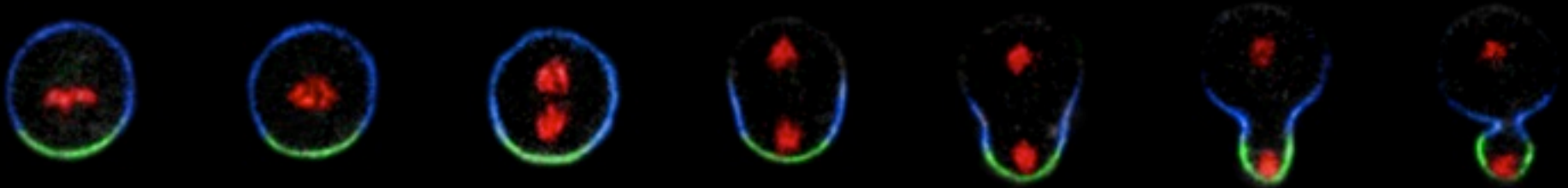


Einblicke in die Entwicklung des menschlichen Gehirns anhand von Untersuchungen in der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*



CL
ABERNARD

@ Biozentrum/University of Basel

Wozu ist Forschung mit der Fruchtfliege nuetzlich?

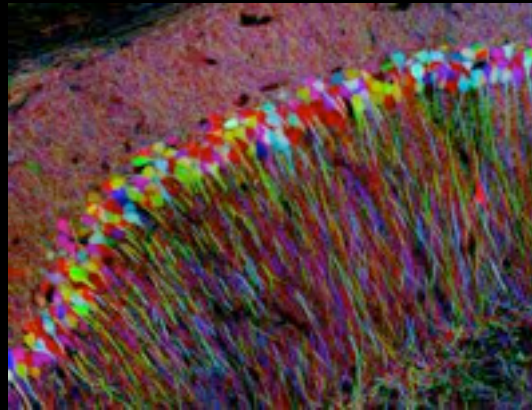


"You've heard about some of these pet projects, they really don't make a whole lot of sense and sometimes these dollars go to projects *that have little or **nothing to do with the public good. Things like fruit fly research in Paris, France.*** I kid you not."

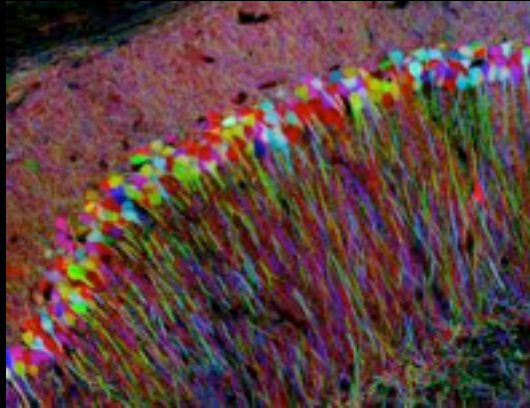
Stammzellen und Gehirnentwicklung!



Stammzellen und Gehirnentwicklung!



Stammzellen und Gehirnentwicklung!

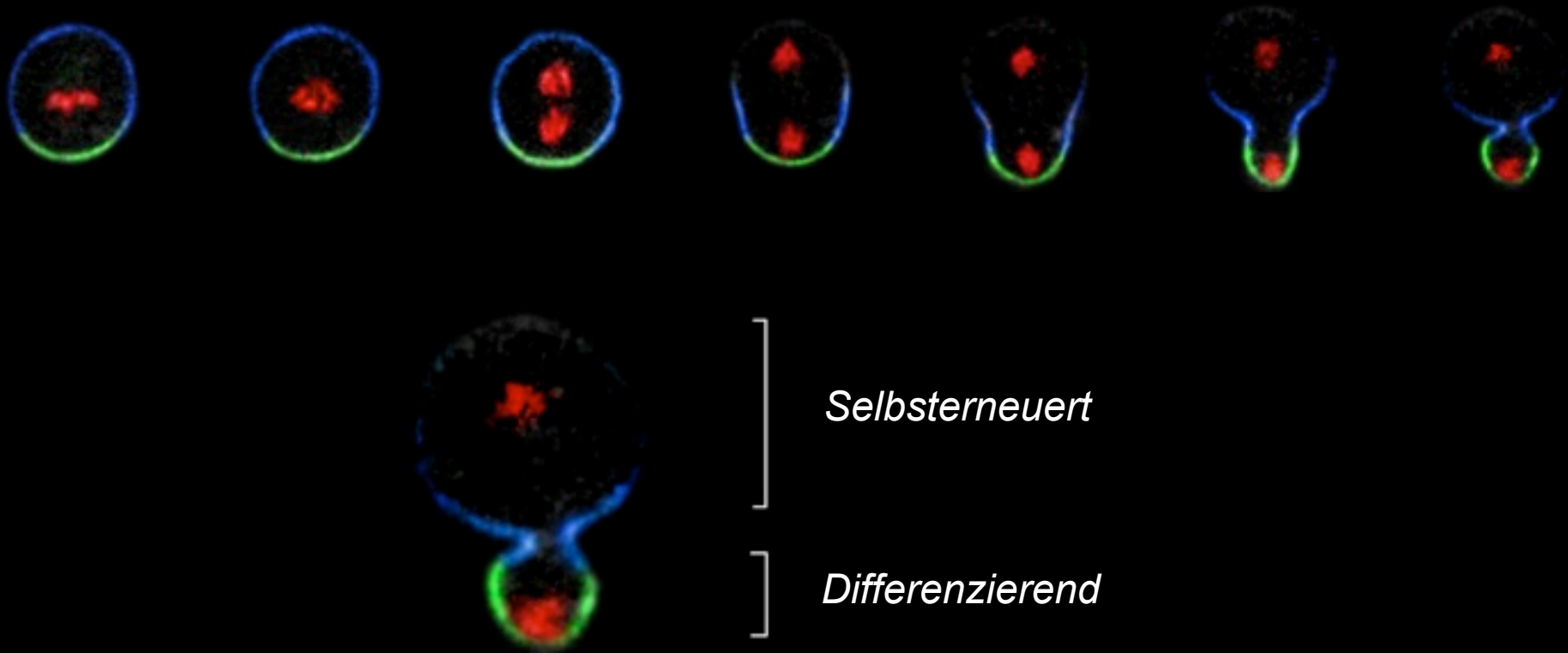


Asymmetrische Zellteilung

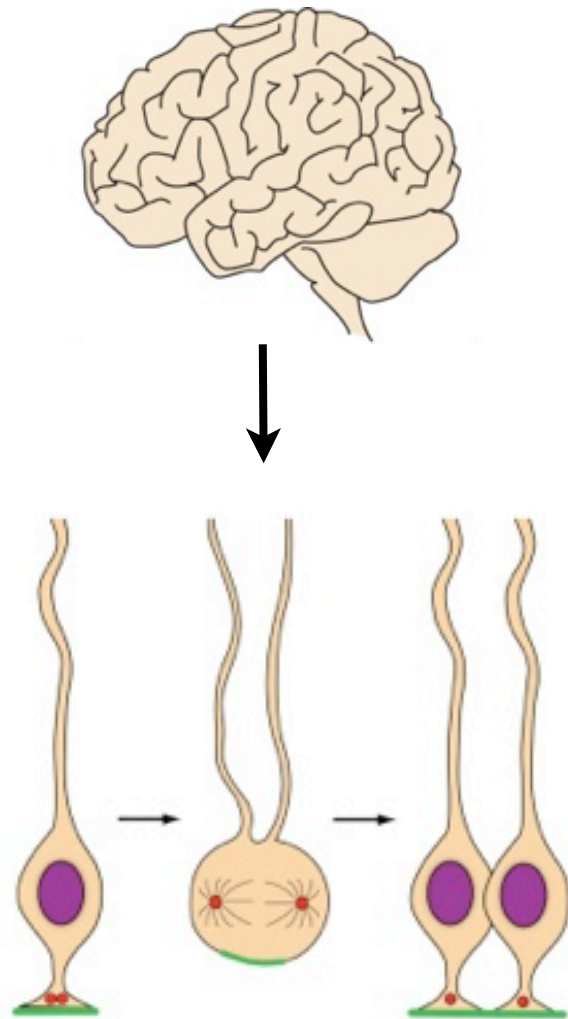
"Als asymmetrische Zellteilung bezeichnet man die mitotische Teilung von Stammzellen, aus der sowohl klonale Replikate der Mutterstammzelle als auch differenzierte Tochterzellen hervorgehen."

Asymmetrische Zellteilung

"Als asymmetrische Zellteilung bezeichnet man die mitotische Teilung von Stammzellen, aus der sowohl klonale Replikate der Mutterstammzelle als auch differenzierte Tochterzellen hervorgehen."



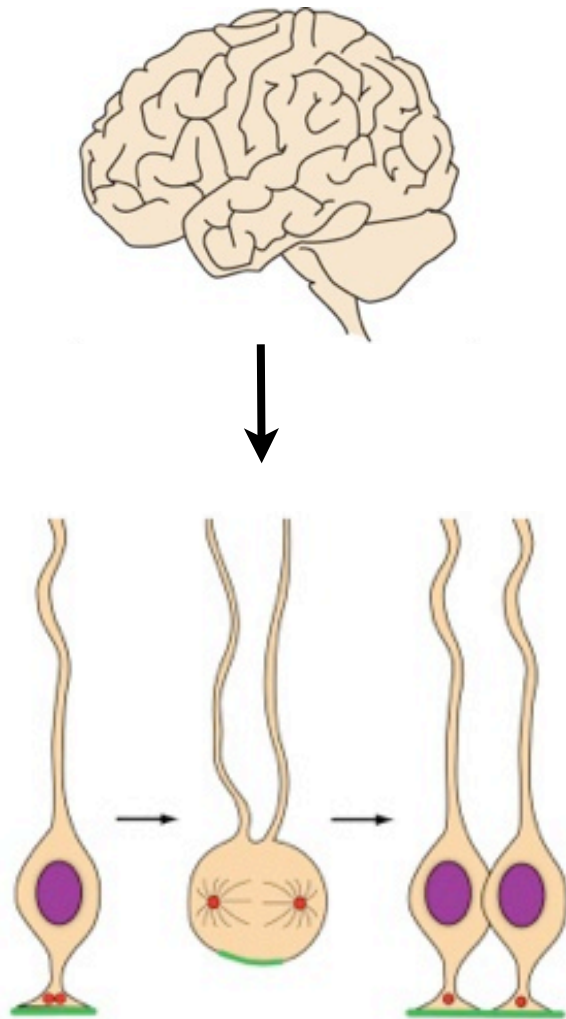
Neurale Stammzellen der Vertebraten vermehren sich durch ***symmetrische*** Zellteilung



