

Kerntranslokation als Mechanismus der neuronalen Differenzierung

Dr. Jens C. Schwamborn, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Institute für Zellbiologie, AG Stammzellbiologie und Regeneration

Die Bildung neuer Nervenzellen, die sogenannte Neurogenese, findet nicht nur während der embryonalen Entwicklung des Gehirns statt, sondern kann während der gesamten Lebensspanne im adulten Säugetiergehirn beobachtet werden. Neurale Stammzellen im menschlichen adulten Gehirn haben daher ein enormes Potential zur Regeneration bei neurodegenerativen Erkrankungen. Bevor jedoch an therapeutische Ansätze gedacht werden kann, muss zunächst im Detail verstanden werden, wie aus einer Stammzelle eine Nervenzelle wird. Wir haben kürzlich das Protein TRIM32 als einen zentralen Faktor in diesem Prozess beschrieben und versuchen nun, den molekularen Mechanismus seiner Funktion zu entschlüsseln.

Neurale Stammzellen haben die Fähigkeit, sich selbst zu erhalten, zu vermehren und gleichzeitig spezialisierte, differenzierte Zellen, wie Nervenzellen, zu bilden. In den vergangenen Jahren konnte eine Reihe von Molekülen beschrieben werden, welche die Proliferation und Differenzierung von adulten neuronalen Stammzellen regulieren. Die zugrunde liegenden exakten molekularen Mechanismen sind aber weitgehend unverstanden. Insbesondere die Rolle intrazellulärer Transportvorgänge ist in diesem Kontext nur unzureichend untersucht.

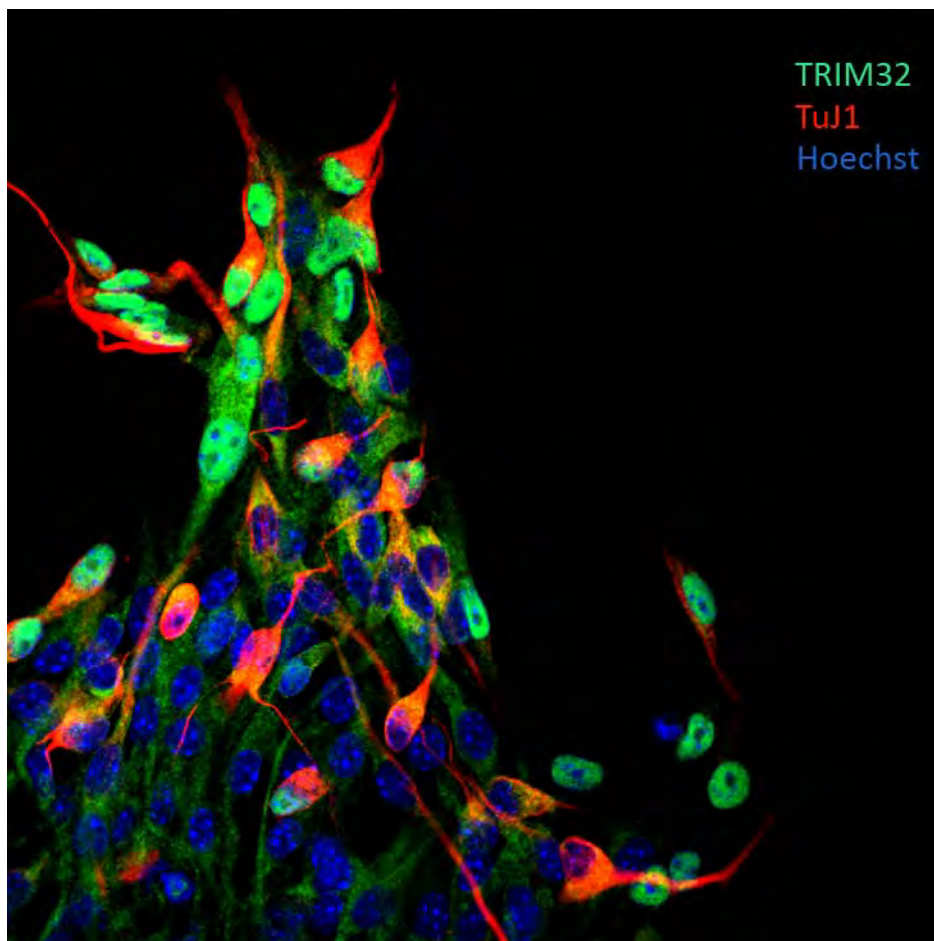
Der Prozess der adulten Neurogenese ist in Gehirnen von Patienten, welche an Morbus Alzheimer oder Morbus Parkinson leiden, stark beeinträchtigt. Da die Bildung neuer Nervenzellen durch vorhandene adulte neurale Stammzellen einen vielversprechenden Ansatz zur Therapie neurodegenerativer Erkrankungen darstellt, ist das detaillierte Verständnis der molekularen Mechanismen, welche der Regulation der neuronalen Differenzierung zu Grunde liegen, eine der große Herausforderung der aktuellen Forschung.

Wir haben kürzlich das Protein TRIM32 als einen zentralen Faktor, der die Differenzierung einer neuronalen Stammzelle in eine Nervenzelle vermittelt, beschrieben. Interessanterweise kommt es während der neuronalen Differenzierung zu einer Translokation von TRIM32 vom Cytoplasma der Zelle in den Zellkern (siehe Abbildung). Ziel dieses, von Schram-Stiftung geförderten, Projektes ist es, zu verstehen, wie dieser intrazelluläre Transport in den Zellkern funktioniert. Außerdem soll untersucht werden, welche Funktion TRIM32 nach der Translokation im Kern übernimmt. Da es Hinweise auf eine Regulation der Genexpression durch TRIM32 gibt, soll insbesondere dieser Möglichkeit nachgegangen werden.

Zur Beantwortung dieser Fragen sollen im Rahmen dieses Projekts zum einen neue TRIM32 Bindungspartner in Co-Immünpräzipitationen von TRIM32 mittels Massenspektrometrie identifiziert werden. Ein besonderer Fokus liegt in diesem Kontext auf Proteinen, welche die subzelluläre Verteilung und möglicherweise die Translokation von TRIM32 in den Kern beeinflussen und vermitteln können. Es soll ebenfalls untersucht werden ob TRIM32 nach der Translokation in den Kern tatsächlich an Chromatin bindet. Wenn es gelinkt eine solche Bindung nachzuweisen soll das gebundene Chromatin Sequenziert werden. In diesem Zusammenhang wäre es besonders interessant herauszufinden, ob sich eine Bindung in den

Promotorbereichen spezifischer Gene nachweisen lässt. In einer abschließenden Reihe von Experimenten soll untersucht werden, ob die von TRIM32 potentiell regulierte Genexpression tatsächlich in die Induktion der neuronalen Differenzierung neuraler Stammzellen involviert ist.

In der hier beschriebenen Gruppe an Experimenten soll detailliert aufgeschlüsselt werden, welcher molekulare Mechanismus der TRIM32 induzierten neuronalen Differenzierung zugrunde liegt. Diese neuen Kenntnisse sind neben dem reinen Grundlagenwissenschaftlichen Interesse für Stammzellbasierte regenerative Therapien neurodegenerativer Erkrankungen von großem Interesse.



Abbildung

Kultivierte neurale Stammzellen, die in junge Nervenzellen differenzieren. Differenzierende Zellen (positiv für den neuronalen Marker TuJ1 in rot) zeigen eine Anreicherung von TRIM32 (grün) im Zellkern. Der Zellkern selbst wird durch den DNA Marker Hoechst (blau) markiert.