

## Warum Nervenzellen sich falsch entwickeln können

### **Der Verlust eines Enzyms führt zu verzögertem Wachstum von Nervenzellen / Wissenschaftler finden Verbindung zwischen zellulärem Proteinabbau und Regulierung der epigenetischen Landschaft in menschlichen embryonalen Stammzellen.**

Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen vom Exzellenzcluster CECAD (Cluster of Excellence 'Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases) haben einen Mechanismus gefunden, durch den neurologische Entwicklungsstörungen von Zellen erklärt werden können: Der Verlust eines bestimmten Enzyms, UBE2K, behindert die Differenzierung von Stammzellen, indem es die Genexpression von Genen unterdrückt, die wichtig für neuronale Differenzierung und dadurch für die Entwicklung und Entstehung von Nervenzellen sind. UBE2K reguliert die Aktivierung von Histonen. Schlüsselproteinen, die die DNA zusammenpacken und organisieren und die Genexpression regulieren. Als Teil der epigenetischen Landschaft der Zelle lassen sich Veränderungen von Histonen rückgängig machen und könnten deshalb eine Chance für zukünftige Entwicklung von Behandlungsmethoden neurologischer Entwicklungsstörungen bieten. Die Studie wurde in der gegenwärtigen Ausgabe von Communications Biology veröffentlicht.

Sogenannte unsterbliche embryonale Stammzellen (Embryonic stem cells - ESCs) können sich unbegrenzt teilen, wobei sie ihre Eigenschaften behalten, sich in alle anderen Typen von Zellen zu differenzieren. Dadurch werden Nervenzellen (Neuronen), Muskelzellen und alle anderen Zellen des Körpers in einem sich entwickelnden Organismus produziert. Fehler in diesem Prozess können zu Erbkrankheiten führen. Der Abbau von beschädigten Proteinen ist ein wichtiger Faktor in diesem Prozess.

Deswegen untersuchten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler von CECAD die Wechselwirkung des sogenannten Proteasoms, das hauptsächlich für Auflösung von Proteinen zuständig ist, und der epigenetischen Landschaft. Als epigenetische Landschaft bezeichnen Wissenschaftler die vererbaren Veränderungen an einem Organismus, die nicht durch die DNA festgelegt sind, sondern durch Veränderungen am Chromatin, das die DNA organisieren oder ausschalten kann.

Dr. Azra Fatima von CECAD untersuchte die Interaktionen der Histone in menschlichen embryonalen Stammzellen (hESCs), die über einen einzigartigen Aufbau des Chromatins verfügen und ein besonders niedriges Niveau des Histons H3 haben, das sich chemisch durch drei Methylgruppen auszeichnet.

Histone sind Proteine, die Teile des Chromatins im Zellkern sind. Sie bilden Spulen, um die sich die DNA windet, und kürzt sie dadurch um ein Verhältnis 1 zu 10 Millionen. Histone sind ebenfalls für die Regulierung der Genexpression zuständig, durch die Gene Proteine im Organismus produzieren. Zusätzlich spielen sie eine wichtige Rolle im Prozess der zellulären Differenzierung, in dem eine Stammzelle sich in eine andere Zelle mit größerer Spezialisierung verändert.

Die Wissenschaftler fanden, dass embryonale Stammzellen eine hohe Expression von UBE2K (Ubiquitin-conjugating enzyme E2 K) aufweisen. Diese Enzyme sind bekannt dafür, dass sie wichtig für den Proteinabbau und damit für die der Zellen sind. Der Verlust dieser Enzyme in den embryonalen Stammzellen führte zu einem Anwachsen des Niveaus des Stoffes SETDB1. Dadurch

kam es während der Ausdifferenzierung der Zellen zu einer Unterdrückung jener Gene, die die Entstehung von Nervenzellen steuern. Als Ergebnis behinderte der Verlust von UBE2K die Fähigkeit von Stammzellen sich in neurale Vorläuferzellen zu verwandeln, ein Zelltyp aus dem sich dann im weiteren Nervenzellen und andere Zellen des Nervensystems entwickeln.

Die Wissenschaftler fanden heraus, dass UBE2K außerdem am Histon H3 bindet, es markiert und seinen Abbau am 26S Proteasom herbeiführt. Ubc-20, das Analog von UBE2K im Wurm *C. elegans*, regelt ebenfalls das Histon H3 und die H3K9 Trimethylisierung in Keimzellen. 'Unsere Resultate weisen darauf hin, dass UBE2K auf beiden Seiten der evolutionären Grenze dafür zuständig ist', erklärt Fatima.

„Wir haben eine Verbindung zwischen dem Ubiquitin-Proteasom-System und der epigenetischen Regulierung in immortalen Stammzellen gefunden“, schließt Fatima. „Es wäre interessant zu sehen, ob UBE2K auch den epigenetischen Zustand von anderen Zellen, wie etwa Krebszellen reguliert.“

David Vilchez, Korrespondenzautor des Artikels ergänzt: „Wir glauben, dass unsere Erkenntnisse wichtige Implikationen haben, um die Entwicklung des menschlichen Gehirns zu verstehen.“ Wenn man das Niveau von UBE2K präzise steuerte, wäre es möglich die epigenetischen Landschaften eines jeden Zelltyps festzulegen. Verschiedene Krankheiten, wie Chorea Huntington, werden mit Veränderungen in der Epigenetik in Verbindung gebracht. Da epigenetische Markierungen reversibel sind, wäre es für die Wissenschaftler interessant zu erfahren, ob der epigenetische Zustand von Stammzellen von Patienten auch durch die Kontrolle des Proteasomsystems und UBE2K moduliert werden kann. Um das Erscheinungsbild der Krankheit zu korrigieren, könnten neue Strategien entworfen werden, um die epigenetischen Veränderungen in frühen Entwicklungsstadien zu korrigieren und auf diese Weise möglicherweise neue Behandlungen für Krankheiten zur Verfügung zu stellen.

**Publikation:**

<https://www.nature.com/articles/s42003-020-0984-3>