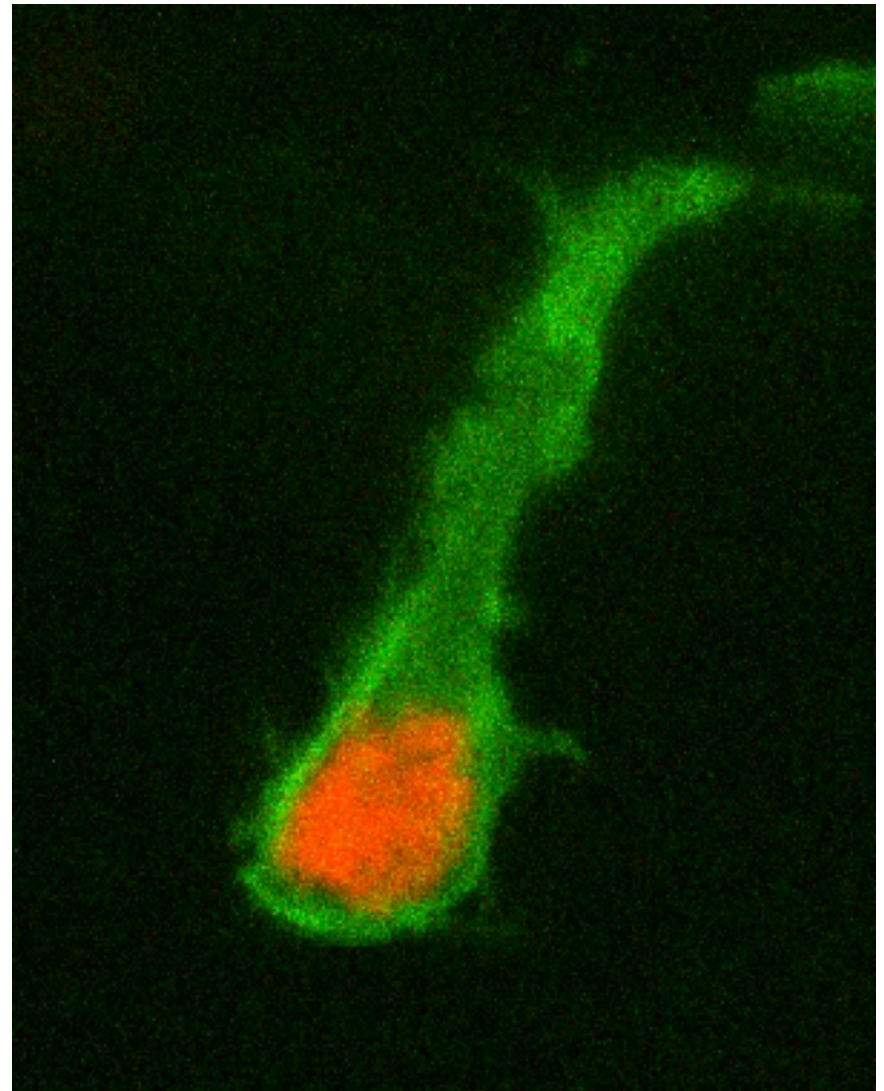
Symmetrische Zellteilung

Kosodo et al., EMBO J., 2008

Neurale Stammzellen der Vertebraten vermehren sich durch ***symmetrische*** Zellteilung

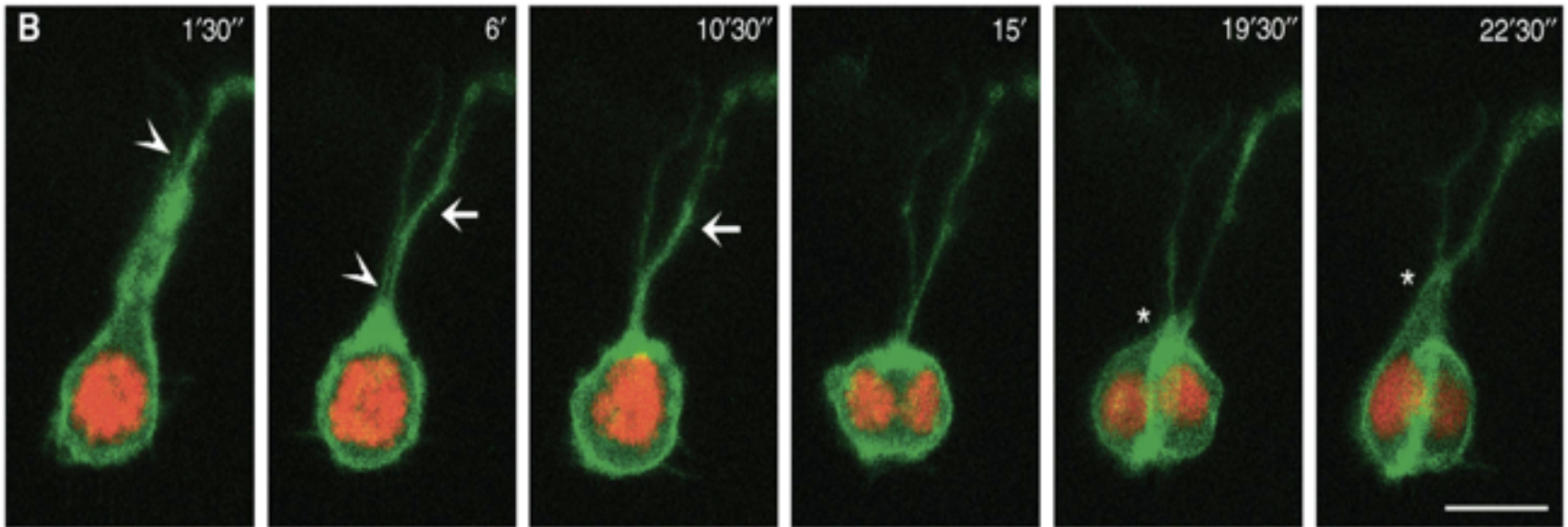


Symmetrische Zellteilung

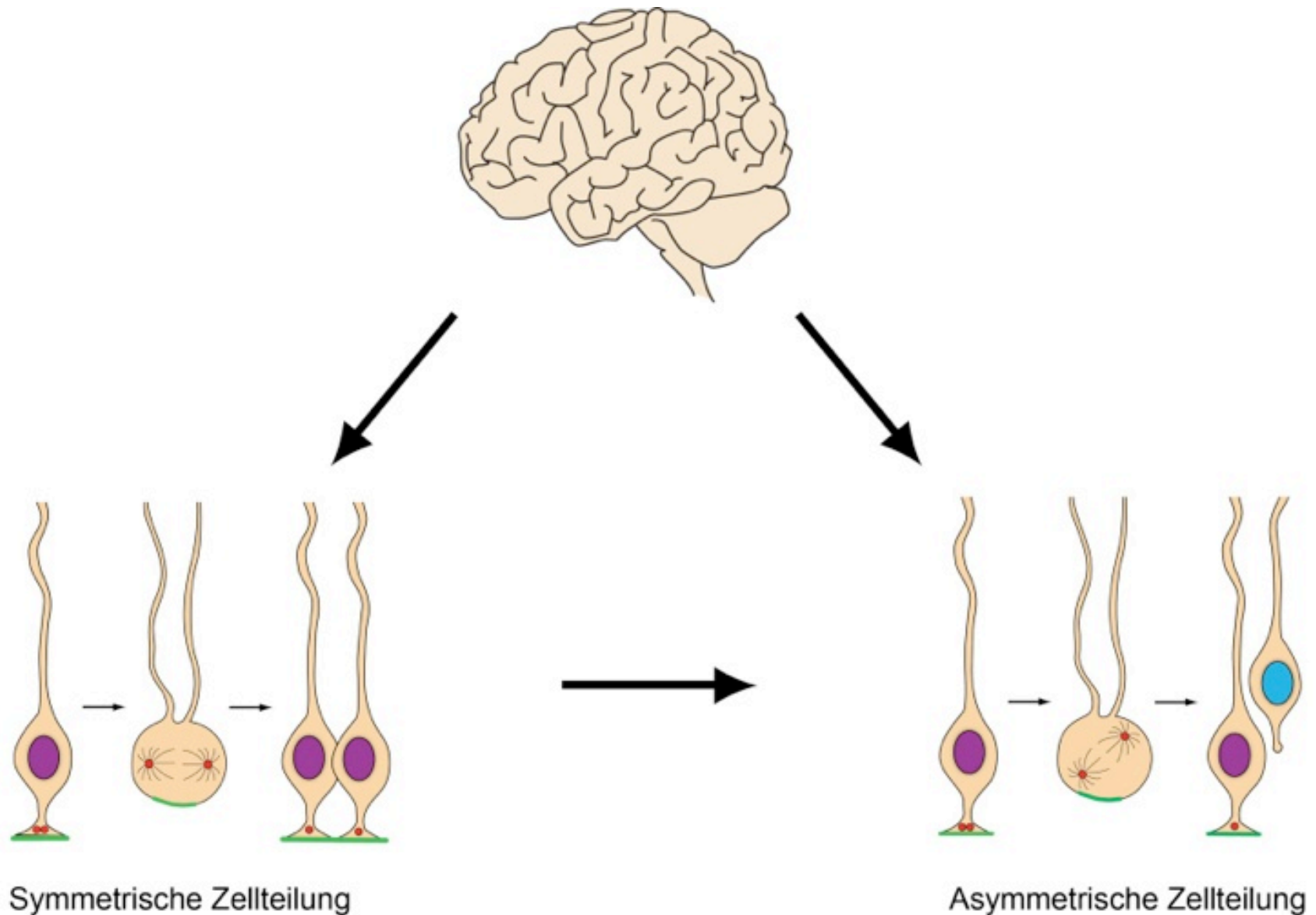


Kosodo et al., EMBO J., 2008

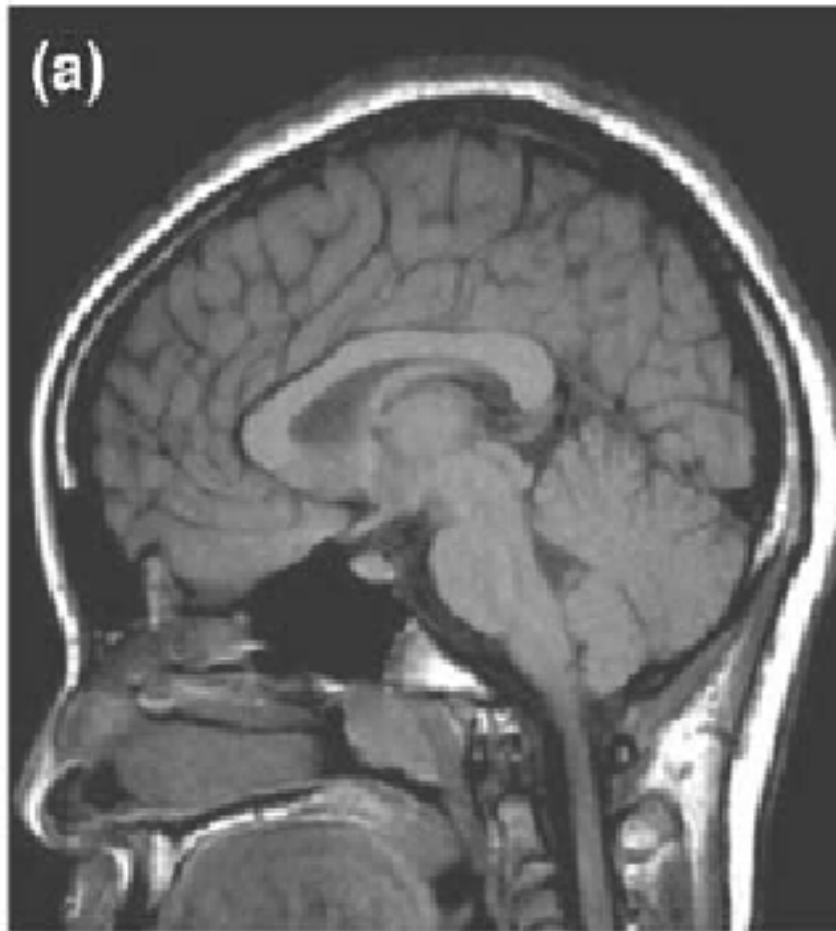
Symmetrisch teilende Stammzellen in Vertebraten



Neurale Stammzellen der Vertebraten koennen sich sowohl ***symmetrisch*** wie auch ***asymmetrisch*** teilen



Mikrozephalie: wenn sich neurale Stammzellen falsch teilen!



