

Thomas Lissek

Dr. med.

Molecular programs connecting neuronal activity to transcription, cell physiology and behavior

Fach/Einrichtung: Physiologie

Doktorvater: Prof. Dr. Andreas Draguhn

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die aktivitätsabhängige Transkription in Neuronen eine zentrale Grundlage von physiologischen und pathologischen Anpassungsreaktionen ist.

Der Transkriptionsfaktor Npas4 ist ein differenziell induzierter Regulator der physiologischen Funktion von Neuronen des Typs „medium spiny neuron“ (MSN) und steuert kokaininduziertes hyperlokomotorisches Verhalten. Seine zelluläre Regulation unterscheidet ihn grundlegend von anderen immediate early genes (IEGs) wie Arc, indem er nur durch Ca^{2+} -stimulierende Einflüsse aber nicht durch cAMP-stimulierende Einflüsse induziert werden kann. Npas4 ist dabei unabhängig von PKA- und MAPK-Signalkaskaden und wird stattdessen von Calcineurin und nukleärem Kalzium reguliert. In seiner Funktion als Transkriptionsfaktor reguliert Npas4 ein großes neuronales Transkriptom inklusive Transkripte für synaptische Proteine sowie Untereinheiten für NMDA-Rezeptoren und spannungsabhängige Kalziumkanäle. Auf der zellulären Ebene kontrolliert Npas4 *in vivo* die Dichte von dendritischen Spines in MSNs und mehrere elektrophysiologische Parameter. All diese Effekte führen zu einer essentiellen Regulationsfunktion von Npas4 von hyperlokomotorischem Verhalten nach Kokaininjektion. Die Tatsache, dass Npas4 von bestimmten molekularen Kaskaden reguliert wird, welche unabhängig von D1-Rezeptoren funktionieren und dass es drogenassoziiertes Verhalten in spezifischer Art und Weise reguliert, lassen es als attraktives Therapieziel für die Entwicklung von neuen Ansätzen in der Suchtbehandlung erscheinen.

Ferner zeigt die vorliegende Arbeit, dass die aktivitätsinduzierte DNA-Methyltransferase Dnmt3a2 in MSNs durch D1-Rezeptorstimulation reguliert wird und dass sie D1-Rezeptorabhängige IEG-Induktion kontrolliert. Dieser Mechanismus verbindet somit aktivitätsabhängige epigenetische Remodelierungsprozesse mit neuronalen Veränderungen, welche im Langzeit-Suchtverhalten relevant sind.

Differenziell regulierte, aktivitätsabhängige Gene wie Npas4 stellen interessante Ziele für die Entwicklung von neuen biotechnologischen Ansätzen dar. Ich habe in der vorliegenden Arbeit die Erschaffung von neurogenomischen Rechengärten vorgeschlagen, welche die Umwandlung von Membrandepolarisations- und Signalmustern in Nukleinsäuremodifikationen und umgekehrt ermöglichen. Dies könnte die Nutzbarmachung von Energieeffizienz und Speicherdichte von Neuronen und Nukleinsäuren für technologische Zwecke ermöglichen.

In theoretischen Arbeiten habe ich zudem herausgefunden, dass viele Interventionen, welche dem Altern entgegenwirken und zur Induktion von jüngeren Phänotypen führen, sowohl natürlich (z.B. körperliche Aktivität, Bereicherung der Umwelt) als auch künstlich (z.B. Bluttransfusionen von jungen zu alten Tieren), ihre Effekte über aktivitätsabhängige Transkription bewirken. Diese Ergebnisse identifizieren aktivitätsabhängige Transkription als potenziellen Ansatzpunkt für die Entwicklung von Therapie- und Präventionsmethoden für altersabhängige Erkrankungen.