

Protein SATB2 entscheidet über Intelligenz

Die kognitive Leistung spielt sich in Großhirnrinde und Hippocampus ab. Spezielle Nervenzellen in diesen Hirnregionen enthalten das Protein SATB2. Fehlt es, verändert sich der Aufbau der 3D-Struktur der Erbinformation und damit die Denkfähigkeit. ForscherInnen des Instituts für Neurowissenschaften an der Med Uni Innsbruck ist es gelungen, die 3D-Struktur der DNA mit und ohne SATB2 darzustellen und damit eine neue Erklärung für genetisches Risiko für psychiatrische Erkrankungen anzubieten.

Innsbruck: Bei vielen neuropsychiatrischen Erkrankungen, wie Demenz oder auch Schizophrenie, sind die kognitiven Prozesse und damit die Lern- und Gedächtnisleistung des Gehirns beeinträchtigt. Das Team des Instituts für Neurowissenschaften um Direktor Georg Dechant geht dieser Symptomatik seit vielen Jahren auf den Grund, indem es die Rolle des Proteins SATB2 ins Visier nimmt. In einer umfangreichen Arbeit, die nun im Fachjournal *Molecular Cell* erschienen ist, konnten die Innsbrucker ForscherInnen in Zusammenarbeit mit irischen und New Yorker Kollegen nachweisen, dass das Vorhandensein von SATB2 im Zellkern bestimmter Neuronen der Großhirnrinde den spezifischen 3D-Aufbau der DNA dieser Nervenzellen grundlegend beeinflusst und organisiert. Fehlt das Protein, gerät die für kognitive Leistungen notwendige Ordnung in der Erbsubstanz durcheinander.

Die aufgerollte DNA in jeder einzelnen Zelle ist zwei Meter lang, der Zellkern aber nur bis zu 20 Mikrometer im Durchmesser. Um in den Zellkern zu passen, muss daher die Erbinformation in eine komplexe Struktur gefaltet werden. Die genaue Anordnung der DNA ist für jeden Zelltyp verschieden, sodass jedes für die Funktion der Zelle wichtige Gen genau positioniert ist und angeschaltet werden kann, wann immer es von der Zelle gebraucht wird. „SATB2 bindet an die DNA und hat somit direkten Einfluss auf die Genaktivität“, erklärt Nico Wahl, Erstautor der Publikation. In einer langjährigen Forschungsarbeit konnten die WissenschaftlerInnen zeigen, dass das SATB2-Protein als *Genome Organizer* den spezifischen 3D-Aufbau der DNA-Struktur dirigiert und direkten Einfluss auf die Aktivität von Hunderten für die Intelligenz verantwortlicher Gene hat. „Diese für die Kognition relevanten Gene sind über das gesamte Genom verteilt, müssen beim Denken aber häufig gemeinsam abgelesen und gemeinsam reguliert werden“, sagt Georg Dechant, der sich mit Galina Apostolova die Letztautorschaft an der Publikation teilt.

In einem „extrem komplizierten Projekt“, wie Dechant sagt, hat sein Team gezeigt, dass die 3D-Anordnung der für die Intelligenz wichtigen Gene verändert wird, wenn das SATB2-Gen entfernt wird. „Das SATB2-Gen ist im Menschen für die kognitive Leistungsfähigkeit von enormer Bedeutung. Bei einer Mutation des SATB2 Gens sinkt der Intelligenzquotient auf weniger als 40“, betont Galina Apostolova. Den ForscherInnen ist es im Zuge des Projekts insbesondere gelungen nachzuweisen, dass SATB2 die 3D-Struktur von DNA-Risiko-Loci verändert, also jener Genregionen, deren Sequenz mit dem Risiko für neuropsychiatrischen Erkrankungen in Verbindung gebracht wird. „Es war eine Überraschung, dass SATB2 spezifisch diese Risiko-Loci beeinflusst. Wir vermuten daher, dass neuropsychiatrische Erkrankungen durch die ungeeignete 3D-Struktur der DNA verstärkt oder verursacht werden“, interpretiert Dechant das Ergebnis.

Für den Institutsdirektor ist die Publikation ein weiterer Beitrag zu einem Perspektivenwechsel, der sich derzeit in der psychiatrischen Wirkstoffforschung vollzieht. Dabei rückt der Zellkern als Angriffspunkt für medikamentöse Therapien zunehmend in den Fokus. „Ich bin überzeugt, dass wir

künftig nicht mehr nur auf Neurotransmitter und Synapsen schauen werden“, sagt er.

Für die Untersuchungen in der aktuellen Publikation haben die WissenschaftlerInnen enorme Datensätze – vier Terabyte Rohdaten aus Next Generation Sequencing – aus einem Tiermodell gewonnen, ausgewertet und auf ein humanes Modell übertragen. „SATB2 von Mensch und Maus ist nahezu ident und unterscheidet sich lediglich in drei Aminosäuren. Da sich Nervenzellen nicht replizieren lassen, ist es bisher fast unmöglich, mit lebenden humanen Nervenzellen zu forschen“, schildert Nico Wahl die Problematik. Während eines Forschungsaufenthalts an der Icahn School of Medicine at Mount Sinai in New York hat er sich die erforderlichen molekularbiologischen Methoden der funktionellen Genomik, insbesondere das *in situ* Hi-C, angeeignet und diese dann in Innsbruck etabliert. Die aufwändigen bioinformatischen Analysen der Datensätze konnten die ForscherInnen dank der Teilnahme der Medizinischen Universität Innsbruck an der Großrechenanlage des Vienna Scientific Cluster durchführen. Das Projekt wurde vom Forschungsförderungsfonds FWF unterstützt.

Forschungsarbeit: Wahl et al., SATB2 organizes the 3D genome architecture of cognition in cortical neurons, *Molecular Cell* (2024), <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2023.12.024>

Zu den Personen:

Galina Apostolova hat einen PhD in Molekularbiologie. Derzeit ist sie Assistenzprofessorin für Neurogenomik und Neurogenetik an der Medizinischen Universität Innsbruck. In ihrer Forschung konzentriert sie sich darauf, die molekularen Grundlagen kognitiver Funktionen zu entschlüsseln. Ihr Ziel ist es, die Interpretation des neurobiologischen Einflusses genetischer Risikofaktoren durch die Anwendung funktioneller genomischer Ansätze zu ermöglichen.

Der Neurowissenschaftler **Georg Dechant** hat am Max-Planck-Institut für Psychiatrie promoviert und setzte seine Karriere am Max-Planck-Institut für Neurobiologie in München fort. Seit 2002 ist er Inhaber des Lehrstuhls für Neurowissenschaften und Direktor der Gemeinsamen Einrichtung für Neurowissenschaften der Medizinischen Universität Innsbruck.

Nico Wahl hat Biotechnologie studiert und einen PhD in Neurowissenschaften. Er ist derzeit als Postdoc am Institut für Neurowissenschaften an der Medizinischen Universität Innsbruck tätig. In seiner Forschung beschäftigt er sich mit Methoden der Neuroepigenomik im Kontext der Neurowissenschaften.