



ERLANGEN, 14. FEBRUAR 2024

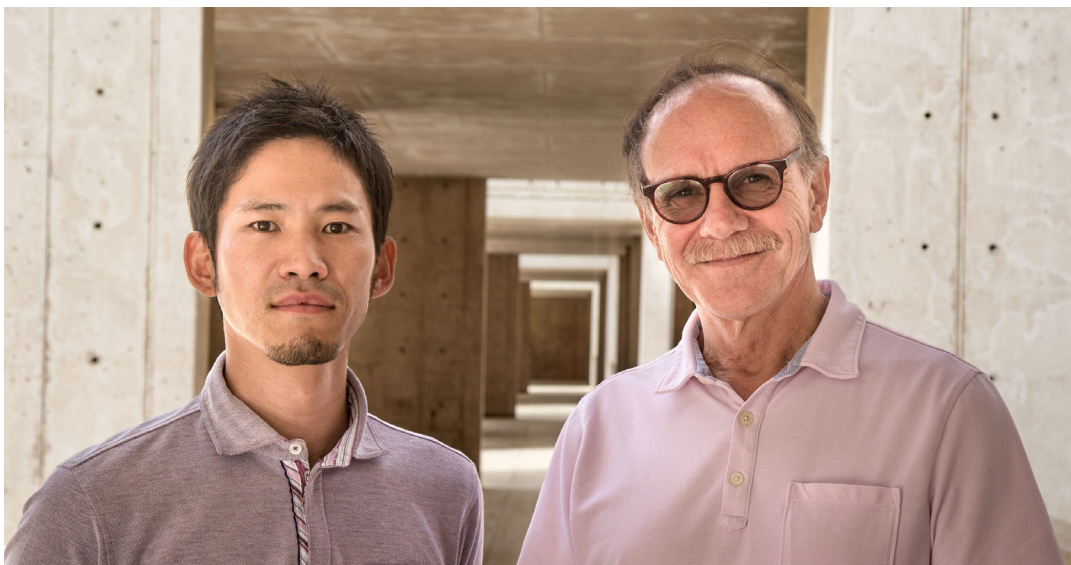
Bisher verkannte DNA-Sequenz als wichtiger Faktor bei der Entwicklung des Gehirns identifiziert

Ein internationales Forscherteam hat nachgewiesen, dass ein bisher kaum beachtetes, repetitives DNA-Element, das so genannte „Long Interspersed Nuclear Element“ (L1), zur Erhaltung neuronaler Vorläuferzellen (NPCs) beiträgt und damit eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des Gehirns von Säugtieren spielt. Die Studie, die kürzlich in der Zeitschrift *Cell Reports* veröffentlicht wurde, wurde von Tomohisa Toda, Professor für Neuronale Epigenomik an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), die mit dem Max-Planck-Zentrum für Physik und Medizin, Erlangen, assoziiert ist, zusammen mit Professor Rusty Gage, PhD, vom Salk Institute, La Jolla, CA USA, angeleitet.

Das menschliche Genom liefert den grundlegenden Bau- und Schaltplan für die komplexe Entwicklung des Gehirns. Je nachdem, welche Gene „ein-“ oder „ausgeschaltet“ sind, vermehren sich Zellen und reifen gezielt zu Neuronen oder anderen Gehirnzellen heran. Ein komplexes Zusammenspiel genetischer und

molekularer Faktoren, das noch nicht vollständig erforscht ist, sorgt dafür, dass die Zellen zur richtigen Zeit und am richtigen Ort entstehen, wandern und reifen.

Repetitive Elemente – also DNA-Sequenzen – die aus sich wiederholenden Abschnitten bestehen, machen mehr als die Hälfte des menschlichen Genoms aus. Eines der am häufigsten vorkommenden Elemente ist L1, das fast 20 % des Genoms von Mensch und Maus ausmacht. L1 sind Retrotransposons, d. h. sie können sich selbst an andere Stellen innerhalb der Chromosomen kopieren und einfügen und haben so zur Evolution der Säugetiergenome beigetragen. Repetitive Elemente wie L1 wurden früher als genomischer Müll betrachtet. Zellen unterdrücken L1 typischerweise, da eine unkontrollierte Expression zu genomischer Instabilität führen und die Expression benachbarter Gene negativ beeinflussen kann, was schließlich zu Krebs oder altersbedingten neurodegenerativen Erkrankungen führen kann.



