



Wie eine Körperzelle zu ihrer Bestimmung findet

(Wien, 07-06-2019) Eine internationale Studie unter maßgeblicher Mitwirkung der MedUni Wien beleuchtet den Mechanismus, wie sich undifferenzierte Zellen auf ihre biologische Bestimmung im Körper festlegen. So stehen die untersuchten Zellen im Laufe ihrer Entwicklung mehrfach konkurrierenden Wahlmöglichkeiten gegenüber und treffen eine Reihe von binären Entscheidungen bis sie ihre endgültige Bestimmung erreichen. Die Ergebnisse wurden nun im Top-Journal Science veröffentlicht.

Ob die lichtempfindlichen Zapfen der Retina im Auge, die blutpumpenden Muskeln des Herzens oder die Zellen des Ausscheidungssystems der Nieren, der menschliche Körper besteht aus hunderten Zelltypen, die höchst spezialisiert sind, um ihre Aufgaben mit größter Präzision zu erfüllen. Diese Billionen von komplexen Zellen entstehen alle aus einer einzigen Art von Urkeimzelle. Jetzt haben WissenschaftlerInnen der Medizinischen Universität Wien, der Harvard Medical School, des Karolinska Instituts in Schweden und anderen Institutionen neue Hinweise bezüglich der molekularen Logik der Zellen, die ihre Bestimmung prägt, entdeckt.

Die ForscherInnen untersuchten den Werdegang von primitiven Zellen aus der Neuralleiste (embryonale Gewebestruktur) von Mäusen – das sind Zellen, die in der frühen Entwicklung auftreten und Grundlage für die Bildung von außerordentlich verschiedenartigen Zelltypen im Körper sind. Beim Menschen ist sie für die Entstehung des Gesichtes, der Zähne, der Sinnesneuronen, der Pigmentierung, der neuroendokrinen Zellen sowie der Gliazellen und vieler anderer Zellen im Körper verantwortlich. Um die genetischen Veränderungen in einzelnen Zellen, Zelle für Zelle zu beobachten, setzten die ForscherInnen die Methode der Einzelzell-Sequenzierung ein.

Zahlreiche Weggabelungen mit Entscheidungen

Die Studiengruppe zeichnete den Zell-Werdegang in Form eines Entscheidungsbaumes mit einer Reihe von Weggabelungen auf. Um die Abfolge der Zell-Entscheidungen festzustellen und wie sich diese damit auf ihre vorgegebene Bestimmung festlegt, beobachteten Die ForscherInnen die Anzahl der Veränderungen der RNS (Ribonukleinsäure). Veränderungen in der RNS entstehen, wenn eine Zelle beginnt, ihre Startbefehle von den Genen auszuführen und sich zu transformieren. Da genetische Programmierung aktiviert oder stillgelegt werden kann, verändert sich die Menge der RNS-Produktion dementsprechend.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Zellen im Laufe ihres Weges bis ins Erwachsenenalter mehrfach konkurrierenden Wahlmöglichkeiten gegenüberstehen und eine Reihe von binären Entscheidungen treffen, bis sie ihre endgültige Bestimmung erreichen. Bei den Zellen der



Neuralleiste läuft das zum Beispiel in drei Phasen ab: Aktivierung der konkurrierenden genetischen Programmierungen, die um die Aufmerksamkeit der Zelle wetteifern, graduelle Beeinflussung in Richtung einer der Alternativen und die endgültige Bestimmung der Zelle. Die erste Verzweigung in der Entwicklung erfolgt auf einer Schnittstelle, wo die Zelle der Neuralleiste sich entscheiden muss ob sie eine sensorische Nervenzelle oder ein anderer Zelltyp wird. An der nächsten Weggabelung muss sich die Nervenzelle entscheiden, ob sie eine Gliazelle oder ein Neuron wird und so weiter bis ihre endgültige Bestimmung erreicht ist.

Konkurrenz buhlt um die Zelle

Konkurrierende Gruppen von Genen – genetische Programme, die verschiedene Zellfunktionen regulieren – drängen die Zellen gleichzeitig in unterschiedliche Entwicklungspfade hinein. Je näher die Zelle zu einer Entscheidungsgabelung kommt, desto größer ist die Ko-Aktivierung der zwei genetischen Programme, die jedes für sich die Zelle in eine andere Richtung locken wollen – zum Beispiel zu einer Entscheidung, ob sie ein Kieferknochen oder eine Nervenzelle wird. Sobald sich eine Zelle für einen Pfad entscheidet, wird dieses genetische Programm stärker, während das konkurrierende Programm schwächer und stillgelegt wird.

