

Rolle von Reelin bei der funktionellen Spezialisierung von Radialgliazellen im Gyrus dentatus

Antragsteller:

Dr. Bianka Brunne, since 7/2017
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Zentrum für Molekulare Neurobiologie

Förderungszeitraum:

Förderung von 2014 bis
2018

Projekt Beschreibung:

Radialgliazellen (RGCs) sind multipotente Vorläuferzellen und dienen zugleich als Leitstrukturen für migrierende Neurone. Vorausgegangene Arbeiten der Gruppe haben gezeigt, dass das extrazelluläre Matrixprotein Reelin für die Ausbildung des sekundären Radialgliagerüsts im Gyrus dentatus von Bedeutung ist. Bei der Mausmutante *reeler* und bei Mäusen, denen die Reelinrezeptoren ApoER2 und VLDLR fehlen, ist die Bildung des Radialgliagerüsts im Gyrus dentatus gestört und die adulte Gliogenese ist auf Kosten der Neurogenese gesteigert. Das vorliegende Projekt zielt darauf ab zu verstehen, wie Reelin zur Ausbildung des Radialgliagerüsts und zur Zelldeterminierung im Gyrus dentatus beiträgt. 1) Zunächst wollen wir die beiden Reelinrezeptoren auf RGCs mittels Hochdruckgefrierens und Immunogoldmarkierung für die Elektronenmikroskopie lokalisieren. Wir wollen unterschiedliche Funktionen von ApoER2 und VLDLR in Gliazellen und Neuronen untersuchen, indem wir in hippocampalen Schnittkulturen von Rezeptor-Doppelknockoutmäusen einzelne Zellen mit einem der beiden Rezeptoren transfizieren. 2) Im Folgenden wollen wir die Interaktionen von RGCs mit Körnerzellen (RGC-geleitete Körnerzellmigration) in hippocampalen Schnittkulturen von transgenen Mäusen mittels Lebendmikroskopie visualisieren, in denen unreife Körnerzellen eGFP (POMCeGFP), Gliazellen dagegen RFP (hGFAP RFP) exprimieren. 3) Schließlich wollen wir herausfinden, ob die Reduktion der adulten Neurogenese bei der Reelermaus auf einer direkten Wirkung von Reelin beruht, das in der Postnatalzeit von Interneuronen im Hilus und in der Subgranularzone, der Stammzellnische des Gyrus dentatus, gebildet wird. Hierbei werden wir auf konditionale Reelinmäuse zurückgreifen, die uns seit kurzem zur Verfügung stehen, und die Reelinexpression in adulten Tieren abschalten, bei denen sich der Gyrus dentatus normal entwickeln konnte. Diese Untersuchungen werden zeigen, ob direkte Reelineffekte auf RGCs oder aber die Fehlbildung des Gyrus dentatus während der Entwicklung der Reelermaus Zelldetermination im adulten Gyrus dentatus beeinflussen. Da wir kürzlich eine Interaktion von Reelin und Notch im Gyrus dentatus gefunden haben, wollen wir in diesem Zusammenhang auch das Notch-Signaling untersuchen, das bekanntlich den Erhalt des Vorläuferzellpools fördert. Wir erwarten, dass die geplanten Untersuchungen einen Beitrag zum Verständnis der Reelineffekte auf Radialgliazellen bzw. die Stammzellnische im Gyrus dentatus leisten.

Quelle:

<https://gepris.dfg.de/gepris/projekt/254852455?language=de>