Bond, J. & Woods C.G. Current opinion in Cell Biology, 2006

Mikrozephalie Gene kommen auch in der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* vor

Microzephalie Gene

Microcephalin (MCPH1)

CDK5RAP2

CenpJ/Sas-4

ASPM

STIL

Cep152



Drosophila Gene

microcephalin

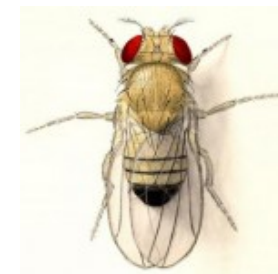
centrosomin (cnn)

DSas4 (Dsas4)

abnormal spindle (asp)

anastral spindles (ana2)

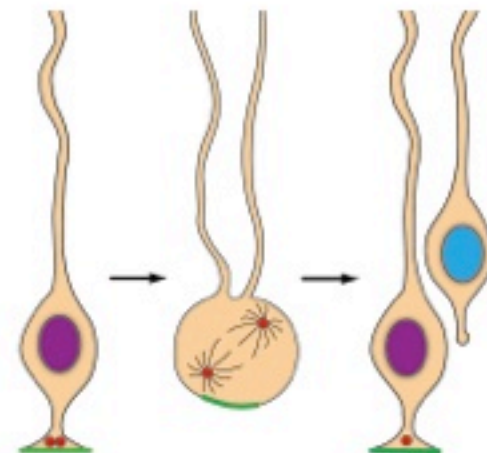
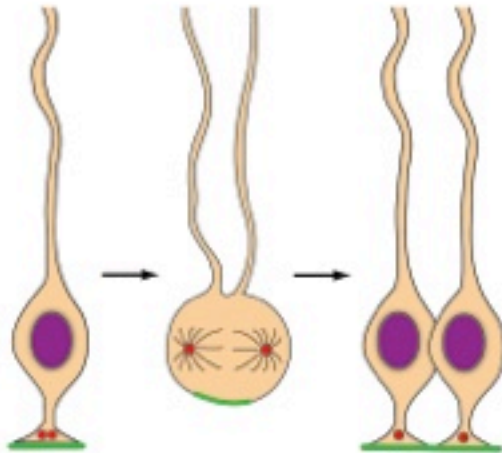
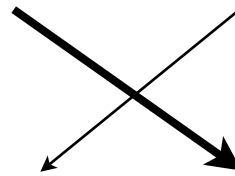
asterless (asl)



Modell: Unkontrollierte, vorzeitige asymmetrische Zellteilungen fuehren zu Mikrozephalie

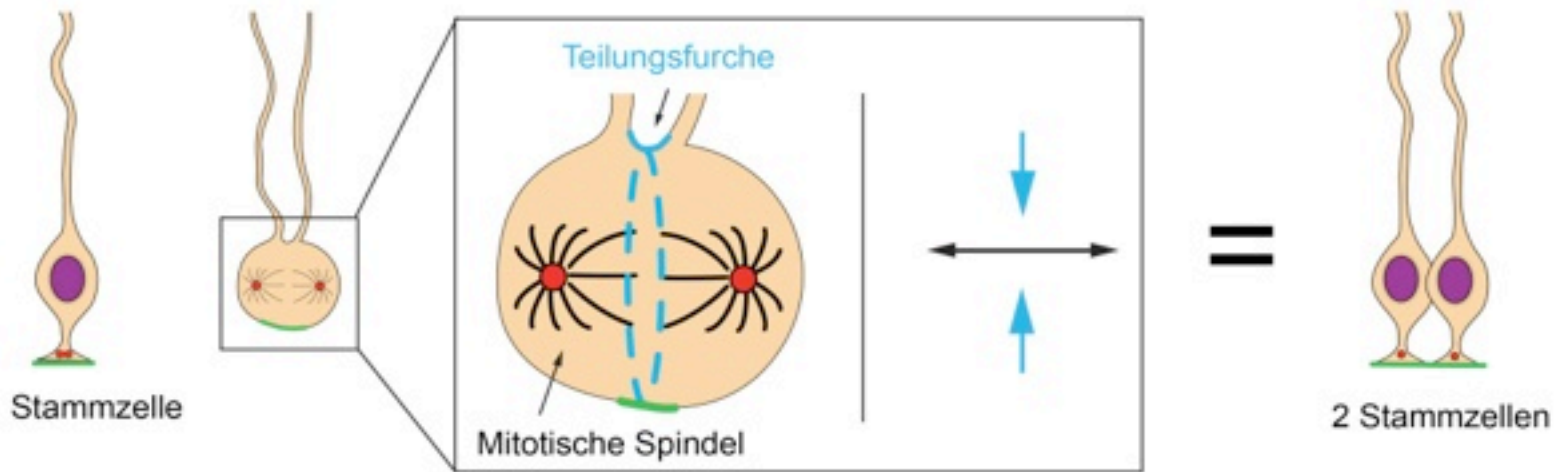
Normales Gehirn

Mikrozephalie



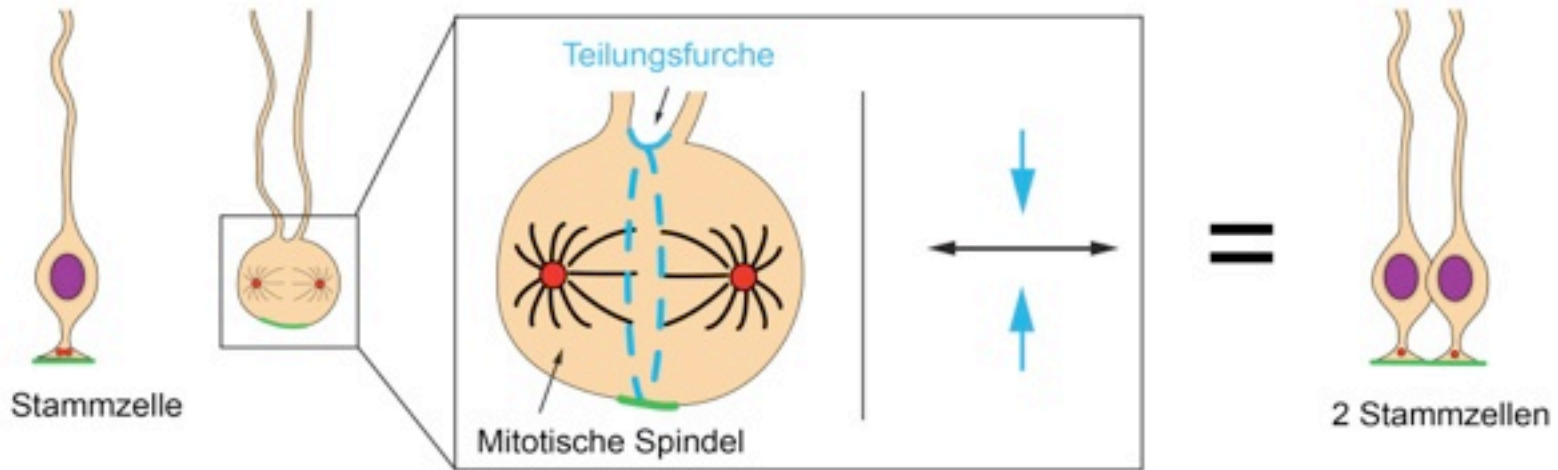
Die Orientierung der mitotischen Spindel wie auch die Plazierung der Teilungsfurche bestimmen die Eigenschaften von Tochterzellen

Symmetrische Zellteilung

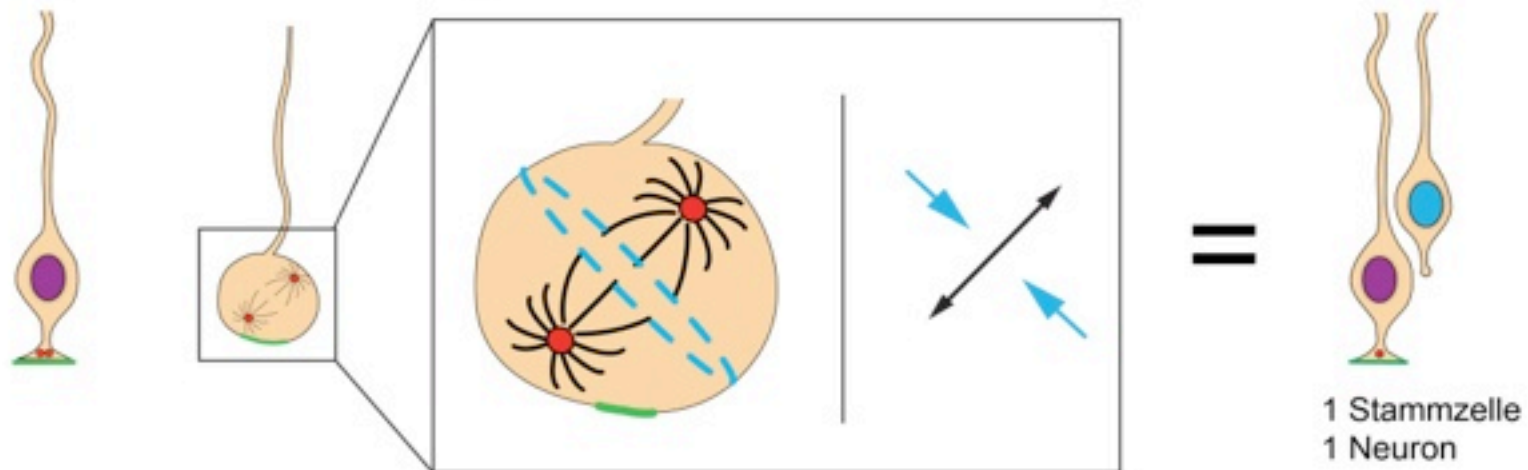


Die Orientierung der mitotischen Spindel wie auch die Plazierung der Teilungsfurche bestimmen die Eigenschaften von Tochterzellen

Symmetrische Zellteilung

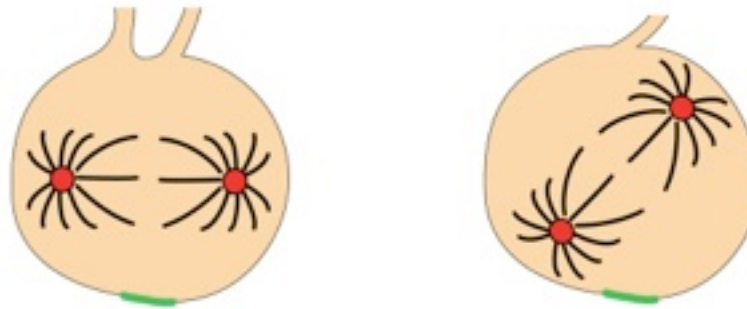


Asymmetrische Zellteilung



Die Orientierung der mitotischen Spindel und die Platzierung der Teilungsfurche entscheiden, ob sich eine neurale Stammzelle asymmetrisch oder symmetrisch teilt

