Spross- und Wurzelspitze und bei Bäumen im Stamm zu finden sind. Attraktiv ist nun, dass man in der Regenerationsbiologie aus solchen Stammzellen die Zellen herstellen kann, an denen man interessiert ist. „Pflanzliche Stammzellen machen komplette neue Organe, so als würden uns ständig neue Arme wachsen“, erklärt der Pflanzenbiotechnologe, „aber bei der Pflanze ist das der Normalfall.“ Thomas Laux wollte wissen, welche Signale es sind, die gewährleisten, dass Stammzellen ihre Position und Aufgabe im Organismus erkennen und wissen, welche speziellen Entwicklungsprogramme sie abrufen müssen.

Signalstoffe aus der Umgebung entscheiden über Zellschicksal

Die Acker-Schmalwand (*Arabidopsis thaliana*) brachte den Wissenschaftlern die gewünschte Antwort. Bereits 1998 fanden Laux und seine Kollegen, dass es unterhalb der Stammzellen im Sprossmeristem ein Organisierendes Zentrum (OC) gibt, einen Bereich, dessen Zellen einen Transkriptionsfaktor produzieren, der die über ihnen liegenden Zellen daran hindert, zu differenzieren. Dieses Signal stammt vom Gen WUSCHEL (WUS), das demnach die Pluripotenz von Stammzellen erhält. Das Organisierende Zentrum seinerseits bekommt von den Stammzellen ein



Vorgänge der Stammzellbildung in der Sprossspitze der Acker-Schmalwand (*Arabidopsis thaliana*).
 © Prof. Dr. Thomas Laux, Universität Freiburg

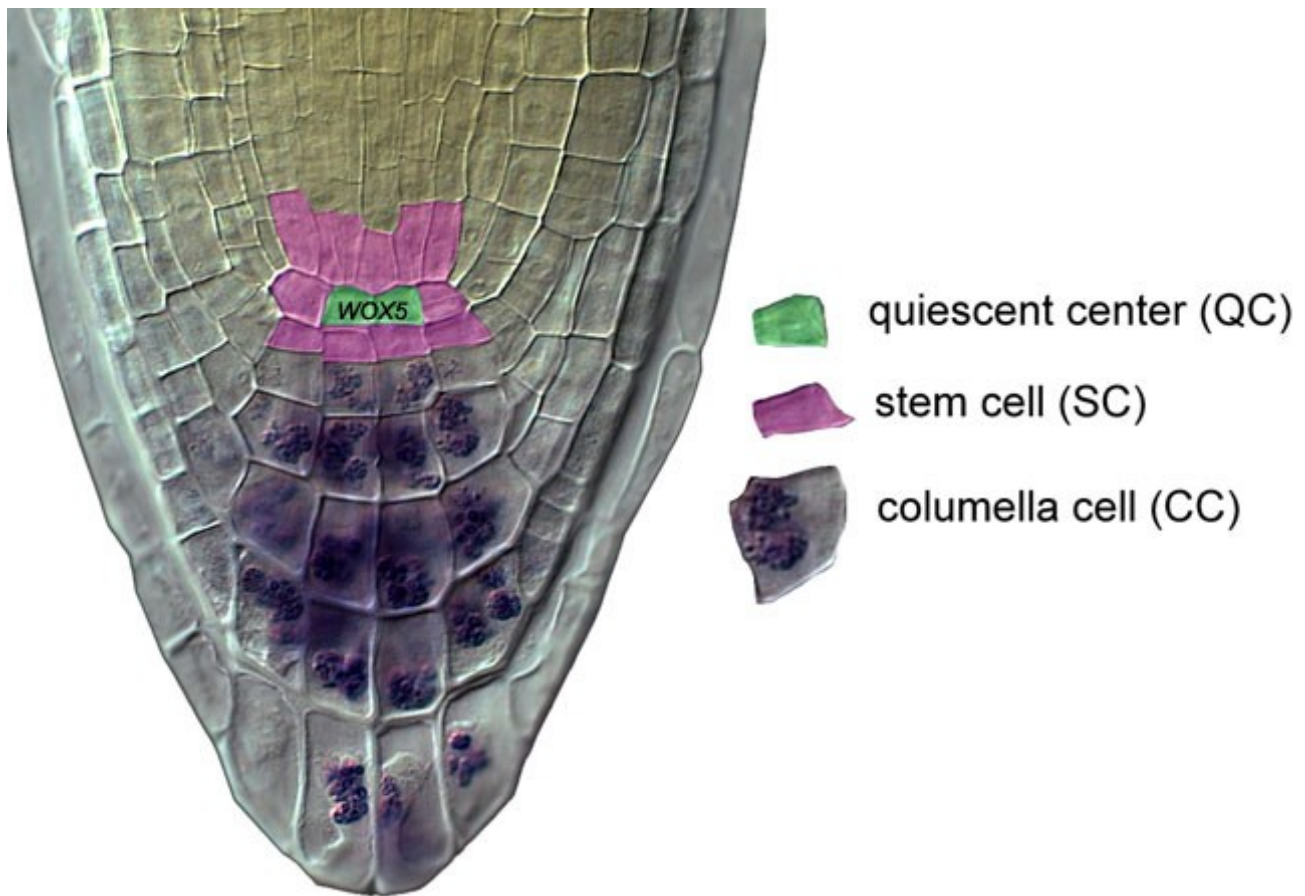
Signal in Form eines kleinen Peptids, das die Größe des OC begrenzt.