Professor Tomohisa Toda,
Erlangen (links), und
Professor Rusty Gage,
La Jolla (rechts)

© Salk Institute.



Im Gegensatz zu den bisherigen Erkenntnissen haben Toda, Gage und ihr Team nun gezeigt, dass die Expression dieses sich wiederholenden Elements für die Gehirnentwicklung entscheidend ist. Mit Hilfe komplexer genetischer Experimente, die Tier- und menschliche Stammzellmodelle kombinierten, zeigten die Wissenschaftler, dass das Unterdrücken von L1 eine frühe neuronale Differenzierung auslöst. Im Gegensatz dazu verhinderte die Verstärkung der L1-Expression die frühe Differenzierung in neuronale Vorläuferzellen. Die Ergebnisse deuten auch darauf hin, dass L1 möglicherweise als epigenetischer Faktor zur Regulierung neuronaler Vorläuferzellen dient.

„Aktiv transkribierende mobile L1-Elemente galten lange Zeit als gefährlich oder schädlich für die Zellen, die sie exprimieren“, so Gage. „Unsere Studie belegt, dass diese evolutionär gesehen sehr alten genetischen Elemente so angepasst wurden, dass sie eine positive Rolle bei der neuronalen Entwicklung spielen.“ Toda fügt hinzu: „In Zukunft könnte das Verständnis, wie L1 die NPCs reguliert, Aufschluss darüber geben, wie sich das menschliche Gehirn entwickelt hat und wie L1 zur pathophysiologischen Entwicklung bei Hirnerkrankungen beiträgt.“

Das **Max-Planck-Institut für die Physik des Lichts (MPL)** deckt ein breites Forschungsspektrum ab, darunter nichtlineare Optik, Quantenoptik, Nanophotonik, photonische Kristallfasern, Optomechanik, Quantentechnologien, Biophysik und – in Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Zentrum für Physik und Medizin – Verbindungen zwischen Physik und Medizin. Das MPL wurde im Januar 2009 gegründet und ist eines der über 80 Institute der Max-Planck-Gesellschaft, die Grundlagenforschung in den Natur-, Bio-, Geistes- und Sozialwissenschaften im Dienste der Allgemeinheit betreiben.

Das **Salk-Institut für biologische Studien**: Die Geheimnisse des Lebens selbst zu entschlüsseln, ist die treibende Kraft hinter dem Salk Institute. Unser Team aus erstklassigen, preisgekrönten Wissenschaftlern verschiebt die Grenzen des Wissens in Bereichen wie Neurowissenschaften, Krebsforschung, Alterung, Immunbiologie, Pflanzenbiologie, Computerbiologie und mehr. Das von Jonas Salk, dem Entwickler des ersten sicheren und wirksamen Polio-Impfstoffs, gegründete Institut ist eine unabhängige, gemeinnützige Forschungsorganisation und ein architektonisches Wahrzeichen: klein durch Wahl, intim von Natur aus und furchtlos angesichts jeder Herausforderung. Mehr Informationen auf www.salk.edu.

Die **Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU)**, gegründet 1743, ist mit fast 40.000 Studierenden, über 600 Professorinnen und Professoren und etwa 16.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern eine der größten Universitäten in Deutschland. Derzeit werden federführend oder in Beteiligung der FAU mehr als 100 Programme von der DFG gefördert. Die FAU bietet rund 270 Studiengänge an, darunter neun Bayerische Elite-Master-Studiengänge und etwa 50 mit dezidiert internationaler Ausrichtung. Keine andere Universität in Deutschland kann auf ein derart breit gefächertes und interdisziplinäres Studienangebot auf allen Qualifikationsstufen verweisen. Durch Hochschulpartnerschaften rund um den Globus steht den Studierenden der FAU schon während des Studiums die ganze Welt offen.

Originalpublikation in Cell Reports

Toda et al., Long interspersed nuclear elements safeguard neural progenitors from precocious differentiation, Cell Reports (2024)

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.113774>

Wissenschaftlicher Kontakt:

Prof. Dr. Tomohisa Toda / Division ›Neural Epigenomics‹
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
www.fau.de / tomohisa.toda@fau.de

Prof. Rusty Gage, PhD
Laboratory of Genetics
Salk Institute for Biological Studies
www.salk.edu / gage@salk.edu