1. Orientierung der mitotischen Spindel

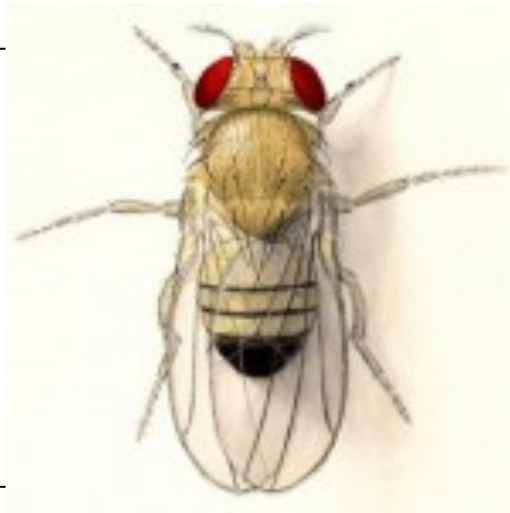


2. Platzierung der Teilungsfurche

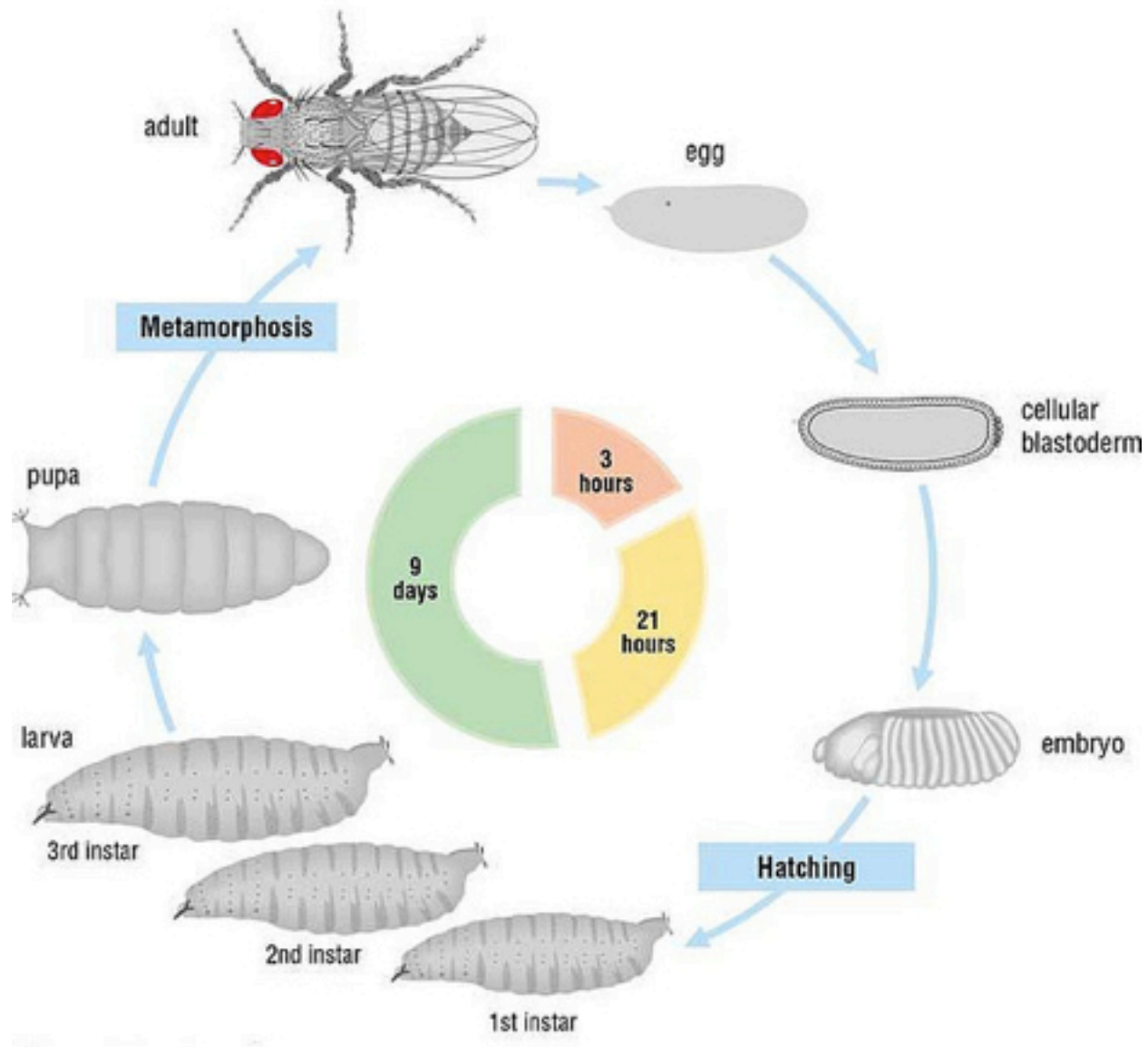


Die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*: ein Modelorganismus zur Erforschung der zellulären Mechanismen der asymmetrischen Zellteilung

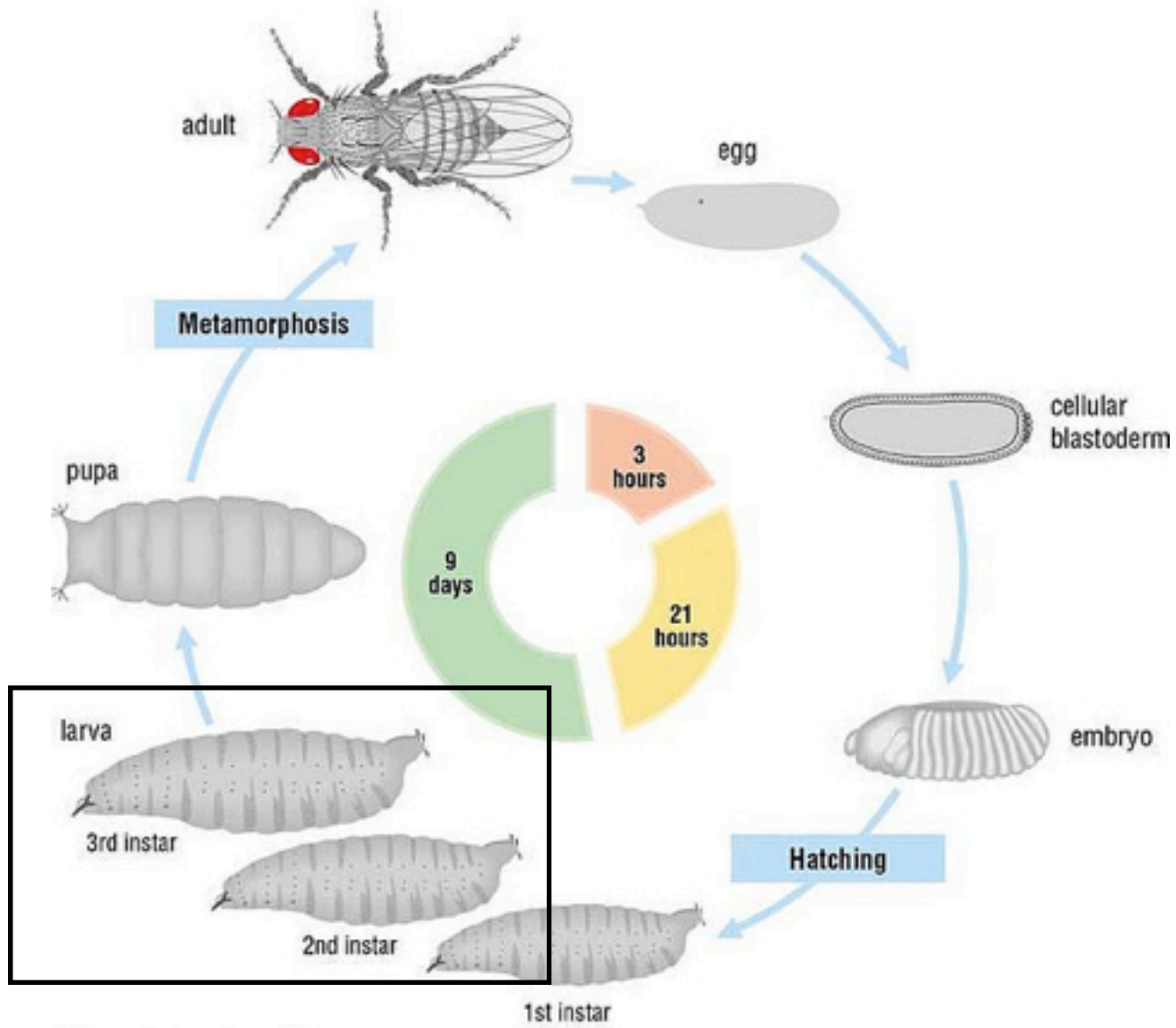
0.3-0.5 cm



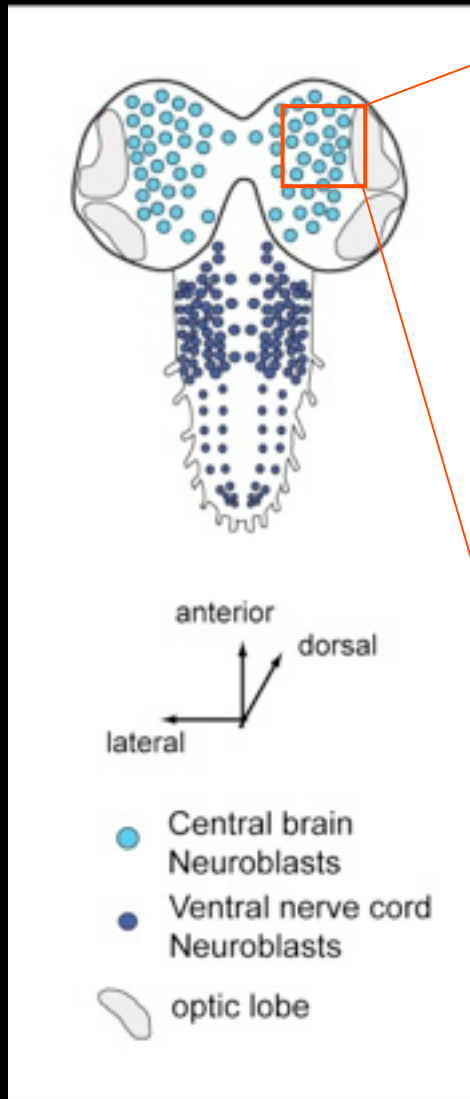
Die Fruchtfliege hat einen kurzen Lebenszyklus



