

Institut für Biochemie – Emil-Fischer-Zentrum

Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie

Adresse

Fahrstraße 17
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8524621
Fax: +49 9131 8522484
www.biochemie.med.fau.de/wegner

Direktor

Prof. Dr. rer. nat. Michael Wegner

Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Michael Wegner
Tel.: +49 9131 8524620
Fax: +49 9131 8522484
michael.wegner@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- SoxC Proteine
- SoxE Proteine
- Chromatin-modifizierende Komplexe in der Gliazellentwicklung
- MicroRNAs in der Gliazellentwicklung
- physiologische und pathophysiologische Signaltransduktionswege bei Myogenese und an der neuromuskulären Synapse

Struktur des Lehrstuhls

- Professuren: 2
Beschäftigte: 26
- Wissenschaftler: 6
(davon drittmittelfinanziert: 1)
 - Promovierende: 12

Strukturelle Besonderheit

Zum Institut für Biochemie gehören der Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin, der Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie sowie die beiden selbstständigen Professuren für Bioinformatik und für Molekulare Medizin mit dem Schwerpunkt molekulare Bildgebung.

Forschung

Die Arbeitsgruppen des Lehrstuhls für Biochemie und Pathobiochemie forschen auf den Gebieten der Neurowissenschaften, um Regulationsmechanismen von physiologischen und pathophysiologischen Prozessen mit biochemischen, molekulargenetischen und zellbiologischen Techniken aufzuklären. Mehrere Arbeitsgruppen am Lehrstuhl charakterisieren transkriptionelle Regulatorproteine und Chromatin-modifizierende Komplexe, die während der Entwicklung des Säuger-Nervensystems an der Determination und Differenzierung von neuralen Stammzellen zu Gliazellen und Nervenzellen be-

teiligt sind. Die Arbeiten konzentrieren sich bei den transkriptionellen Regulatoren vor allem auf Sox Proteine und ihre Interaktionspartner und sollen zu einem besseren Verständnis von Entwicklungsdefekten, Cancerogenese und regenerativen Prozessen im Nervensystem führen. Unter den Chromatin-modifizierenden Komplexen wurden vor allem Brg1-abhängige BAF-Komplexe in ihrer Bedeutung für Spezifizierung und terminale Differenzierung Myelin-bildender Gliazellen analysiert. Eine weitere Arbeitsgruppe befasst sich mit neuromuskulären Signalwegen im Skelettmuskel.

SoxC Proteine

PI: Prof. Dr. E. Sock

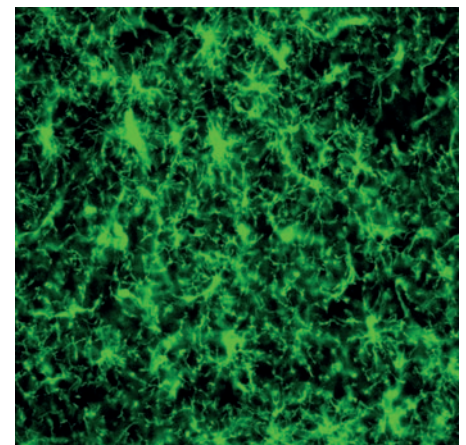
Alle SoxC Proteine kommen nach eigenen Befunden in zahlreichen Geweben und Organen während der Embryogenese vor. Während der Verlust von Sox4 oder Sox11 zu schweren Entwicklungsdefekten führt (z. B. Fehlentwicklungen des Herzens und der großen Herzgefäße, B-Zell-Reifungsdefekte, Asplenie, Skelettfehlbildungen und Hypoplasien diverser anderer Organe), bleibt der Verlust von Sox12 in der Maus ohne phänotypische Auswirkungen. Trotz starker Expression aller drei SoxC-Proteine im sich entwickelnden Nervensystem werden neurale Entwicklungsstörungen erst bei kombinierten Gendefekten in der Maus sichtbar. Diese betreffen vor allem Proliferation und Apoptose neuronaler Vorläufer. Aus Überexpressionsstudien in der Maus kann auf eine zusätzliche Rolle der SoxC-Proteine in neuralen Reifungsprozessen geschlossen werden. Wichtiges Zielgen der SoxC-Proteine in neuralen Vorläuferzellen ist der Homeodomänen-Transkriptionsfaktor Prox1.

