

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/forschung/ag-wegner-de/

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

- Sox-Proteine in Glia
- Chromatin-remodellierende & Histon-modifizierende Komplexe in Glia
- Direkte Zell-Reprogrammierung
- Entscheidungsprozesse in neuronalen Stammzellen
- Signaltransduktionswege bei Myogenese und an der neuromuskulären Synapse

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 2
Beschäftigte: 38
• Wissenschaftler: 10
(davon drittmittelfinanziert: 4)
• Promovierende: 18

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 dem Gebiet der Neurowissenschaften und versuchen, regulatorische Mechanismen von physiologischer und pathophysiologischer Relevanz mit einem Methodenspektrum aus der Biochemie, Zellbiologie, Genetik, Bioinformatik und Bildgebung aufzuklären. Zentrale Themen betreffen den Einfluß von Transkriptionsfaktoren sowie Chromatin- und Histon-modifizierenden Komplexen auf Gliazellen und ihre Entwicklung, Mechanismen der Nervenzell-Bildung durch direkte Reprogrammierung und Entscheidungsprozesse in neuronalen Stammzellen. Eine weitere Gruppe analysiert die neuromuskuläre Signaltransduktion.

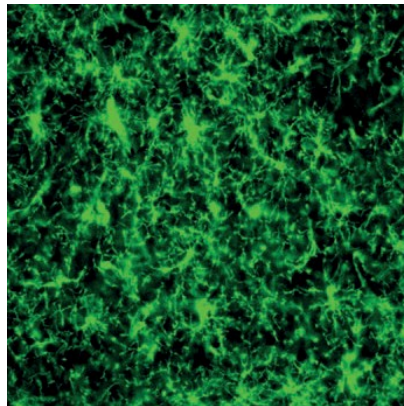
Sox-Proteine in Glia

PI: Prof. Dr. M. Wegner
Die drei nahe verwandten Sox-Proteine Sox8, Sox9 und Sox10 (gemeinsam als SoxE-Proteine bezeichnet), besitzen zahlreiche Funktionen in

der Entwicklung der Neuralleiste und bestimmen Überleben und Erhalt der Pluripotenz von Neuralleistenstammzellen, Bildung von Melanozyten, Darmnervensystem, Schwann-Zellen und Satelliten-Glia sowie Myelinisierung im peripheren Nervensystem. Im Zentralnervensystem reguliert Sox9 die Spezifizierung neuraler Stammzellen zu Oligodendrozyten und Astrozyten, während Sox10 für die terminale Differenzierung von Oligodendrozyten und die zentralnervöse Myelinisierung verantwortlich ist. Sox10 induziert weitere Transkriptionsfaktoren, die ihrerseits für die oligodendrogliale Differenzierung benötigt werden und mit Sox10 kooperieren wie z.B. Nfat- und Myrf-Proteine. So kontrolliert es den Myelinisierungsprozess. Sox8 erlangt erst in den ausgereiften Oligodendrozyten Bedeutung beim Myelin-Erhalt. SoxE-Proteine rekrutieren die Basaltranskriptionsmaschinerie durch Interaktionen mit Mediator- und Chromatin-remodellierenden Komplexen. Die Funktionen der SoxE-Proteine spiegeln sich auch in Erkrankungen wider. Heterozygot haploinsuffiziente Sox10-Mutationen führen zu Waardenburg-Hirschsprung Erkrankung, während dominant-negative heterozygote Mutationen eine Kombination von Waardenburg-Hirschsprung-Erkrankung, peripherer Neuropathie und zentraler Leukodystrophie verursachen.

Chromatin-remodellierende Komplexe in Glia

PI: Prof. Dr. M. Wegner



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

Entwicklung und Differenzierung myelinisierender Gliazellen wird von erheblichen Chromatinänderungen begleitet, die durch Chromatin-remodellierende Komplexe hervorgerufen werden. Funktion und Bedeutung einzelner Komplexe variieren substantiell zwischen den myelinisierenden Gliazellen des zentralen und peripheren Nervensystems. In den Oligodendrozyten ist der Brg1-enthaltende BAF-Komplex vor allem während des Spezifizierung aktiv, während er in Schwann-Zellen essentielle Funktionen bei der Reifung ausübt, indem er in Kooperation mit Sox10 differenzierungsrelevante Transkriptionsfaktoren induziert. Der Ep400/Tip60-Komplex mit seiner Histon-

austauschenden Funktion wird hingegen in Schwann-Zellen zum Abschalten früherer Regulatoren der Entwicklung benötigt. Im Zentralnervensystem stellt er das Überleben und die Differenzierung reifender Oligodendrozyten sicher.

Funktionsbestimmung Histon-modifizierender Komplexe in Glia

PI: Prof. Dr. E. Sock

Änderungen der Chromatinstruktur sind häufig verbunden mit veränderten Mustern posttranslationaler Histon-Modifikationen. Die Rnf20/Rnf40 E3-Ligase vermittelt die Monoubiquitinierung des Histons 2B. In Abwesenheit von Rnf40 sind Schwann-Zellen des peripheren Nervensystems nicht in der Lage, ihr Myelinisierungsprogramm effizient zu induzieren, obwohl alle notwendigen transkriptionellen Regulatoren anwesend sind. Dies schließt auch Egr2 als zentralen Regulator der Myelinisierung ein. Genom- und Transkriptom-weite Studien zeigten, dass zentrale Komponenten der Myelinscheide nicht in ausreichender Menge produziert und Regulatoren des unreifen Zustands nicht abgeschaltet wurden. Hervorgehoben wurden diese Störungen dadurch, dass Egr2 die E3-Ligase nach Deletion nicht mehr an die zugehörigen Gen-Promotoren rekrutieren kann, an diesen Stellen Histon 2B nicht mehr monoubiquitiniert wird und sich in Folge die Genexpression ändert.

