



PRESSEMITTEILUNG

PRESSE- UND ÖFFENTLICHKEITSARBEIT

Wissenschaftskommunikation
Dr. Eva Maria Wellnitz
Telefon: +49 621 383-1159 (-3184)
Telefax: +49 621 383-2195
eva.wellnitz@medma.uni-heidelberg.de

Genetische Einsichten in das asymmetrische Gehirn

16. September 2014

51 / 2014

Mannheimer Wissenschaftler entdecken Mechanismus zur Entstehung von unterschiedlichen Nervenzellen

Warum bilden sich Regionen des Gehirns unterschiedlich aus? Und können diese anatomischen Asymmetrien des menschlichen Gehirns mit funktionalen Unterschieden in Einklang gebracht werden? Diese Fragen beschäftigen eine Gruppe von Wissenschaftlern am Lehrstuhl für Zell- und Molekularbiologie der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg. Erste Einsichten in die Mechanismen auf der Ebene der Genregulation, die Gehirnasymmetrien zugrunde liegen, haben sie bereits erzielt.

Das menschliche Gehirn ist – wie bei allen Wirbeltieren – (bilateral-) symmetrisch aufgebaut. Von der äußeren Form her scheinen die beiden Gehirnhälften identisch zu sein. Sie unterscheiden sich aber anatomisch, indem Regionen in der linken und rechten Gehirnhälfte unterschiedlich viel Raum einnehmen. Mittels bildgebender Verfahren lässt sich außerdem nachweisen, dass es auch auf funktionaler Ebene links-rechts-Unterschiede gibt. So sind etwa beim Sprechen und beim Zuhören verschiedene Bereiche in den beiden Gehirnhälften unterschiedlich stark aktiv.

Die Arbeitsgruppe um den Wissenschaftler Dr. Matthias Carl will herausfinden, ob die anatomischen

Publikation

Tcf7l2 is required for left-right asymmetric differentiation of habenular neurons.

Hüsken, U., Stickney, H.L., Gestri, G., Bianco, I.H., Faro, A., Young, R.M., Roussigne, M., Hawkins, T.A., Beretta, C.A., Brinkmann, I., Paolini A., Jacinto, R., Albadri, S., Dreosti, E., Tsalavouta, M., Schwarz, Q., Cavodeassi, F., Barth, A.K., Wen, L., Zhang, B., Blader, P., Yaksi, E., Poggi, L., Zigman, M., Lin, S., Wilson, S.W., and **Carl, M.**

Current Biology, September, 2014.

DOI:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2014.08.006>

Asymmetrien im Gehirn mit den funktionalen Unterschieden im Zusammenhang stehen. Aufschluss erhoffen sich die Wissenschaftler von dem Vergleich der Funktion asymmetrischer Gehirne mit der von künstlich induzierten symmetrischen Gehirnen. Als Modellsystem nutzen die Wissenschaftler den sich außerhalb des Muttertiers entwickelnden Zebrafisch, der prominente Asymmetrien im Gehirn aufweist. Aufgrund der Transparenz des Zebrafischs lassen sich Entwicklungsprozesse und Funktionen im sich entwickelnden Individuum analysieren und zwischen normalen und manipulierten Tieren vergleichen.

Die Wissenschaftler untersuchen das so genannte habenulare Nervennetz. Dieses Reizleitungssystem, das kognitive Informationen wie Sehen und Riechen in den Körper weiterleitet, ist in allen Wirbeltieren vorhanden. Die Habenulae bestehen aus drei Typen Zellen, den ventralen sowie den lateralen und medialen Nervenzellen. Laterale und mediale Nervenzellen gehen aus gemeinsamen Vorläuferzellen hervor.