SoxE Proteine

PI: Prof. Dr. M. Wegner

Für die drei nahe verwandten SoxE Proteine Sox8, Sox9 und Sox10 wurden zahlreiche Funktionen bei der Entwicklung des Nervensystems in transgenen Mausmodellen aufgedeckt. So sichern Sox9 und Sox10 das Überleben und die Pluripotenz der Neuralleisten-Stammzellen, aus denen sich der überwiegende Teil des peripheren Nervensystems rekrutiert. Des Weiteren beeinflussen Sox9 und Sox10 die Entscheidung der Neuralleisten-Stammzellen, sich in bestimmte Zelltypen zu entwickeln. Ohne Sox10 bilden sich aus Neuralleisten-Stammzellen keine Gliazellen im peripheren Nervensystem. Das autonome Nervensystem des Darms fehlt vollständig in Sox10-defizienten Mäusen. Die im peripheren Nervensystem für die Myelinisierung zuständigen Schwann-Zellen bleiben während

ihrer gesamten Entwicklung und Differenzierung von Sox10 abhängig. Im Zentralnervensystem bestimmen Sox9 und Sox10 gemeinsam die Entwicklung glialer Zellen. Sox9 ist für die Spezifizierung von Oligodendrozyten aus neuralen Stammzellen verantwortlich, während Sox10 terminale Differenzierung und Myelinisierungsprogramm steuert. Ohne Sox10 und die in Abhängigkeit von Sox10 exprimierten Nfat-Proteine kämen in Oligodendrozyten weder Nkx2.2 noch Myrf vor. Das Myelinisierungsprogramm könnte nicht im Zusammenspiel dieser Transkriptionsfaktoren mit Sox10 aktiviert werden. Im Zeitraum zwischen Spezifizierung und terminaler Differenzierung beeinflussen Sox9 und Sox10 gemeinsam die Oligodendrozyten-Entwicklung. Dabei werden sie von Sox8 unterstützt, das seinerseits in ausgereiften Oligodendrozyten beim Myelinerhalt von Bedeutung ist. Die Wirkweise der SoxE Proteine umfasst neben der Mediator-vermittelten Rekrutierung der Transkriptionsmaschinerie auch Interaktionen mit Chromatin-remodellierenden Komplexen. Die im Mausmodell bestimmten Funktionen spiegeln sich auch in humanen Erkrankungen wider. Heterozygot haploinsuffiziente Sox10-Mutationen führen zum Waardenburg-Hirschsprung Syndrom, während dominant-negative heterozygote Mutationen durch eine Kombination des Waardenburg-Hirschsprung Syndroms mit Symptomen peripherer Neuropathie und zentralnervöser Leukodystrophie gekennzeichnet sind.



Nachweis von Oligodendrozyten-Vorläuferzellen im adulten Gehirn durch NG2-Färbung

Chromatin-modifizierende Komplexe in der Gliazellentwicklung

PI: Prof. Dr. M. Wegner

Die Entwicklung und Differenzierung Myelin-bildender Gliazellen geht mit erheblichen Änderungen der Chromatinstruktur einher, die von

Chromatin-modifizierenden Komplexen verursacht werden. Dabei variieren Funktion und Bedeutung einzelner Komplexe erheblich zwischen Schwann-Zellen und Oligodendrozyten. So ist der Brg1-enthaltende BAF-Komplex in Oligodendrozyten bereits am Spezifizierungsprozess beteiligt, während er in Schwann-Zellen erst im Rahmen des Reifungsprozesses essenzielle Bedeutung erlangt und zusammen mit Sox10 transkriptionelle Regulatoren der Differenzierung induziert. Der Ep400-haltige Tip60-Komplex hingegen unterstützt das zeitige Abschalten früher Regulatoren während der Schwann-Zellentwicklung, während er im Zentralnervensystem Differenzierung und Überleben der reifenden Oligodendrozyten sicherstellt.

MicroRNAs in der Gliazellentwicklung

PI: Dr. S. Reiprich

Die Steuerung von Proliferation und Differenzierung von Oligodendrozyten beruht auf einem komplexen regulatorischen Netzwerk. Zahlreiche Arbeiten der letzten Jahre zeigten, dass in diesem Netzwerk neben verschiedenen Transkriptionsfaktoren auch microRNAs essentielle Funktionen übernehmen. Es konnten eine Reihe von funktionellen Interaktionen zwischen Sox-Transkriptionsfaktoren und microRNAs nachgewiesen werden. So aktiviert Sox10 die Expression von miR-335, miR-338 und miR-155. Ihrerseits inhibieren miR-335 und miR-338 das in unreifen Oligodendrozyten exprimierte Sox9, miR-338 und miR-155 den Transkriptionsfaktor Tcf712. Dadurch tragen sie entscheidend zur Oligodendrozyten-Differenzierung bei.