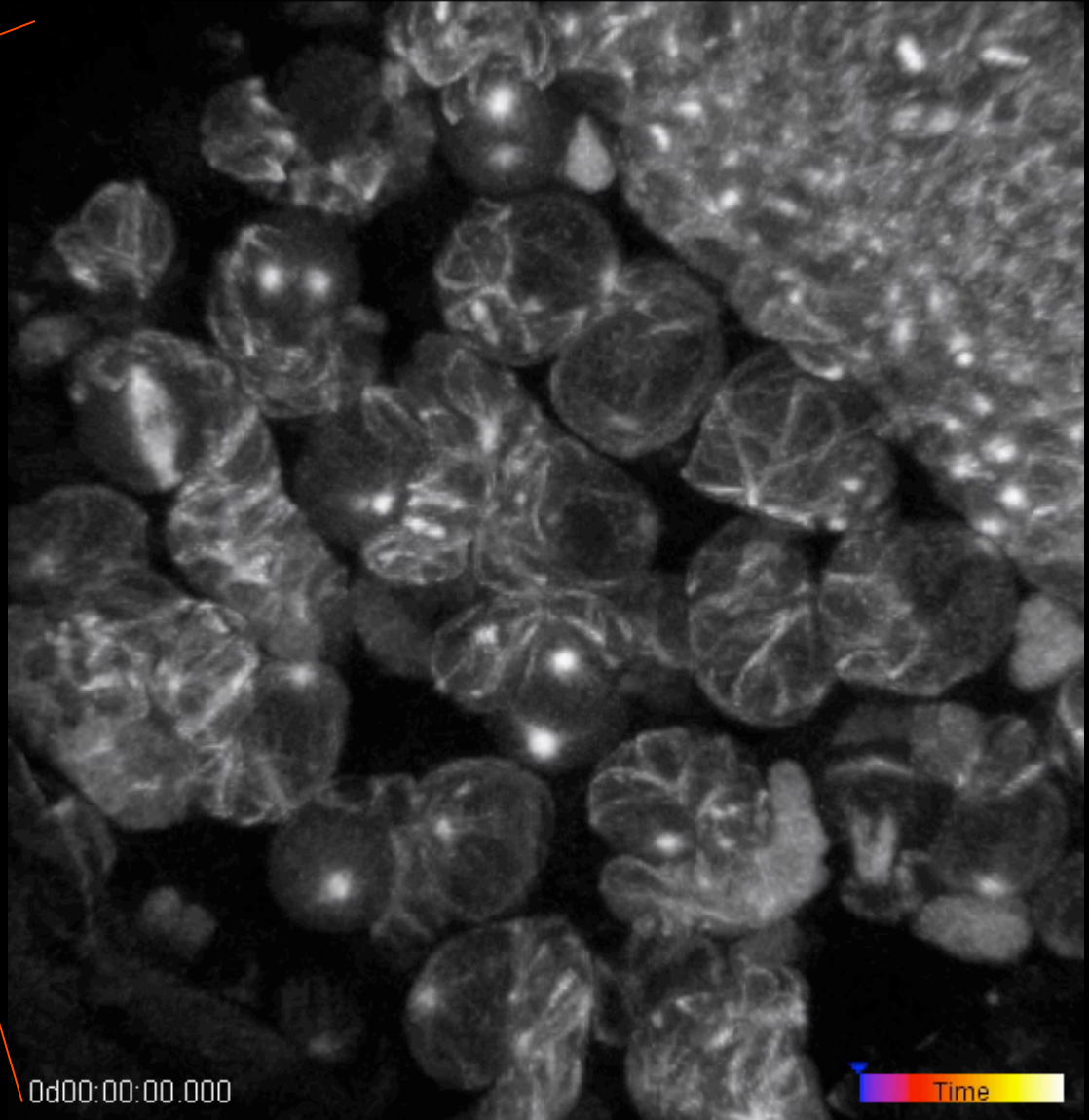
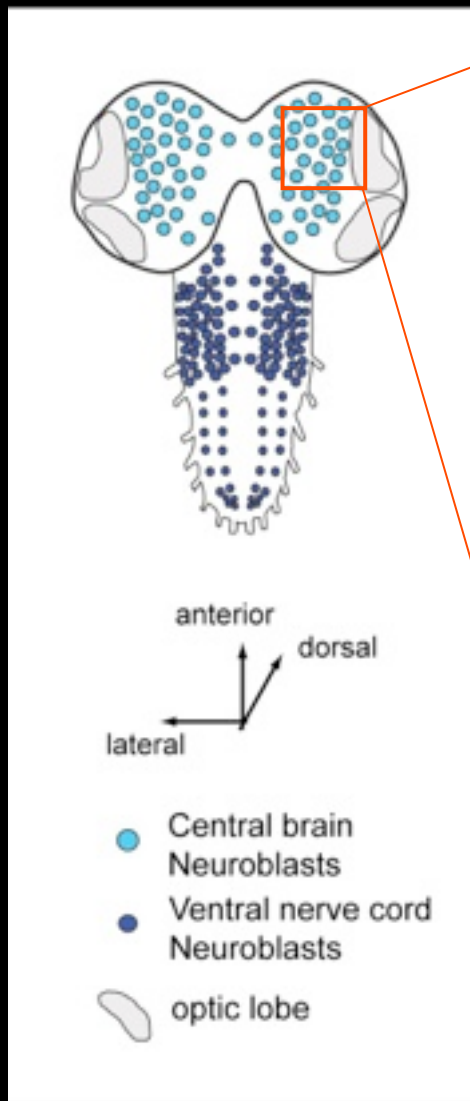
Die Fruchtfliege hat einen kurzen Lebenszyklus



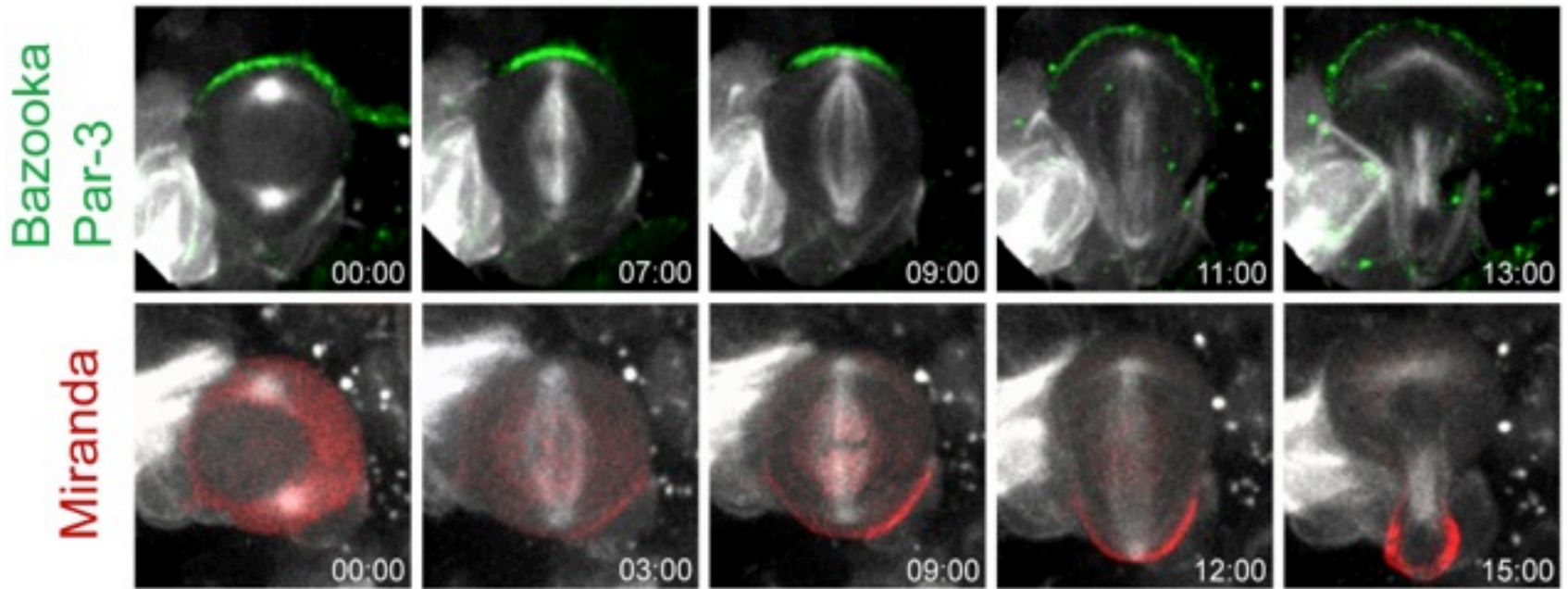
Neurale Stammzellen im Gehirn der Fliegenlarve: Neuroblasten



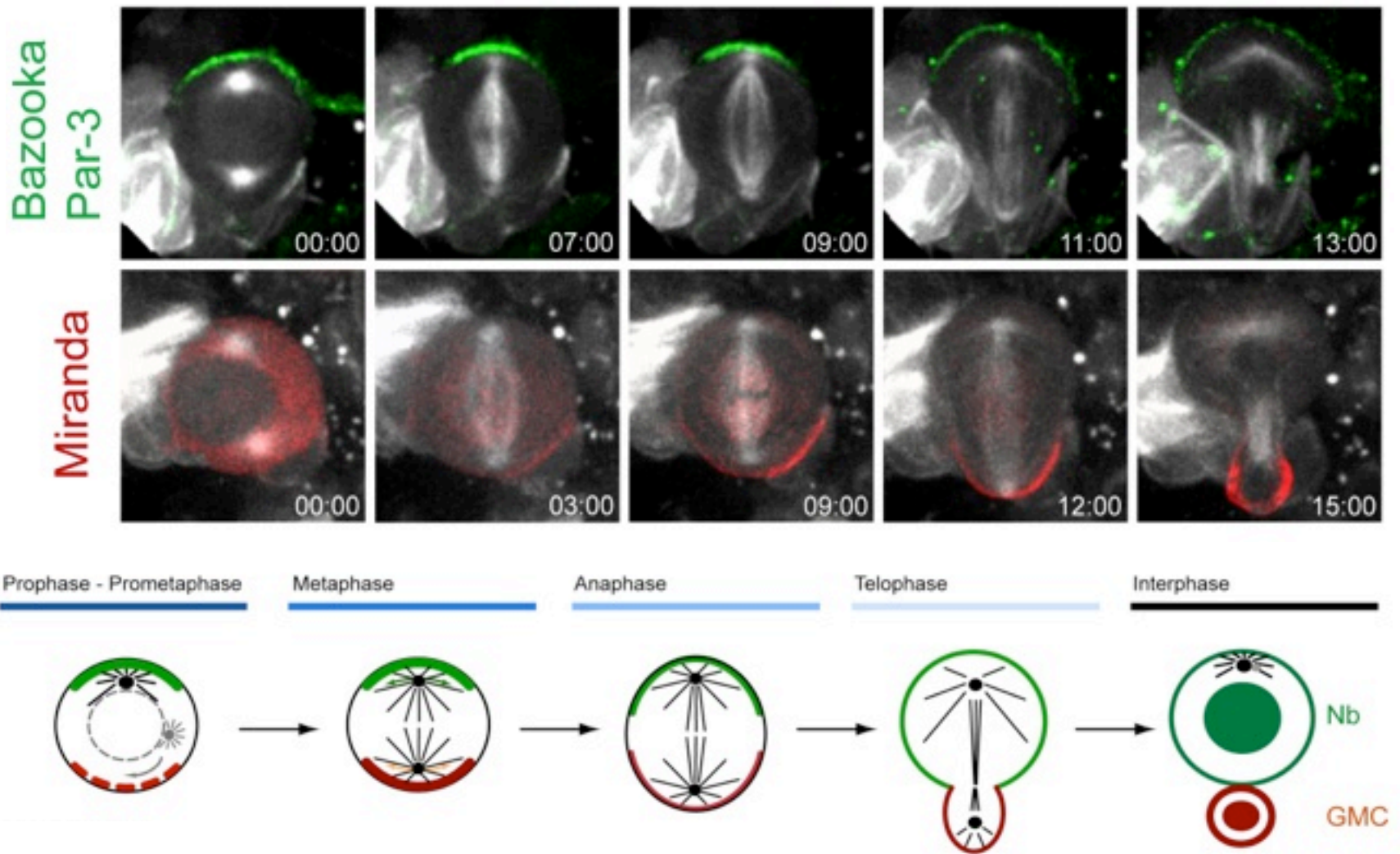
Neurale Stammzellen im Gehirn der Fliegenlarve: Neuroblasten



