

Wie kommunizieren Transkriptionsfaktoren bei Zellschicksalsentscheidungen mit dem Chromatin?

Prof. Dr. Dorothea Schulte, Klinikum und Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt Main, Neurologisches Institut (Edinger Institut).

Die Nervenzellen des Zentralnervensystems von Wirbeltieren besitzen eine enorme Vielfalt in ihrer Struktur, ihren Kontakten untereinander sowie ihren elektrophysiologischen und biochemischen Eigenschaften. Bei der Spezifizierung dieser Zellen aus Vorläuferzellen und ihrer anschließenden Reifung spielen Transkriptionsfaktoren, also Proteine, die mit der Erbinformation im Zellkern in Kontakt treten und dadurch genetische Programme an- oder abschalten, eine zentrale Rolle. Ziel unserer Arbeiten ist es, einen Beitrag zum Verständnis der molekularen Mechanismen zu liefern, die der Wirkung einer bestimmten Gruppe von Transkriptionsfaktoren bei diesen Vorgängen zu Grunde liegt.

Das menschliche Gehirn besteht aus schätzungsweise 100 Milliarden Nervenzellen, wovon der überwiegende Teil bereits während der Embryonalentwicklung aus Vorläuferzellen gebildet wird. Aber auch das erwachsene Gehirn besitzt bei allen bisher darauf untersuchten Wirbeltieren einige wenige privilegierte Nischen, die zur kontinuierlichen Bildung neuer Nervenzellen, zur sogenannten adulten Neurogenese, fähig sind. Der Prozess der Neurogenese muss einer strengen Kontrolle unterliegen: um das zelluläre Gleichgewicht im Gehirn aufrechtzuhalten, dürfen weder zu wenige noch zu viele Zellen gebildet werden, diese müssen zu definierten Zelltypen reifen und sich in bestehenden Schaltkreise integrieren. Interessanterweise sind viele der Transkriptionsfaktoren, die die Bildung neuer Nervenzellen im erwachsenen Gehirn beeinflussen, bereits an der Steuerung der Neurogenese während der Embryonalentwicklung beteiligt. Mit unseren Arbeiten versuchen wir zu verstehen, inwieweit sich die molekularen Mechanismen, die hierbei im embryonalen oder adulten Zentralnervensystem am Werk sind, ähneln oder in welchen Aspekten sie voneinander abweichen.

Unser Arbeitsschwerpunkt ist hierbei die atypische, evolutiv hoch konservierte Klasse der TALE (‘three amino acid loop extension’) Homeodomän-tragenden Proteine (Abb. 1A). In der Vergangenheit haben wir uns im Wesentlichen auf die essentiellen Funktionen der TALE-HD Proteine Meis1 und Meis2 bei Zellschicksalsentscheidungen während der Embryonalentwicklung des Gehirns konzentriert. Unsere aktuellen Arbeiten befassen sich nun mit der Rolle der TALE-HD Proteine bei der adulten Neurogenese in der Subventrikulärzone (SVZ), einer neurogenen Nischen im erwachsenen Mausgehirn (Abb. 1B). Wir verfolgen hierbei die Hypothese, dass bestimmte, für die neuronale Differenzierung und Spezifizierung notwendige Gene bereits lange vor ihrer Aktivierung durch die Bindung bestimmter TALE Transkriptionsfaktoren markiert werden, dass dies zur Rekrutierung bestimmter Klassen von Chromatin-modulierenden Proteinen führt und somit die Aktivierbarkeit der entsprechenden Gene reguliert wird. Wir testen diese Hypothese mit Hilfe von genetischen und biochemischen Methoden, durch Untersuchungen geeigneter ‘knock-out’ Mausmodelle sowie durch Analysen von adulten Stamm- und Progenitorzellkulturen in vitro.

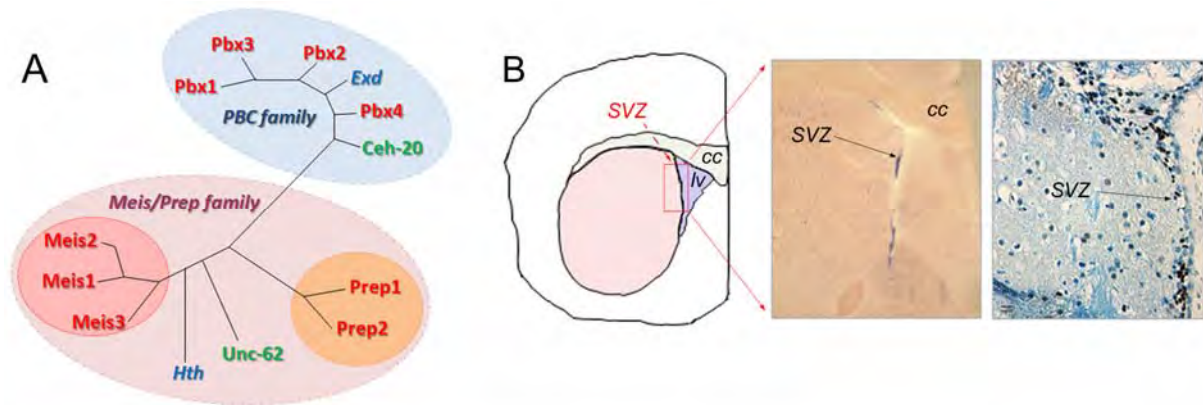


Abb 1. (A) Schematische Darstellung des phylogenetischen Stammbaums verschiedener TALE-HD Proteine aus dem Tierreich. TALE-HD Proteine können anhand ihrer Struktur in zwei Unterfamilien eingeteilt werden, die PBC- und die Meis/Prep Familie. In der Abbildung sind TALE-HD Proteine der Taufliege *Drosophila melanogaster* in blau, des Nematoden *Caenorhabditis elegans* in grün und der Hausmaus in rot dargestellt. (B) Expression des TALE-HD Proteins Pbx1 in der SVZ neurogenen Nische des Mausgehirns. Die Schemazeichnung links zeigt einen Querschnitt durch das Vorderhirn der Maus. Der dritte Hirnventrikel ist hellblau unterlegt, die neurogene Nische der Subventrikulärzone liegt dem Hirnventrikel an dessen äußerer Wand an und ist durch einen roten Rahmen gekennzeichnet. Die beiden nebenstehenden Abbildungen sind aus dieser Hirnregion entnommen. Die mittlere Abbildung zeigt die Expression des TALE-HD Proteins Pbx1 in der SVZ neurogenen Nische (blaue Färbung, Verteilung der Pbx1-spezifischen mRNA). Rechts sind einzelne, für das Pbx1 Protein immunreaktive Zellen im Bereich der SVZ gezeigt. Die Pbx1 Färbung ist hier in braun dargestellt, in blau ist eine generelle Färbung der Zellkerne zu sehen. [cc: corpus callosum; lv: lateraler Hirnventrikel; SVZ: Subventrikulärzone]