Physiologische und pathophysiologische Signaltransduktionswege bei Myogenese und an der neuromuskulären Synapse

PI: Prof. Dr. S. Hashemolhosseini

Verschiedene molekulare Signalwege sind an der Myogenese beteiligt und stellen Homöostase und Physiologie der neuromuskulären Synapse sicher. Eigene Arbeiten untersuchten die Aktivität von Wnt- und Hippo-Signalwegen inklusive transkriptioneller Effektoren in Muskelfasern. An der neuromuskulären Synapse spielt der von der muskelspezifischen Rezeptor-Tyrosinkinase (MuSK) abhängige Signalweg eine entscheidende Rolle für die Anhäufung postsynaptischer Proteine. Eigene Arbeiten identifizierten die Proteinkinase CK2 als Bindepartner von MuSK. Es stellte sich heraus, dass CK2 über Bindung und Phosphorylierung postsynaptischer Proteine die Stabilität der Acetylcholin-Rezeptor

Cluster reguliert und einen Einfluss auf den mitochondrialen Importprozess hat. In CK2-defizienten Mäusen ist die durch Pink1 und Parkin vermittelte Mitophagie gestört. Verhaltenstests und elektrophysiologische Untersuchungen wiesen eine Muskelschwäche nach. Als weiterer MuSK-Bindepartner wurde das LAP-Protein Erbin identifiziert, das damit ein Bindeglied zwischen MuSK- und ErbB-abhängigen Signalwegen darstellt. Mit Lano und Scribble sind andere LAP-Proteine an der Aufrechterhaltung der neuromuskulären Synapse beteiligt und beim endozytären Transport und als Gerüstproteine in Muskelstammzellen aktiv. Durch die Identifizierung molekularer Ursachen neuromuskulärer Pathologien sollen Grundlagen für therapeutische Interventionen am Patienten geschaffen werden.

Lehre

Der Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre in den Studiengängen Medizin, Zahnmedizin und Molekulare Medizin. Besonders hervorzuheben ist hier die interdisziplinäre Lehre im Rahmen der Querschnittsfächer Entwicklungsbiologie und Neurowissenschaften im Masterstudiengang Molekulare Medizin. Darüber hinaus organisiert der Lehrstuhl den Lehrexport in den Studiengang Medizintechnik.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Reiprich S, Cantone M, Weider M, Baroti T, Wittstatt J, Schmitt C, Küspert M, Vera J, Wegner M. Transcription factor Sox10 regulates oligodendroglial Sox9 levels via microRNAs. *Glia* 2017, 65: 1089-1102

Parfejevs V, Debbache J, Shakhova O, Schaefer S, Glausch M, Wegner M, Suter U, Riekstina U, Werner S, Sommer L. Injury-activated glial cells promote wound healing of the adult skin in mice. *Nat. Commun.* 2018, 9: 236

Truch K, Arter J, Turnescu T, Weider M, Hartwig AC, Tamm ER, Sock E, Wegner M. Analysis of the human SOX10 mutation Q377X in mice and its implications for genotype-phenotype correlation in SOX10-related human disease. *Hum. Mol. Genet.* 2018, 27: 1078-1092

Weider M et al. Nfat/calcieneurin signaling promotes oligodendrocyte differentiation and myelination by transcription factor network tuning. *Nat. Commun.* 2018, 9: 899

Jacob A, Wüst HM, Thalhammer JM, Fröb F, Küspert M, Reiprich S, Balta EA, Lie DC, Wegner M, Sock E. The transcription factor prospero homeobox protein 1 is a direct target of SoxC proteins during developmental vertebrate neurogenesis. *J Neurochem.* 2018 Aug;146(3):251-268

Kravic B et al. In mammalian skeletal muscle, phosphorylation of TOMM22 by protein kinase CSNK2/CK2 controls mitophagy. *Autophagy* 2018, 14: 311-335

Internationale Zusammenarbeit

Prof. M. Sandri, University of Padova, Padova: Italien

Prof. L. Sommer, Universität Zürich, Zürich: Schweiz

Prof. S. Dracheva, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York: USA

Prof. W. Tetzlaff, University of British Columbia, Vancouver, BC: Kanada

Prof. A. Schedl, Université Nice Sophia Antipolis, Nizza: Frankreich