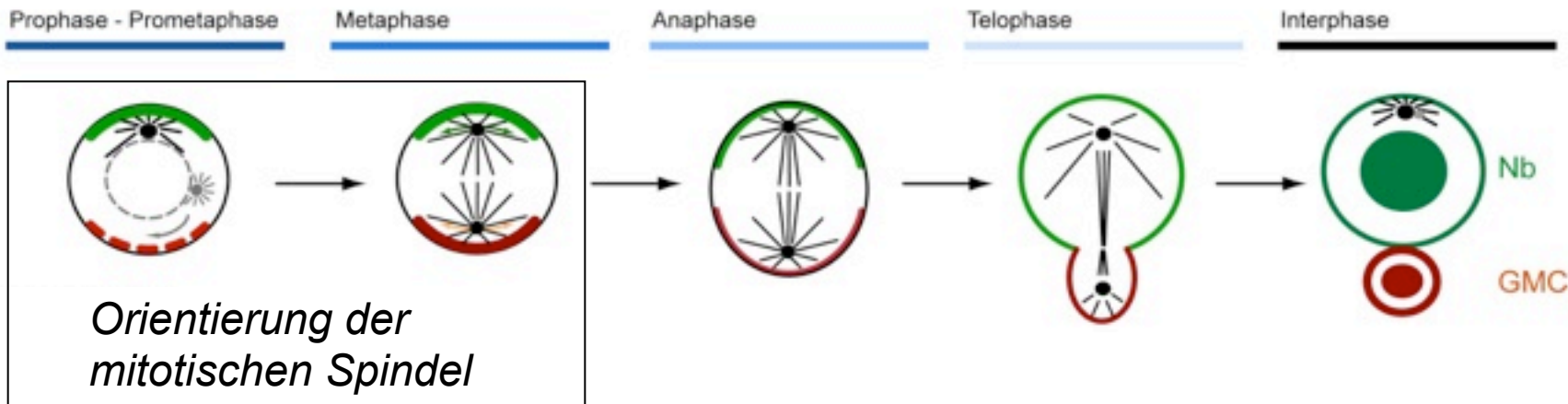
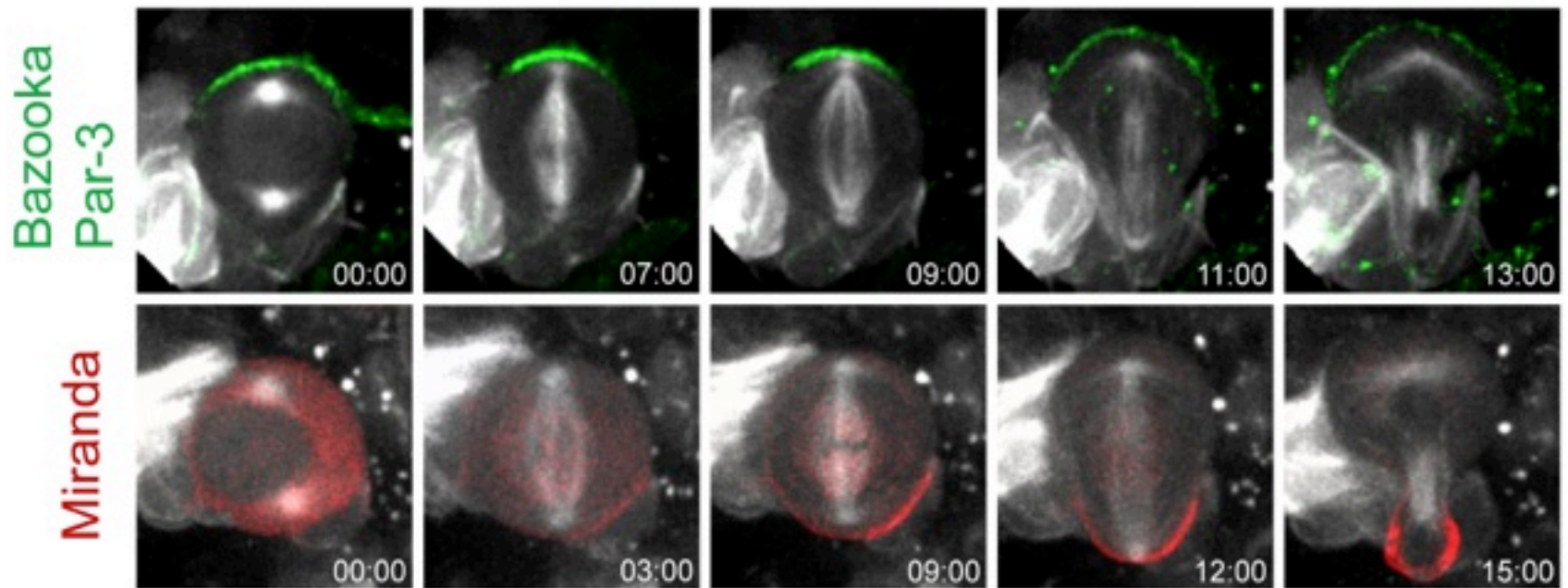
Neuroblasten teilen sich asymmetrisch (physisch und molekular)



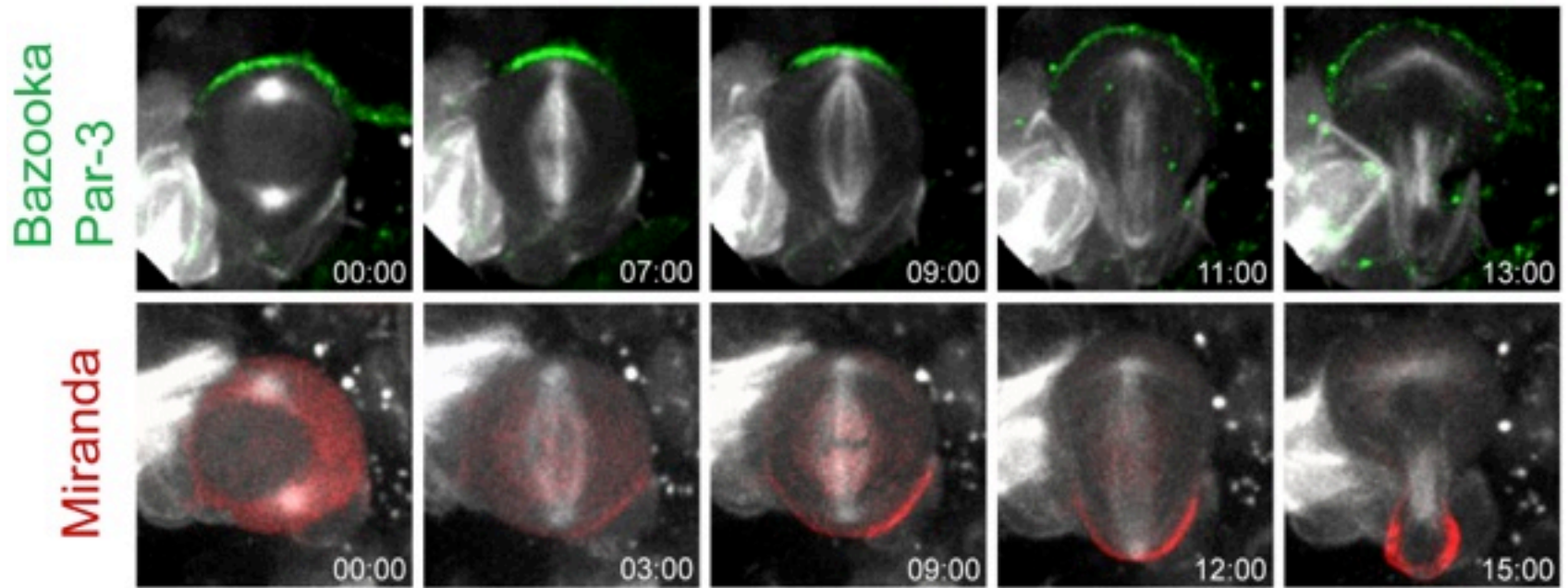
Neuroblasten teilen sich asymmetrisch (physisch und molekular)



Neuroblasten teilen sich asymmetrisch (physisch und molekular)



Neuroblasten teilen sich asymmetrisch (physisch und molekular)



