

Die Rolle von Genexpressionsprogrammen beim Aufbau neuronaler Verschaltungen

Dr. Bernd Knöll

Während der Gehirn-Entwicklung müssen neuronale Netzwerke zunächst aufgebaut werden, d.h. einzelne Nervenzellen müssen mit dem richtigen Partner verknüpft werden. Dazu senden Nervenzellen Axone aus, die oft weite Strecken durch das sich entwickelnde Gehirn zurücklegen, ehe sie mit ihren Zielzellen eine Verbindung eingehen. Die Axone werden dabei durch Lenkungsmoleküle durch das Gehirn „gelotst“.

Ziel des Vorhaben, das seitens der Schram-Stiftung gefördert wird, ist es den Beitrag von Genexpressionsprogrammen, die durch den Transkriptionsfaktor SRF (Serum Response Factor) dirigiert werden, bei der Entwicklung des Nervensystems, insbesondere der axonalen Lenkung, zu untersuchen.

Im Nervensystem sind Milliarden von Nervenzellen auf komplexeste Art und Weise miteinander verschaltet. Im ausgebildeten Gehirn müssen diese neuronalen Netzwerke sowohl aus stabilen Verbindungen bestehen, gleichzeitig aber plastische, d.h. modulierbare Eigenschaften aufweisen, die sich den Lern- und Gedächtnisvorgängen des Individuums anpassen.

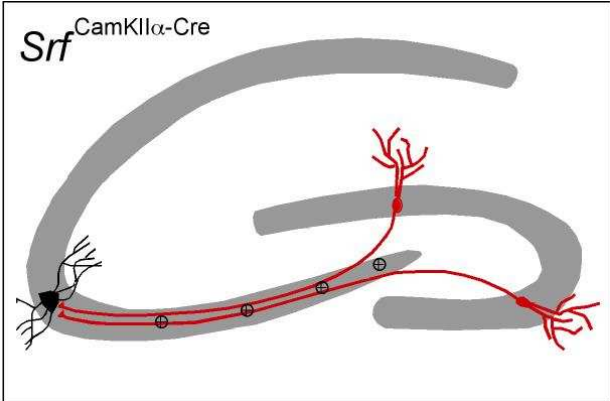
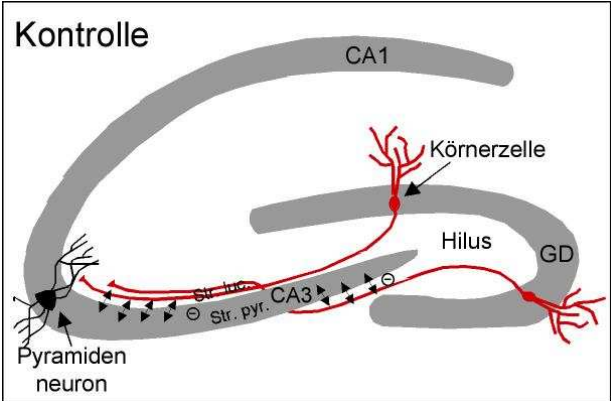
In der Entstehung des Nervensystems müssen die Verknüpfungen zwischen Nervenzellen zunächst hergestellt werden. Dazu senden Nervenzellen Fortsätze aus, sogenannte Axone, die oft weite Distanzen (man bedenke das Rückenmark) durch das sich entwickelnde Gehirn zurücklegen müssen, ehe sie mit ihren Partnerzellen eine synaptische Verbindung ausbilden. Dabei werden Lenkungsrezeptoren, die auf der Axonoberfläche lokalisiert sind, durch Lenkungsmoleküle, die in der Umgebung navigierender Axone verteilt sind, aktiviert. Die Aktivierung dieser Lenkungsrezeptoren löst dann eine Zuwendung (Attraktion) des Axons zu einer Quelle aus oder eine Abwendung (Repulsion) im Falle eines inhibitorischen Lenkungsmoleküls.

Ziel des Vorhaben, das seitens der Schram-Stiftung gefördert wird, ist es den Beitrag von Genexpressionsprogrammen, die durch den Transkriptionsfaktor SRF (Serum Response Factor) dirigiert werden, bei der Entwicklung des Nervensystems, insbesondere der axonalen Lenkung, zu untersuchen.

In Vorarbeiten konnten wir zeigen, dass SRF das Nervenfaserverwachstum stimulieren kann, ein Befund den wir auch unter dem medizinisch relevanten Aspekt der Nervenfaserverregeneration (Stichwort: Querschnittslähmung) weiter untersuchen wollen. Desweiteren konnten wir, ebenfalls im sog. hippocampalen System, das bei Lern- und Gedächtnisvorgängen beteiligt und z.B. in der Alzheimer'schen Krankheit betroffen ist, eine wichtige Rolle von SRF bei der axonalen Wegfindung ausarbeiten (siehe Abb.). In Kontrollmäusen (Abb. links) wandern Moosfasern (rot) ausserhalb entlang des sog. Stratum pyramidale (Str. pyr), um schließlich mit den Dendriten der Pyramidenneuronen verschaltet zu werden. Hierbei geht man davon aus, dass repulsive axonale Lenkungsmoleküle (Doppelpfeile mit „-“) Moosfasern am Eindringen in das Stratum pyramidale hindern. In Mäusen, denen SRF fehlt (Abb. rechts), dringen Moosfasern in das Stratum pyramidale ein und bilden Synapsen an der falschen Stelle (dem Zellkörper) der Pyramidenneuronen aus. Der oben beschriebene repulsive axonale Lenkungsmechanismus scheint also in SRF-Mutanten selektiv eliminiert worden zu sein. Stattdessen kommt ein attraktiver Mechanismus zum Vorschein („+“), der die Moosfasern quasi in das Stratum pyramidale „lockt“.

Gegenstand der Untersuchungen, die im Rahmen der Förderung durch die Schram-Stiftung vorgesehen sind, ist die molekulare Charakterisierung der von SRF-regulierten axonalen Lenkungsmoleküle. Dabei sollen sowohl in vitro Assays (Streifen- und Kollagen-Assay) zum Einsatz kommen, als auch die in vivo Untersuchung der SRF-Mausmutanten weitergeführt werden.

Abbildung



aus: Knöll et al., Nature Neuroscience, 2006