

Wie entstehen unterschiedliche Nervenzellen?

Prof. Dr. Hermann Rohrer

Die Entstehung des Nervensystems erfordert Mechanismen, welche die Ausbildung unterschiedlicher Nervenzellen und ihre spezifische Verknüpfung steuern. Auf die Kontrolle der einzelnen Entwicklungsschritte, die von der Vorläuferzelle zu definierten Nervenzelltypen führen, nehmen intrazelluläre Steuerungsfaktoren (Transkriptionsfaktoren) entscheidenden Einfluss. Sie bestimmen die charakteristische Funktion und Morphologie unterschiedlicher Nervenzellen. Das Forschungsprojekt befasst sich mit Transkriptionsfaktoren, welche die Entwicklung von Nervenzellen im autonomen Nervensystem steuern.

Die Funktion des Nervensystems basiert auf der Interaktion einer Vielzahl verschiedener Nervenzellen, die während der Entwicklung aus pluripotenten Vorläuferzellen entstehen. Das einfach aufgebaute autonome Nervensystem ist ein klassisches Modell zur Analyse der Entstehung funktionell verschiedener Nervenzelltypen. Das autonome Nervensystem besteht aus sympathischen und parasympathischen Neuronen, welche die Funktionen der inneren Organe ohne bewusste Kontrolle durch das Zentralnervensystem, steuern. Die wichtigsten Zielgewebe sind Herz, Blutgefäße, Lunge, Knochen, exokrine Drüsen und der Verdauungstrakt. Die verschiedenen Zielorgane werden durch funktionell unterschiedliche autonome Neuronen und übergeordnete Zentren gesteuert. Während sympathische Nervenzellen generell Noradrenalin als synaptischen Überträgerstoff (Neurotransmitter) einsetzen, handelt es sich bei parasympathischen Nervenzellen um cholinerge sympathische Nervenzellen, mit Acetylcholin als Transmitter.

Autonome Nervenzellen entstehen aus Vorläuferzellen der Neuralleiste, die während der Embryonalentwicklung zu verschiedenen Geweben wandern und sich dort zu Ganglien zusammenschließen. Die initiale Entstehung autonomer Nervenzellen wird durch Differenzierungsfaktoren (BMPs) ausgelöst, die in unmittelbarer Nachbarschaft der Ganglienanlagen produziert werden. Die BMPs induzieren in den Vorläuferzellen sympathischer Nervenzellen die Expression einer Gruppe nachgeschalteter Transkriptionsfaktoren (Ascl1, Phox2a, Phox2b, Hand2, Gata2), die direkt oder indirekt die Expression charakteristischer noradrenerger Gene, aber auch den generellen neuronalen Differenzierungsprozess steuern (s. Abbildung A). Essentiell für die Produktion des noradrenergen Transmitters Noradrenalin sind die Enzyme Tyrosinhydroxylase (TH) und Dopamin- β -Hydroxylase (DBH).

Interessanterweise wird während der Entwicklung parasympathischer Vorläuferzellen ein ähnliches, aber nicht identisches Muster von Transkriptionsfaktoren beobachtet (Ascl1, Phox2a, Phox2b) und die Nervenzellen weisen auch vorübergehend noradrenerge Eigenschaften (TH, DBH) auf, bevor der cholinerge Phänotyp parasympathischer Nervenzellen entsteht (s. Abbildung). Die Untersuchung der Entwicklung sympathischer und parasympathischer Nervenzellen führte somit zu der Frage, welche Kontrollmechanismen für das unterschiedliche Muster der Transkriptionsfaktoren und die daraus resultierende noradrenerge bzw. cholinerge Entwicklung verantwortlich sind. Die Suche nach selektiv exprimierten Steuerungsproteinen führte zur Entdeckung von zwei weiteren interessanten Transkriptionsfaktoren, die in sympathischen, nicht jedoch in parasympathischen Ganglien vorhanden sind.

Das Projekt hat zum Ziel, die Funktion dieser Faktoren während der Entwicklung des autonomen Nervensystems in vivo zu überprüfen. Für Untersuchungen früher Entwicklungsvorgänge im Nervensystem ist das Huhnembryo besonders geeignet. In diesem klassischen Versuchsmodell soll nun analysiert werden, ob die ektopische Expression dieser Transkriptionsfaktoren in parasympathischen Vorläuferzellen dazu führt, dass sie sich zu noradrenergen und nicht zu cholinergen Nervenzellen entwickeln. Parallel zu den Versuchen im Huhnembryo soll durch Ausschalten der Gene bei der Maus ihre physiologische Bedeutung für die Entwicklung sympathischer Nervenzellen analysiert werden.

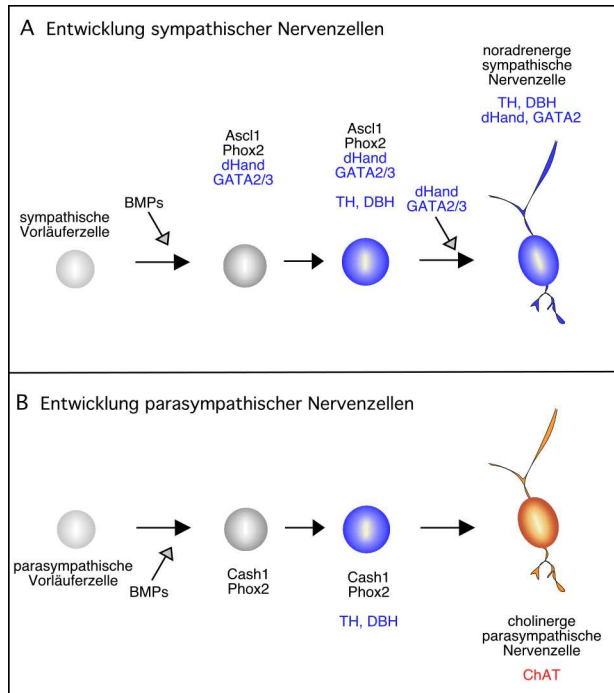


Abb. A: Schematische Darstellung der Entstehung noradrenerger Nervenzellen aus Vorläuferzellen der Neuralleiste. Unter dem Einfluss von extrazellulären Differenzierungsfaktoren (BMPs) wird die Produktion von Transkriptionsfaktoren ausgelöst (Ascl1, Phox2a/b, Hand2, Gata2/3). Diese Faktoren induzieren die Expression von Genen, die spezifisch für noradrenerge Zellen (TH, DBH) sind, bzw. generell von Nervenzellen exprimiert werden (SCG10, NF160). Aus teilungsfähigen Neuroblasten entstehen schließlich postmitotische sympathische Nervenzellen.

Abb. B: Die Entstehung parasympathischer Nervenzellen wird ebenfalls durch BMPs bewirkt, die parasympathischen Vorläuferzellen reagieren jedoch auf BMPs nur mit der Expression von Ascl1 und Phox2a/b. Dadurch werden noradrenerge Charaktere (TH, DBH) nur transient exprimiert und es entstehen cholinerge Nervenzellen (ChAT).