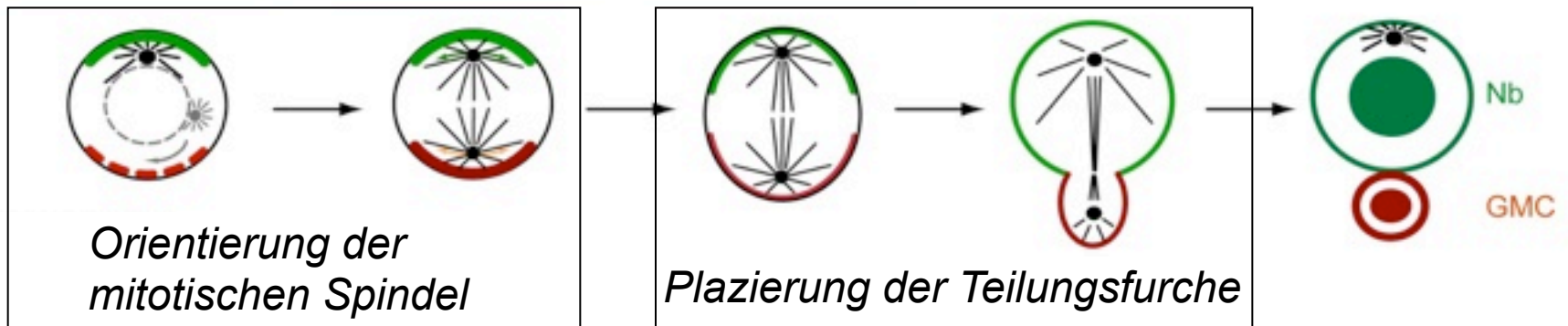
Prophase - Prometaphase

Metaphase

Anaphase

Telophase

Interphase

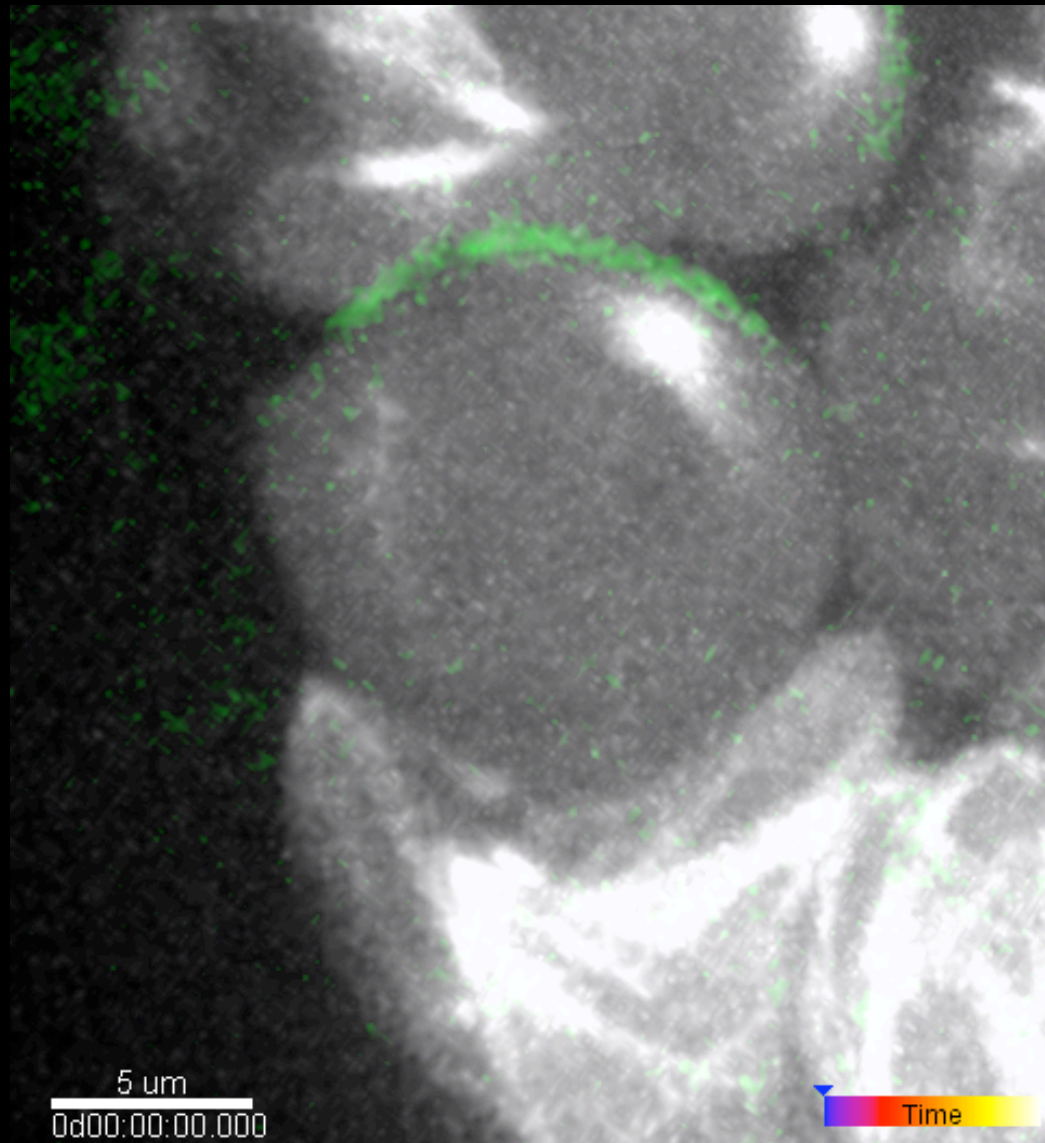


Das dokumentieren dynamischer Prozesse verlangt nach "live-imaging" Mikroskopie



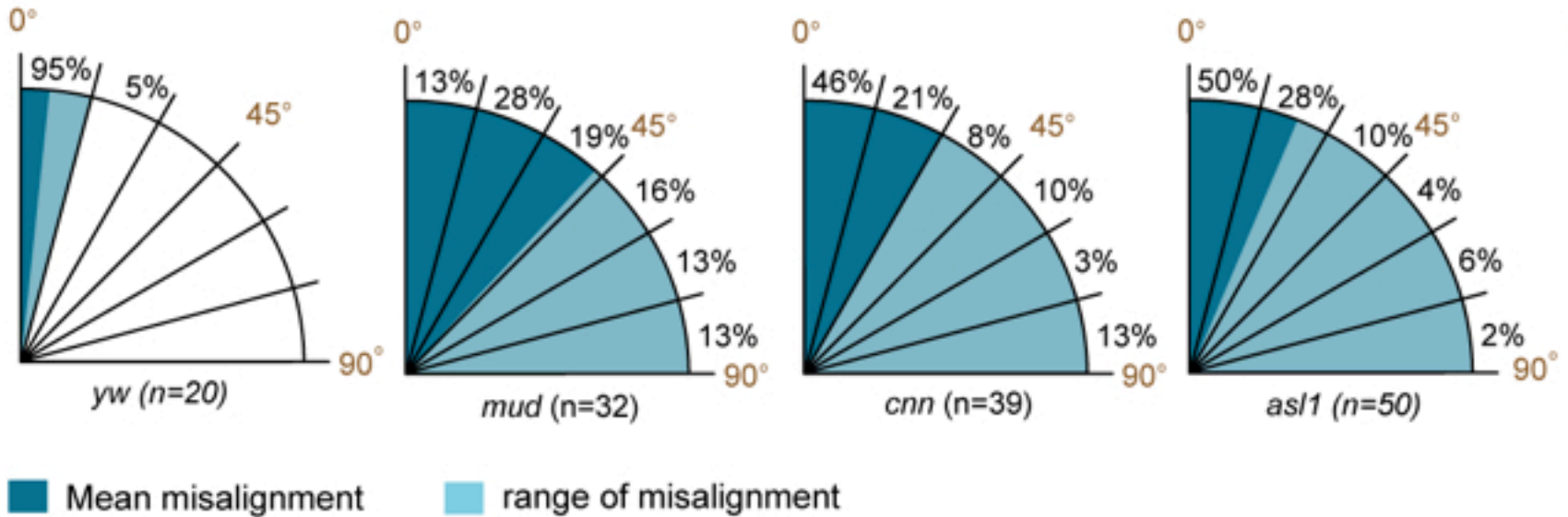
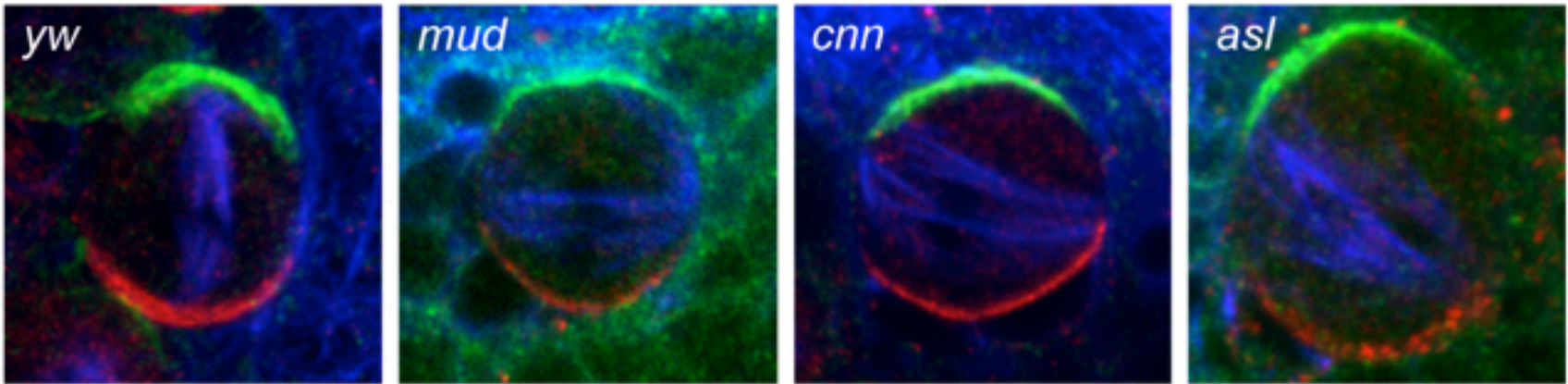
Während der asymmetrischen Zellteilung muss die mitotischen Spindel präzise orientiert werden

Während der asymmetrischen Zellteilung muss die mitotischen Spindel präzise orientiert werden



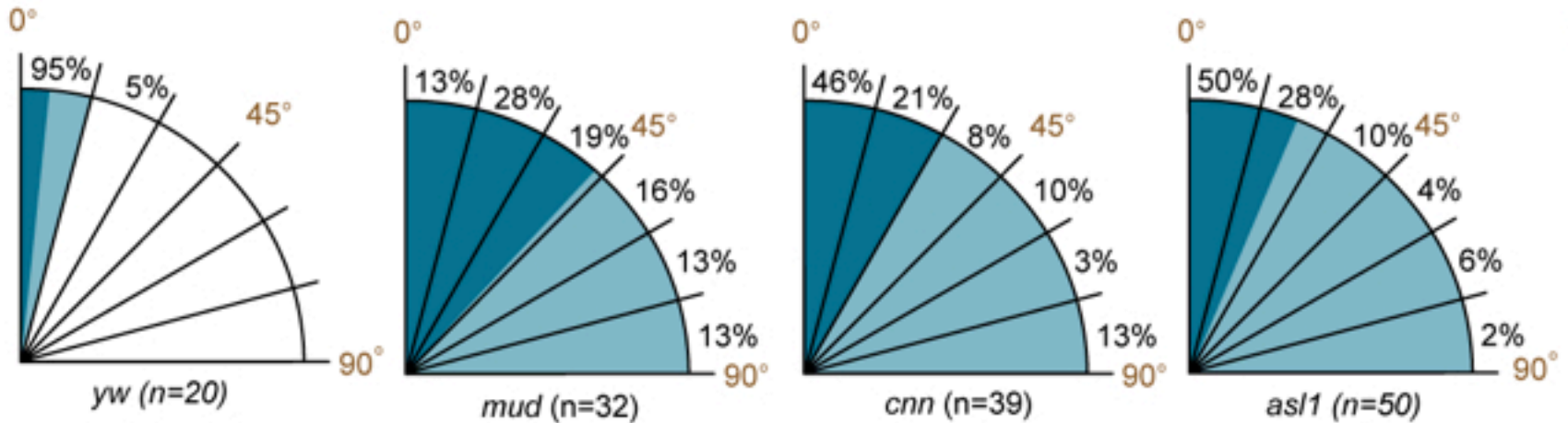
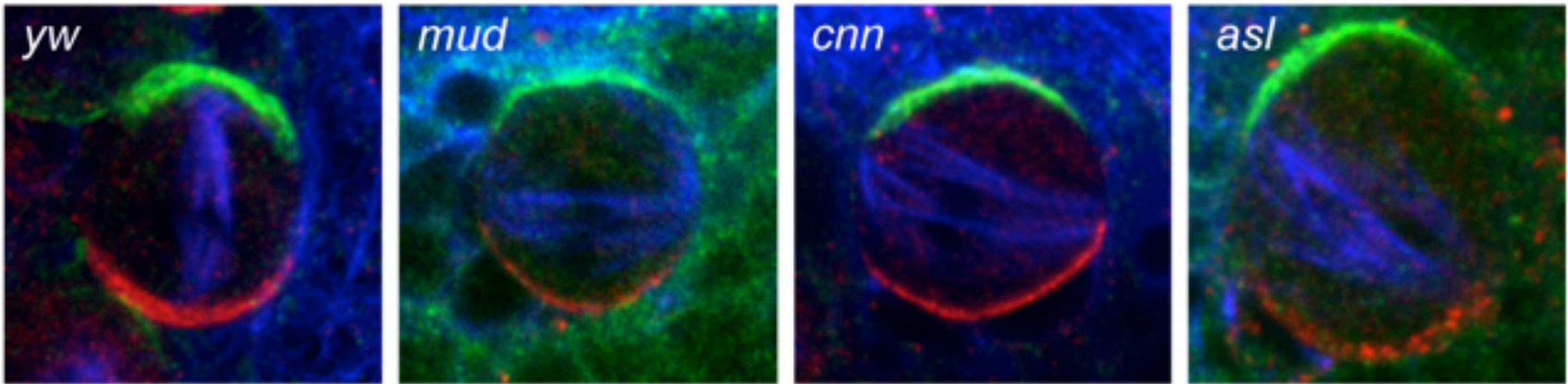
Während der asymmetrischen Zellteilung muss die mitotischen Spindel präzise orientiert werden

