



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Funktionale Charakterisierung des embryonalen und postnatalen Expressionsmusters der transgenen Transaktivator-Linien TPH2-tTA und SERT-tTA mittels Reporterproteinen

Autor: Simon Henrik Mönks
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. D. Bartsch

Das Tetrazyklin-abhängige Regulationssystem (Tet-System) wurde in transgenen Mäusen etabliert, um eine zeitlich und örtliche Kontrolle von Kandidatengenen im serotonergen System zu erreichen. Eine gewebespezifische serotonerge tTA-Expression sollte durch Verwendung essentieller Regulationseinheiten des *Tph2*- und des *Sert*-Gens erreicht werden.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden die beiden transgenen serotonergen Transaktivatorlinien TPH2-tTA und SERT-tTA mit Hilfe zweier Mausreporterlinien (Ptet-Cre/R26R und Ptet-nLacZ) in der embryonalen und postnatalen ZNS-Entwicklung funktional charakterisiert. Darüber hinaus konnte im Falle der SERT-tTA Linie ein funktionaler Vergleich mit einer bisher in der Entwicklung nicht untersuchten *Sert*-mtTA-knockin Linie erfolgen, die einerseits zusätzliche Rückschlüsse auf die endogene, transiente Expression des Serotonintransporters in der ZNS-Entwicklung zulässt, andererseits aber auch eine bessere Unterscheidung von endogener und aberranter Reporterexpression der transgenen SERT-tTA Linie ermöglicht.

Für die TPH2-tTA Transaktivatorlinie konnte eine serotonerge Expression in der embryonalen wie auch postnatalen Entwicklung in den Raphekernen festgestellt werden. Extraserotonerge β gal-Expression zeigte sich begrenzt auf Areale des periaquäduktalen Graus und Nucleus Edinger-Westphal sowie Teilbereichen des Tegmentum (VTA und RR). Diese konnte in vorangehenden Untersuchungen durch Doxyzyklin-Gabe während der Entwicklung supprimiert werden, wodurch eine spezifisch serotonerge tTA-Expression in adulten TPH2-tTA Mäusen möglich ist.

Die embryonale und postnatale Charakterisierung der SERT-tTA Transaktivatorlinie zeigte eine deutlich vielfältigere, auch extraserotonerge Reporterexpression, die teilweise zu erwarten war, da eine nicht-serotonerge, transiente SERT-Expression in zahlreichen Hirnarealen im Laufe der Entwicklung zu finden ist. Hierzu zählen vor allem primäre Strukturen des sensorischen Systems, aber auch höhere Assoziationszentren des Gehirns. Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine Unterscheidung zwischen der endogenen, transienten SERT-Expression in serotonergen und nicht-serotonergen Neuronen während der Gehirnentwicklung und vermutlich konstruktbedingter aberranter Expression der SERT-tTA Linie in anderen Hirnarealen getroffen werden. Somit ist eine Verwendung dieser Linie für Untersuchungen des serotonergen Systems wahrscheinlich nur mit Einschränkungen möglich.

Zusammenfassend ist mit der TPH2-tTA Mauslinie eine gewebespezifische, serotonerge Transgenexpression in serotonergen Neuronen zu allen Zeitpunkten möglich, da lediglich eine schwache, wahrscheinlich aberrante Expression in einigen extraserotonergen Hirnregionen anzutreffen war, die die Analyse von Genmodifikationen im serotonergen System nicht beeinflussen sollte. Hingegen ist die SERT-tTA Mauslinie für spezifisch serotonerge Kandidatengenüberexpressions – bzw. Deletionsmodelle nur eingeschränkt geeignet. Jedoch konnte mit dieser Linie aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften möglicherweise neue endogene SERT-Expressionsorte während der Entwicklung identifiziert werden, die in den bisherigen Untersuchungen nicht detektierbar gewesen waren.