Beobachtungen lassen vermuten, dass die Zelle ihre Entscheidung erst trifft, nachdem beide Programme teilweise aktiviert wurden, wobei sie auf beide Alternativen vorbereitet wird, bevor sie sich festlegt. Das war überraschend für die ForscherInnen, die erwartet hatten, dass die Zelle eine frühe Präferenz für die eine oder andere Option zeigt. Ko-Studienleiter Igor Adameyko von der MedUni Wien und dem Karolinska Institut dazu: „Das könnte bedeuten, dass eine komplexe und lange Abfolge von widersprüchlichen Signalen die Zelle auf eine Reihe von möglichen Ergebnissen vorbereitet, und erst am Ende wird die Situation entschieden und auf eine einzige gültige Option reduziert.“

Welche Faktoren tatsächlich zur endgültigen Entscheidung führen, ist noch nicht geklärt. Das Team schätzt, dass es wahrscheinlich eher externe Signale aus dem Umfeld der Zelle sind als Signale, die aus der Zelle selbst erfolgen. Sie macht sich bereit, auf das eine oder andere Signal zu reagieren, was aber die Zelle dann genau in eine bestimmte Richtung treibt, ist noch unverstanden. Die Erkenntnisse beziehen sich vorerst zwar ausschließlich auf Zellen der Neuralleiste, doch derselbe Denkansatz könnte auch zum Verständnis der Zelldifferenzierung in anderen Geweben beitragen.



Vom rechten Weg abkommen

Die Studienbeobachtungen helfen dem Verständnis, wie Zellen reifen, um ihre Rolle zu erfüllen, aber auch, was genauso wichtig ist, wie sie „vom Weg abkommen“ und sich unkontrolliert teilen – das wesentliche Kennzeichen etwa eines Karzinoms. Obwohl die Zellspezialisierung ein streng kontrollierter Prozess ist, können Fehler in der Differenzierung auftreten, die dann zu bösartigem Wachstum führen. Adameyko: „Krebserregende Ereignisse geben noch immer Rätsel auf, und unsere Studien lassen vermuten, dass sie auf Grund von Fehlberechnungen entstehen, wo, ähnlich wie bei einem abstürzenden Computerprogramm, die Zelle in einem fehlerhaften Stadium festhängt, obwohl die zugrundeliegende Hardware immer noch in Ordnung ist.“ Das Verständnis der grundlegenden Biologie der Wahlenentscheidungen der Zellen könnte aber auch dazu beitragen, künstliches Gewebe für medizinische Behandlungen wachsen zu lassen.

Service: Science

“Spatio-temporal structure of cell fate decisions in murine neural crest”

Ruslan Soldatov, Marketa Kaucka, Maria Eleni Kastriti, Julian Petersen, Tatiana Chontorotzea, Lukas Englmaier, Natalia Akkuratova, Yunshi Yang, Martin Haring, Viacheslav Dyachuk, Christoph Bock, Matthias Farlik, Michael L. Piacentino, Franck Boismoreau, Markus M. Hilscher, Chika Yokota, Xiaoyan Qian, Mats Nilsson, Marianne E. Bronner, Laura Croci, Wen-Yu Hsiao, David A. Guertin, Jean-Francois Brunet, Gian Giacomo Consalez, Patrik Ernfors, Kaj Fried, Peter V. Kharchenko, Igor Adameyko; Science 07 Jun 2019: Vol. 364, Issue 6444, eaas9536 – DOI: 10.1126/science.aas9536

Rückfragen bitte an:

Mag. Johannes Angerer
**Leiter Kommunikation und
Öffentlichkeitsarbeit**
Tel.: 01/ 40 160-11501
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Mag. Jakob Sonnleithner
Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit
Tel.: 01/ 40 160-11509
E-Mail: pr@meduniwien.ac.at
Spitalgasse 23, 1090 Wien
www.meduniwien.ac.at/pr

Medizinische Universität Wien – Kurzprofil

Die Medizinische Universität Wien (kurz: MedUni Wien) ist eine der traditionsreichsten medizinischen Ausbildungs- und Forschungsstätten Europas. Mit rund 8.000 Studierenden ist sie heute die größte medizinische Ausbildungsstätte im deutschsprachigen Raum. Mit 5.500 MitarbeiterInnen, 26 Universitätskliniken und drei klinischen Instituten, 12 medizintheoretischen Zentren und zahlreichen hochspezialisierten Laboratorien zählt sie auch zu den bedeutendsten Spitzenforschungsinstitutionen Europas im biomedizinischen Bereich.