

# Regulation der Genexpression bei Eukaryoten

## Ebene 4 - mRNA-Degradation (Abbau)

### Modell: RNA-Interferenz

Eine Möglichkeit zur gezielten Ausschaltung von Genen ist die sogenannte RNA-Interferenz (kurz RNAi). Dabei werden nicht direkt die Gene, sondern die mRNA, die durch Transkription dieser Gene entstanden sind, ausgeschaltet.

Ziel der RNA-Interferenz ist es, eine bestimmte mRNA zu **blockieren** oder zu **zerschneiden**. Dadurch kann sie nicht mehr als Bauanleitung für ein Protein verwendet werden. Das funktioniert, indem kurze, künstliche oder von Zellen produzierte RNA-Stücke mithilfe eines Enzymkomplex an eine passende mRNA „docken“ und ihren Abbau einleiten. Das Prinzip der RNA-Interferenz beruht auf der komplementären Basenpaarung.

Folgende Komponenten werden benötigt:

- Die jeweilige Ziel-mRNA
- Doppelsträngige RNA-Moleküle
- Ein Enzymkomplex, der als RNA-induced silencing complex (RISC) bezeichnet wird

Die RNA-Interferenz läuft in drei Phasen ab:

Am Beginn der Reaktionsfolge steht eine doppelsträngige RNA (dsRNA); sie ist entweder exogenen oder endogenen Ursprungs. Endogene dsRNAs sind wie alle anderen zellulären RNAs in der DNA kodiert und werden durch RNA-Polymerase II transkribiert. Exogene dsRNAs entstehen entweder bei der Replikation mancher Viren und dienen als Virenabwehr oder werden von Wissenschaftlern gezielt in Zellen eingebracht, um grundlegende Zellfunktionen zu untersuchen.

Im ersten Reaktionsschritt wird in der Zelle diese doppelsträngige RNA mit Hilfe eines Enzyms namens „Dicer“ (eine Ribonuklease, wörtlich übersetzt: „Häcksler“), in kurze (21-23 bp<sup>1</sup> lange) doppelsträngige RNA-Fragmente geschnitten. Diese RNA-Fragmente nennt man (*small interfering RNAs* = siRNA).

Im zweiten Schritt werden diese Fragmente in Einzelstränge gespalten, und ein Strang, der sogenannte ‚Leitstrang‘ (nicht zu verwechseln mit dem Leitstrang der DNA-Replikation), wird in den RISC-Enzymkomplex aufgenommen.

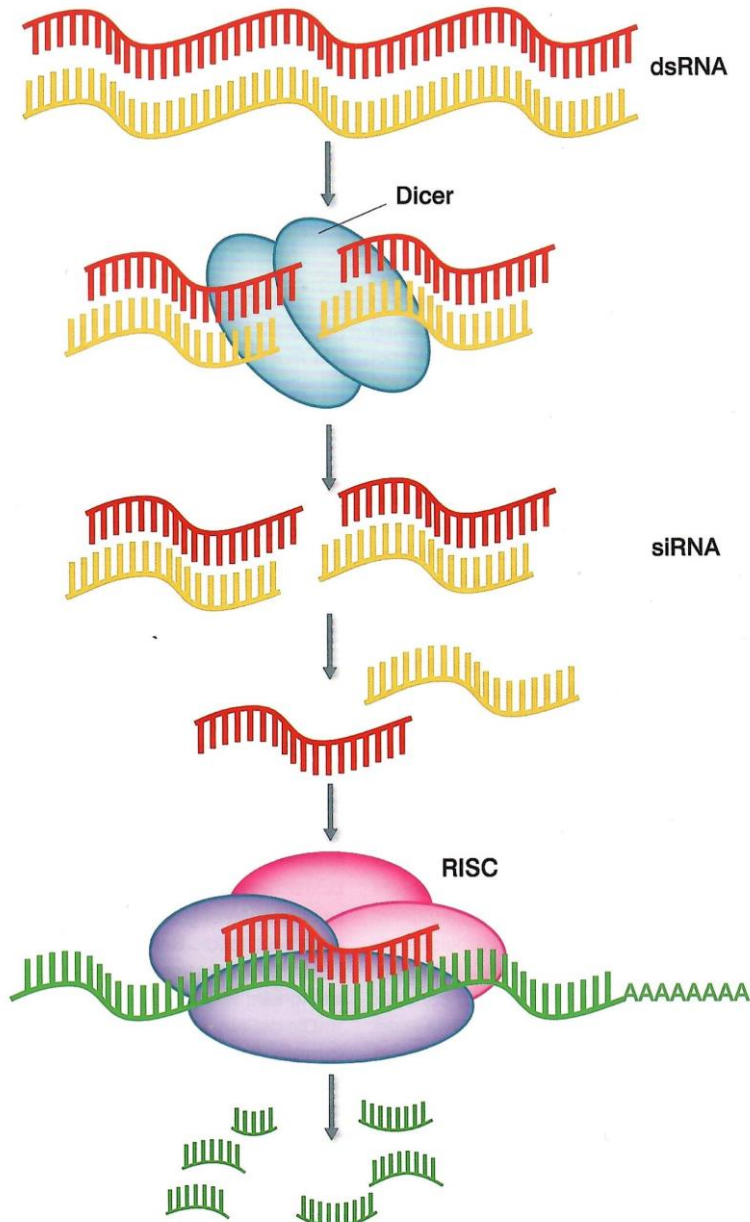
Der aufgenommene „Leitstrang“ aktiviert den Enzymkomplex an eine mRNA zu binden, die in einem Teil ihrer Basensequenz zu der Sequenz des „Leitstrangs“ komplementär ist. Ist diese

---

<sup>1</sup> bp = Basenpaare

Basenpaarung vollständig, wird die mRNA anschließend abgebaut. Ist die Basenpaarung unvollständig, weil einige Nukleotide nicht komplementär sind, bleibt die mRNA zwar intakt, wird aber an der Translation gehindert. Auf diese Weise bestimmt der Leitstrang, welche mRNA gespalten wird.

## **Mechanismus der RNA-Interferenz**



### **Aufgaben:**

1. Beschreiben Sie, was man unter einer siRNA versteht.
2. Erläutern Sie, weshalb die Genexpression über den Abbau von mRNA viel effektiver reguliert wird als über deren Herstellung.
3. Stellen Sie eine Hypothese auf, welche ursprüngliche Funktion siRNAs haben könnten.