

Molekulare Heterogenität von Oligodendrozyten: neue Rolle und regionale Bedeutung eines Chemokin-ähnlichen Signalproteins in der Funktion des Gehirns

Antragsteller:

Privatdozent Dr. Hauke Werner
Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin (MPIEM)
Abteilung Neurogenetik

Förderungszeitraum:

Förderung seit 2017

Projekt Beschreibung:

Zentralnervöses Myelin wird von reifen Oligodendrozyten gebildet, welche regionale Heterogenität hinsichtlich Morphologie und elektrophysiologischer Eigenschaften aufweisen. Jedoch blieb es bisher unbekannt, ob Oligodendrozyten auch Heterogenität auf molekularer Ebene aufweisen. In dem hier zur Förderung vorgeschlagenen Projekt folgen wir der Hypothese, dass sich die regionale Heterogenität der Oligodendrozyten auf molekularer Ebene in der Proteinzusammensetzung des Myelins darstellt. In Pilotexperimenten haben wir mittels quantitativer Massenspektrometrie das Proteom des Myelins verschiedener Regionen gesunder Mausgehirne bestimmt. Während sich die Abundanz wesentlicher Strukturproteine wie PLP und MOG in den analysierten Hirnregionen weitgehend gleich, weisen mehrere Nicht-Strukturproteine erhebliche Heterogenität ihrer Abundanz auf, so z.B. zwischen dem Myelin der kortikalen grauen Substanz und dem der subkortikalen weißen Substanz. Um Proteine zur detaillierten Charakterisierung auszuwählen, haben wir unsere Datensätze auf Proteine hin untersucht, die sowohl eine heterogene Abundanz im Myelin als auch eine wahrscheinliche Funktion im zellulären Metabolismus oder der interzellulären Signalisierung besitzen. In einem Pilotexperiment haben wir CMTM5 (chemokine-like factor MARVEL transmembrane-domain containing protein 5) identifiziert und seine Expression spezifisch in Oligodendrozyten inaktiviert. Basierend auf unseren unpublizierten Beobachtungen werden wir unsere Hypothese testen, nach der CMTM5 keine wesentliche Rolle in der Biogenese des Myelins spielt, sondern eine wichtige Signalisierungsfunktion zwischen Oligodendrozyten und myelinisierten Axonen ausübt. Die Analysen umfassen Biochemie/Proteomik, Mausgenetik, Elektronenmikroskopie und Verhaltensanalysen. Wir erwarten, dass Signalproteine wie CMTM5 dazu beitragen, regional distinkte Funktionen der Oligodendrozyten zu etablieren; dieses neue Konzept werden wir in vivo testen.

Quelle:

<https://gepris.dfg.de/gepris/projekt/387227149>