Warum sich eine Vorläuferzelle für einen der beiden Zelltypen entscheidet, war bislang ungeklärt. Es war auch nicht bekannt, warum sich die Zellen auf der linken und rechten Seite des Gehirns unterschiedlich häufig für den einen oder anderen Zelltyp entscheiden, was letztendlich dazu führt, dass sich die Anzahl der produzierten lateralen und medialen Nervenzellen erheblich zwischen der linken und rechten Seite des Gehirns unterscheidet. Die Wissenschaftler um Dr. Carl untersuchen die Mechanismen, die dieser Asymmetrie zugrunde liegen.

Bereits im vergangenen Jahr konnten sie unter Verwendung neuartiger Techniken und Langzeit-Zeitraferaufnahmen ein Gen identifizieren (*tcf7l2*), das für

die Ausbildung der ventral gelegenen Habenulazellen benötigt wird (Beretta et al., 2013; Neural Development). In einer Studie mit Wissenschaftlern aus England, Frankreich, Belgien, China und den USA, die aktuell in der Fachzeitschrift Current Biology veröffentlicht wird, konnten die Mannheimer Forscher jetzt zeigen, dass dasselbe Gen auch eine entscheidende Rolle bei der asymmetrischen Generierung der anderen beiden Nervenzelltypen der Habenulae spielt. Ist kein funktionales Tcf7l2-Protein vorhanden, formt sich lediglich der laterale Typ der habenularen Nervenzellen aus und die Habenulae entwickeln sich symmetrisch. Dies hat funktionale Konsequenzen: Visuelle Informationen, die normalerweise von der linken Habenula verarbeitet werden, werden in solch symmetrischen Gehirnen von beiden Seiten in den Körper weitergeleitet.

Das tcf7l2-Gen agiert im so genannten Wnt-Signalweg im Zellkern. Dieser Signalweg ist bekannt für seine vielfältigen Funktionen in Entwicklung und Krankheitsentstehung, insbesondere für seine Rolle in der Zellteilung und Krebsentwicklung. Die Mannheimer Wissenschaftler fanden heraus, dass das tcf7l2-Gen bei der Entwicklung der habenularen Nervenzellen überraschenderweise auf ganz anderem Wege agiert. Abhängig von der Aktivität des Wnt-Signalwegs beeinflusst tcf7l2 dort nicht die Zellteilung, sondern die Entstehung der unterschiedlichen Nervenzelltypen.

Die Wnt-Aktivität in den habenularen Vorläuferzellen ist in den beiden Seiten des Gehirns unterschiedlich. Daher kommt es zu links-rechts-Unterschieden in der Anzahl der beiden habenularen Zelltypen. Dieser für Wirbeltiere neuartige Mechanismus zur Entstehung verschiedenartiger Nervenzellen weist Parallelen zu

Mechanismen in wirbellosen Tieren auf und ist daher vermutlich keine evolutionäre „Erfindung“ der Wirbeltiere.

Die Entdeckungen bringen die Mannheimer Wissenschaftler ein gutes Stück voran, indem sie nun relativ einfach sehr genaue Manipulationen der Nervenzellen vornehmen und die funktionalen Auswirkungen im Vergleich von asymmetrischem und symmetrischem Gehirn anschauen können. „Wir rechnen damit, dadurch kurzfristig neue Einblicke darüber zu gewinnen, wie anatomische und funktionale links-rechts Unterschiede im Gehirn verlinkt sind und wofür diese wichtig sind. Noch interessanter wird es, wenn wir uns das Verhalten der manipulierten Fische genauer anschauen und verschiedene Parameter wie zum Beispiel Furcht und Sozialverhalten analysieren, die auch in Säugetieren bei Fehlfunktion dieses Nervennetzes betroffen sind.“

Eine weitere spannende Fragestellung ergibt sich aus der Tatsache, dass sowohl habenulare Defekte als auch die Tcf712 Genfunktion unabhängig voneinander mit Krankheitssyndromen wie beispielsweise Schizophrenie in Verbindung gebracht wurden. Möglicherweise können die künftigen Arbeiten der Mannheimer Wissenschaftler auch hier eine Verbindung aufdecken.