

Die zellulären Mechanismen durch welche Chromatin Plastizität neuronale Gen-expression während des Alterungsprozesse in adulten Gehirn reguliert

Dr. Andre Fischer, European Neuroscience Institute Göttingen

Das menschliche Gehirn besteht aus mehr als 100 Milliarden Nervenzellen, welche durch unzählige Verknüpfungen (Synapsen) miteinander verbunden sind. Diese synaptischen Verschaltungen sind die Grundlage kognitiver Funktionen. Im Alter nehmen die kognitive Fähigkeiten deutlich ab. Der Grund hierfür ist weitgehend unverstanden. In diesem Projekt untersuchen wir den Einfluss der Chromatinstruktur der DNA auf neuronale Funktionen. Eine dynamische Chromatinstruktur vermittelt Umwelt-Genom Interaktionen. Daher werden wir die Hypothese testen, dass veränderte Chromatinplastizität in ursächlichem Zusammenhang mit der Abnahme kognitiver Funktionen steht.

Differentielle Gen-expression ist essentiell für die Speicherung von Langzeiterinnerungen. Gene sind durch die Basenabfolge der DNA codiert, welche im Zellkern als Chromatin vorliegt. Als Chromatin bezeichnet man dabei den Komplex aus DNA und daran gebundenen Proteinen. Die dreidimensionale Struktur des Chromatin hat wesentlichen Einfluss auf die Aktivität von Genen und bestimmt wann Gene abgelesen (exprimiert) werden. Chromatin ist also extrem plastisch, was vor allem durch Histonproteine vermittelt wird. Zusammen mit der DNA bilden Sie die Nucleosomen, einen Komplex aus jeweils zwei der 4 Histone (H2A, H2B, H3 und H4) um welche sich 147 bp DNA winden. Die flexible N-terminale Domäne der Histone (H), insbesondere die von H3 und H4, können durch Lysin (K)-acetylierung modifiziert werden. Histonacetylierung wird durch die entgegengesetzte Aktivität von Histoneacetyltransferasen (HAT) und Histondeacetylasen (HDAC) reguliert. Acetylierung an H3K9,14 oder H4K5,8,12,16 korrelieren mit aktiven Gen-expression (Abb. 1).

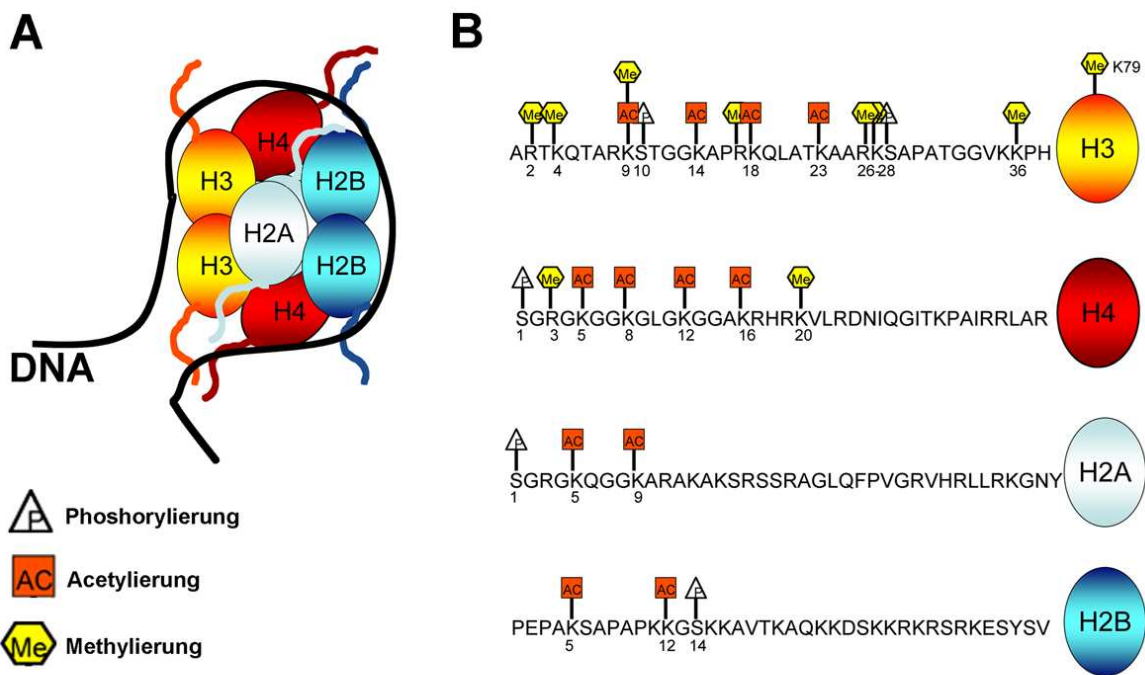
Verschiedene Arbeiten weisen darauf hin, dass die Histonacetylierung wichtig für Gedächtniskonsolidierung ist. Wir haben z.B. kürzlich die Acetylierung von Histonen im Hippokampus untersucht, einer Hirnregion die bei Maus und Mensch essentiell für Lernprozesse ist. Wir konnten zeigen, dass die Erhöhung hippokampaler Histonacetylierung mittel HDAC-Inhibitoren Lernen und Gedächtnisfunktionen in einem Mausmodell für neurodegenerative Erkrankungen wieder herstellen konnte. Wie neuronale Histonacetylierung Lernen beeinflusst ist allerdings vollkommen unklar.

Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es daher hippokampale Histonacetylierung und die damit einhergehenden differentielle Gen-expression während des Lernens und synaptischer Plastizität zu untersuchen. Insbesondere soll geprüft werden, ob veränderte Histonacetylierung ursächlich für Altersdemenz ist.

Wie beim Menschen nimmt auch in der Maus die Lernfähigkeit im Alter ab. Unsere vorläufigen Daten zeigen, dass bereits in 16-monate alten Mäusen (durchschnittliche Lebensdauer ca. 26 Monate) erste kognitive Beeinträchtigungen beobachtet werden. Die molekulare Analyse zeigte, dass 16-monate alte Mäuse während des Lernens ein spezifisches Defizit hippocampaler H4K12-acetylierung zeigen. Diese Daten weisen darauf hin, dass H4K12 abhängige Gen-expression eine wichtige Funktion bei neuronalen Prozessen und Gedächtniskonsolidierung zukommt (Abb. 2).

In weiterführenden Experimenten werden wir daher H4K12-abhängige Gen-expression und deren Einfluss auf neuronale Funktion untersuchen. Insbesondere wollen wir testen ob eine spezifische Erhöhung der hippocampalen H4K12-acetylierung neuronale Plastizität in alten Mäusen wieder herstellen kann.

Hierzu werden wir molekular- und verhaltensbiologische Methoden mit innovativen Techniken der Genomanalyse verbinden. Unsere Arbeiten werden helfen die zellulären Mechanismen des Lernens besser zu verstehen und einen wichtigen Beitrag zur Therapie dementzieller Erkrankungen leisten.



LEGENDEN FÜR ABBILDUNGEN:

Abb. 1. Regulierung der Chromatinstruktur durch Histonproteine.

A. Chromatin besteht aus DNA und daran gebundenen Proteinen, wobei es sich hierbei hauptsächlich um Histonproteine (H) handelt. Jeweils 147 bp DNA winden sich um einen Komplex aus jeweils zwei H2A, H2B, H3 und H4 Proteinen und bilden das Nucleosom. **B.** Die basischen N-terminalen Bereiche der Histone sind zahlreichen posttranslationalen

Modifikationen unterworfen. Hierbei handelt es sich insbesondere um Lysin-acetylierungen, Lysin- oder Arginin-methylierungen sowie Serin-phosphorylierungen. Diese Modifikationen beeinflussen die Interaktion des Histonkomplex mit der DNA oder rekrutieren weitere Proteine und regulieren so Genexpression.