Bildung von Nervenzellen durch direkte Reprogrammierung

PI: Prof. Dr. M. Karow

Direkte Reprogrammierung bewirkt die Umwandlung einer zellulären Identität in die neue Identität einer Zielzelle. Nach diesem Muster können menschliche Hirnperizyten durch forcierte Expression der neurogenen Transkriptionsfaktoren Ascl1 und Sox2 in induzierte Nervenzellen umgewandelt werden. Durch Analyse der Zwischenstadien, die die Start- und Zielzelle verbinden, konnten wir die molekularen Veränderungen, die dem Identitätswechsel zugrunde liegen, bestimmen. Einzelzell-Transkriptomanalysen und Echtzeitbildgebung werden eingesetzt, um die genaue Abfolge der molekularen und zellulären Veränderungen in sich reprogrammierenden Zellen zu erforschen. Darüber hinaus werden humane induzierte pluripotente Stammzellen-derivierte Hirnorganoide als Modellsystem verwendet, um die Rolle spezifischer Gene während der frühen menschlichen Hirnentwicklung zu untersuchen.

Entscheidungsprozesse in neuronalen Stammzellen

PI: Dr. S. Falk

Während der Entwicklung bildet eine kleine Population neuraler Stammzellen (NSZ) die Gesamtheit der Nervenzellen und Macrogliazellen des reifen zentralen Nervensystems. Deshalb sind die zellulären Entscheidungen von NSZs kritisch für die akkurate Produktion der korrekten Menge an gewünschten Zelltypen,

und zwar zur richtigen Zeit und am richtigen Ort. Diese Stammzell-Entscheidungen müssen folglich für die Organogenese während der embryonalen Entwicklung dynamisch orchestriert werden. Sie stellen aber auch den evolutionären Schlüssel dar, der der Expansion des Neokortex insbesondere beim Menschen zugrunde liegt. Ein zentrales Element für die Bildung eines funktionierenden zentralen Nervensystems ist die zelluläre Entscheidung einer NSZ, sich symmetrisch oder asymmetrisch zu teilen. Durch Kombination von Echtzeit-bildgebung und Einzelzell-Transkriptomanalyse in NSZs aus humanen Hirnorganoiden untersuchen wir die molekularen Mechanismen dieser Entscheidungsfindungsprozesse in humanen NSZs, die normale Hirnentwicklung ermöglichen.

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. Wir haben die Aktivität von Wnt- und Hippo-Signalwegen inklusive transkriptioneller Effektoren in Muskelfasern aufgeklärt. An der neuromuskulären Synapse spielt der von der muskelspezifischen Rezeptor-Tyrosinkinase (MuSK) abhängige Signalweg eine entscheidende Rolle für die Anhäufung postsynaptischer Proteine. Wir 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 neuro-muskulären Synapse beteiligt und beim endozytären Transport sowie 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, Elsesser, O., Fröb, F., Küspert, M., Tamm, E.R., Fujii, T., Fukunaga, R., Wegner, M. Chromatin remodeler Ep400 ensures oligodendrocyte survival and is required for myelination in the vertebrate central nervous system. *Nucleic Acids Res.* 2019, 47: 6208-

6224.

Fröb, F., Sock, E., Tamm, E.R., Saur, A.-L., Hillgärtner, S., Williams, T.J., Fujii, T., Fukunaga, R., Wegner, M. Ep400 deficiency in Schwann cells causes persistent expression of early developmental regulators and peripheral neuropathy. *Nat. Commun.* 2019, 10: 2361

Aprato, J., Sock, E., Weider, M., Elsesser, O., Fröb, E., Wegner, M. Myrf guides target gene selection of transcription factor Sox10 during oligodendroglial development. *Nucleic Acids Res.* 2020, 48:1254-1270

Wedel, M., Fröb, F., Elsesser, O., Wittmann, M.-T., Lie, D.C., Reis, A., Wegner, M. Transcription factor Tcf4 is the preferred heterodimerization partner for Olig2 in oligodendrocytes and required for differentiation. *Nucleic Acids Res.* 2020, 48: 4839–4857

Wüst, H.M., Wegener, A., Fröb, F., Hartwig, A.C., Wegwitz, F., Kari, V., Schimmel, M., Tamm, E.R., Johnsen, S.A., Wegner, M., Sock, E. Egr2-guided histone H2B monoubiquitination is required for peripheral nervous system myelination. *Nucleic Acids Res.* 2020, 48: 8959-8976

Camargo Ortega G*, Falk S*, Johansson PA, Peyre E, Broix L, Sahu SK, Hirst W, Schlichthaerle T, De Juan Romero C, Draganova K, Vinopal S, Chinnappa K, Gavranovic A, Karakaya T, Steininger T, Merl-Pham J, Feederle R, Shao W, Shi SH, Hauck SM, Jungmann R, Bradke F, Borrell V, Geerlof A, Reber S, Tiwari VK, Huttner WB, Wilsch-Bräuninger M, Nguyen L, Götz M. The centrosome protein AKNA regulates neurogenesis via microtubule organization *Nature.* 2019 567: 113-117

Internationale Zusammenarbeiten

Prof. R. Fukunaga, Osaka University, Osaka: Japan

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

Prof. S.A. Johnsen, Mayo Clinic, Rochester: USA

Prof. Q.R. Lu, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati: USA

Prof. P Roussos, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York: USA