Im Spross und in der Wurzel sitzen Meristeme, in denen aktive Stammzellen kontinuierliches Wachstum garantieren. Die Regulation der Teilungen in Tochterzellen ist in den Meristemen unterschiedlich. Beiden gemeinsam ist jedoch ein Zentrum, das als Signalgeber fungiert: Ähnlich dem OC im Spross existiert in der Wurzel ein Ruhendes Zentrum, ein konstanter Bereich, in dem sich die Zellen nicht teilen. Liegen die Töchter von Stammzellen durch Teilungen zu weit von diesen Zentren weg, empfangen sie kein Signal mehr und differenzieren. Laux, auch Mitglied beim Zentrum für Biologische Signalstudien (BIOSS), stieß bei seinen Forschungen auf das Signal, das ruhende Zentren in Wurzelmeristemen aussenden und entdeckte ein Schwester-gen von WUSCHEL, das *WOX5*-Gen, welches dieselbe Funktion erfüllte wie WUSCHEL im Spross. Im Kambium (Bildungsgewebe des Stammes bei Bäumen) fand sich dann ein weiteres Schwester-gen, *WOX4*. „Wann immer man irgendwo in Pflanzen Stammzellen hat, braucht die Pflanze ein Gen dieser Genfamilie, um ihre Zellen undifferenziert zu erhalten“, so der gelernte Biochemiker.

Wie werden Grenzen aufrechterhalten?

Nach einigen Zellteilungen müsste sich theoretisch das Organisierende Zentrum immer mehr von der Sprossspitze entfernen, wodurch auch die Stammzellen dort nicht mehr erhalten werden könnten. Dies ist jedoch nicht so. „Wie kann es sein, dass da, wo sich alle Zellen teilen, Grenzen und Strukturen aufrechterhalten werden können und außerdem festgelegt wird, dass eine Zelle etwas anderes machen soll als eine andere“, fragte sich Thomas Laux und machte sich auf die Suche nach diesem Etwas. Nachdem bereits bekannt war, dass eine Mikro-RNA (miRNA) dafür zuständig ist, manchen Meristemzellen mitzuteilen, dass sie sich spezialisieren sollen, fanden Wissenschaftler um Laux nun, dass es ebenfalls eine Mikro-RNA ist, die die erste Zelle dort neutralisiert, wo Stammzellen erhalten bleiben sollen.

Mikro-RNAs sind sehr kleine Moleküle der Ribonukleinsäure (RNA), die selbst keine Proteine kodieren, sondern verhindern, dass aus anderen RNAs Proteine entstehen. Aufgrund ihrer geringen Größe sind



Wurzelspitze mit Ruhendem Zentrum (grün), Stammzellen (pink) und differenzierten Zellen (violett).
 © Prof. Dr. Thomas Laux, Universität Freiburg

diese Moleküle in der Lage, sich von einer Zelle zur nächsten zu bewegen und eignen sich dadurch hervorragend als Botenstoffe.

Insbesondere im Sprossmeristem ist nun der Trick, dass die Mikro-RNA, die als Stammzellretter aktiv wird, lediglich in der äußersten Zellschicht, der Epidermis gebildet wird. Die Mikro-RNA wandert nur drei Zellschichten nach innen und macht genau diese Zellen empfänglich für das Signal WUSCHEL, das von unten aus dem Organisierenden Zentrum kommt. „Egal, wo das Signal überall hingehet, nur hier oben in diesen drei Schichten kann es tatsächlich Stammzellen erzeugen“, erläutert Laux, „WUSCHEL sagt diesen Zellen dann, was sie als Stammzellen tun und welche Gene sie anwerfen sollen.“

Mikro-RNA₃₉₄ bei der Arbeit

Wie kommt es, dass der Stammzellretter miR394 (Mikro-RNA₃₉₄) nicht über diese drei Zellschichten hinaus wandert? Es könnte sein, meint Laux, dass dies eine Frage der Menge ist. Denn überall, wo sie hinkommt, macht sie ihre Arbeit, wird also verbraucht. Die nächsten Zellen erhalten dann schon weniger von dem Signal und irgendwann reicht es nicht mehr aus. „Es kann aber auch sein, dass die Kanäle, durch die es wandert, nicht überall vorhanden sind,“ überlegt der Experte. „Es gibt Zellen, die recht wenig von ihren Nachbarzellen abbekommen, trotz der Nähe.“ Laux vergleicht die fein regulierte Kommunikation unter Zellen mit der von sozialen Wesen: „Menschen sprechen auch nicht immer miteinander. So ist es auch bei Zellen: Manche tauschen Information aus, andere wiederum lassen sich in Ruhe.“

In den Zellen, in die die Mikro-RNA gelangt, verrichtet sie ihre Arbeit zuverlässig: Sie muss ein Inhibitor-Protein unschädlich machen. Dieser Inhibitor „Leaf Curling Responsiveness“ (LCR) wird in

fast jeder Zelle der Pflanze exprimiert und sorgt normalerweise dafür, dass WUSCHEL nicht arbeiten kann. Das führt dazu, dass die Stammzelleigenschaften abgeschaltet werden und die Zelle differenziert. Im Stammzellbereich wird LCR von der Mikro-RNA394 blockiert. Sie lagert sich an die mRNA von LCR an und zerschneidet sie, so dass kein Protein entstehen kann. Die Hemmung des Inhibitors LCR durch die Mikro-RNA führt letztlich dazu, dass der Transkriptionsfaktor WUSCHEL aktiv werden kann und Zellen zu Stammzellen macht.

Fachbeitrag

11.03.2013

sh

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Prof. Dr. Thomas Laux

Institut für Biologie III

Schänzlestr. 1

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

79104 Freiburg

Tel.: 0761/ 203-2943

Fax: 0761/ 203-2745

E-Mail: laux(at)biologie.uni-freiburg.de