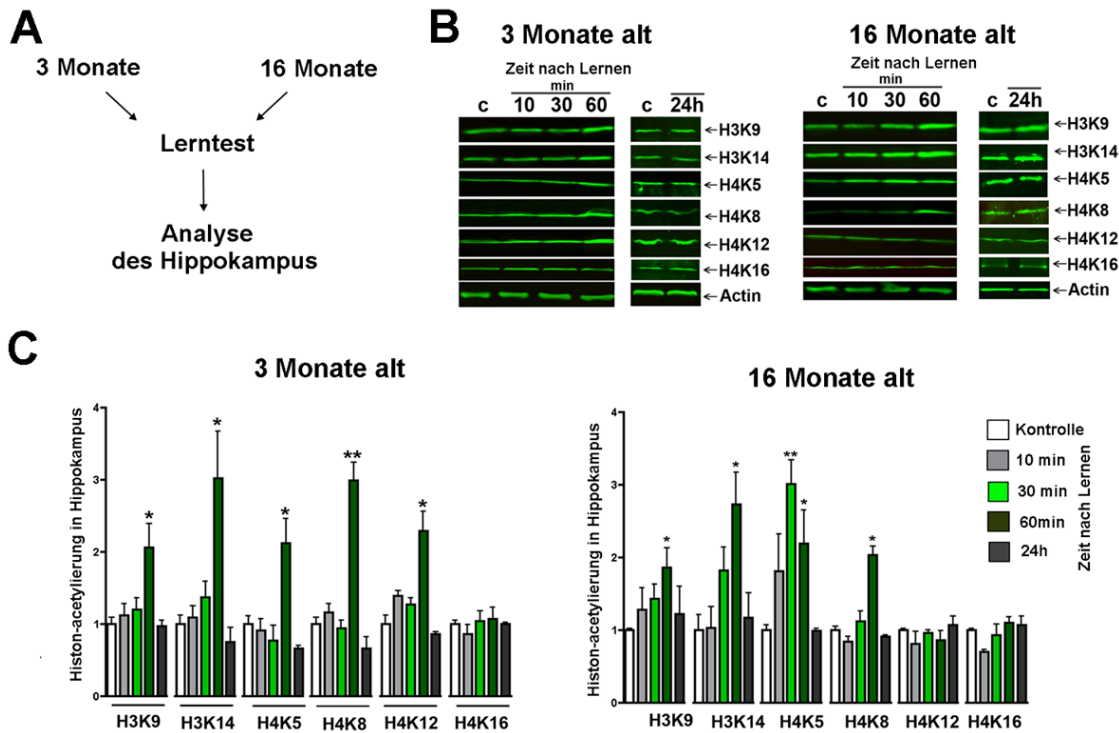


Abb.2: Spezifische Deregulation von Histon 4 Lysine 12 acetylierung in alten Mäusen.

A. Aufbau des Experiments. Wir konnten zeigen, dass sich die hippokampale Histon-acetylierung in naiven 3 und 16-monate alten Mäusen nicht unterscheidet. Daher untersuchten wir Histon-acetylierung nachdem die Tiere einem Lerntest ausgesetzt wurden. **B.** Quantitative Immunblotanalyse wurde verwendet um die Menge acetylierter Histone zu messen. Bis auf H4K16 konnten wir in 3-monate alten Mäusen in Antwort auf Lernen eine transiente Aufregulation der Histon-acetylierung beobachten. Ähnliche Daten ergaben sich in 16-monate alte Tiere. Allerdings konnte 16-monate alte Mäuse H4K12-acetylierung nicht mehr regulieren. **C.** Zeigt die Quantifizierung der Immunoblot Daten. Alte Mäuse zeigen in Antwort auf Lernen eine Defizit in H4K12-acetylierung.