Mutationen in konservierten Mikrocephalie Genen koennen die Orientierung der mitotischen Spindel beeintraehtigen



Mutationen in konservierten Mikrocephalie Genen koennen die Orientierung der mitotischen Spindel beeintraehtigen

NuMA

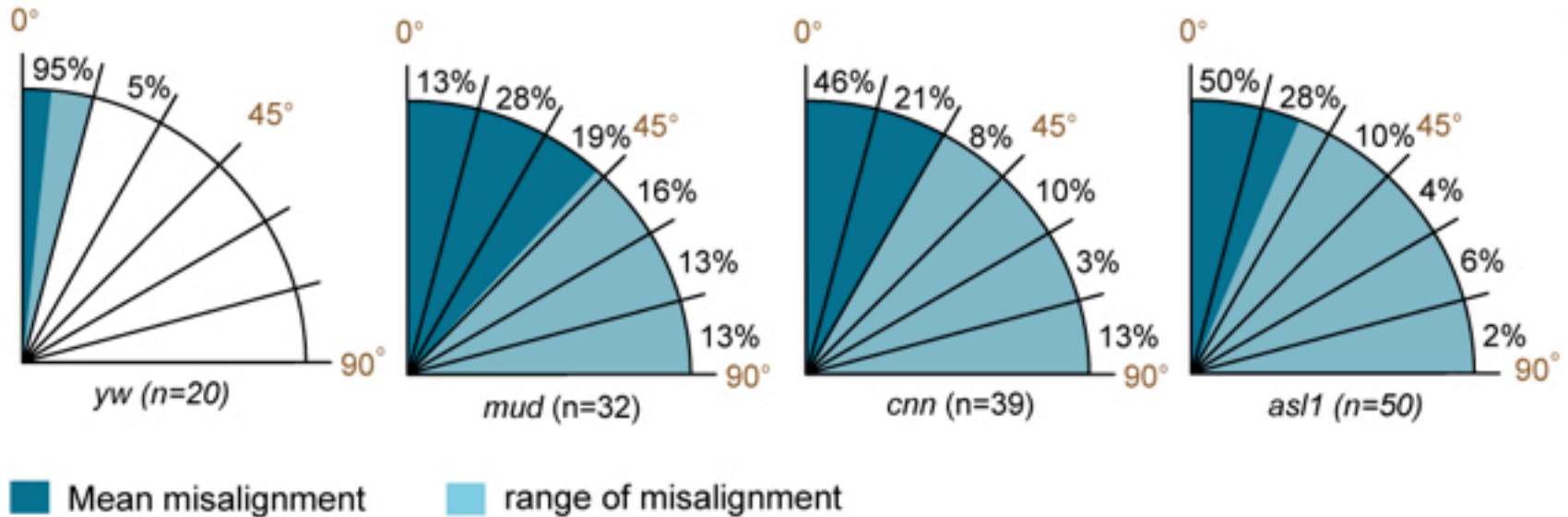
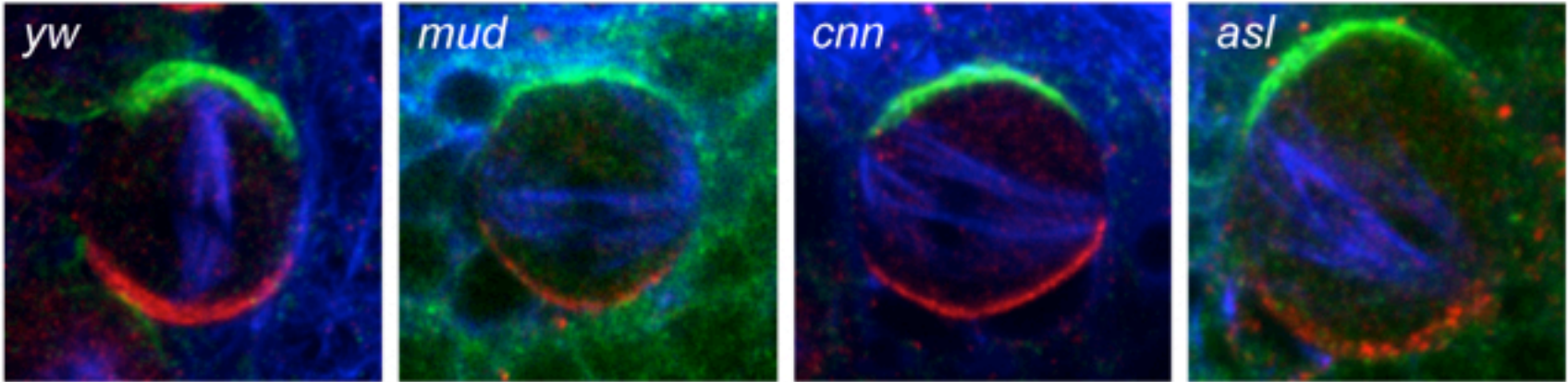


■ Mean misalignment ■ range of misalignment

Mutationen in konservierten Mikrocephalie Genen koennen die Orientierung der mitotischen Spindel beeintraehtigen

NuMA

CDK5RAP2

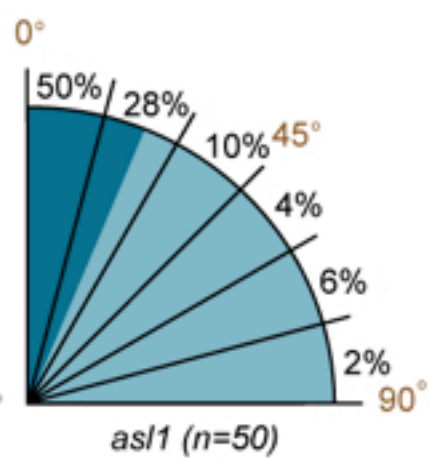
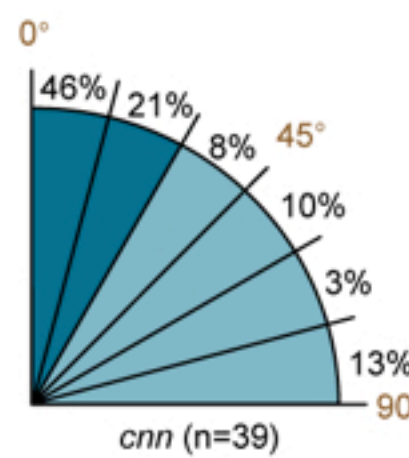
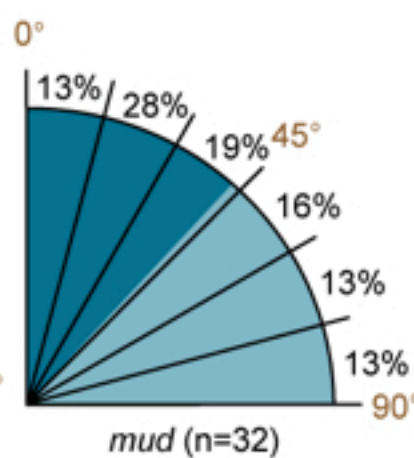
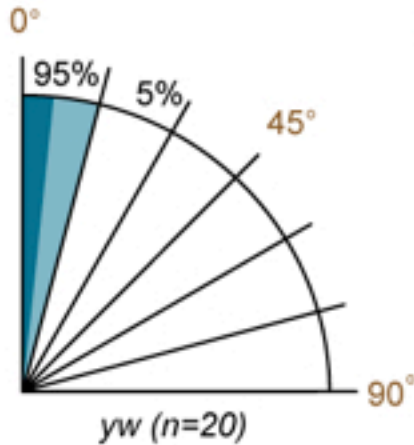
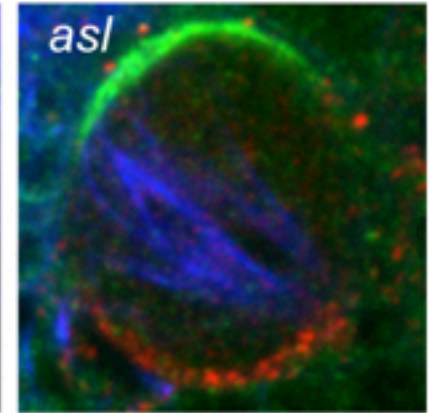
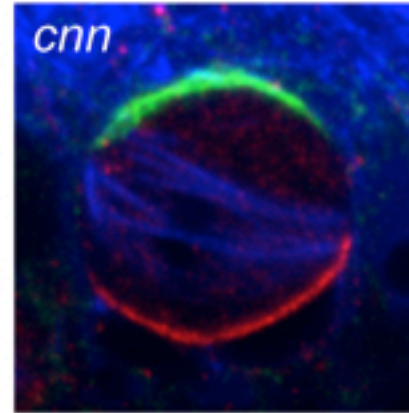
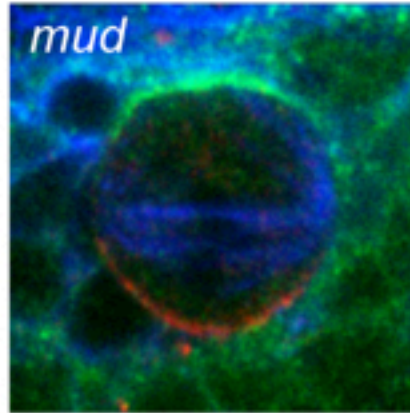
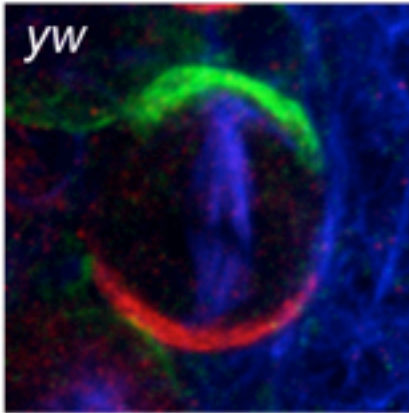


Mutationen in konservierten Mikrocephalie Genen koennen die Orientierung der mitotischen Spindel beeintraehtigen

NuMA

CDK5RAP2

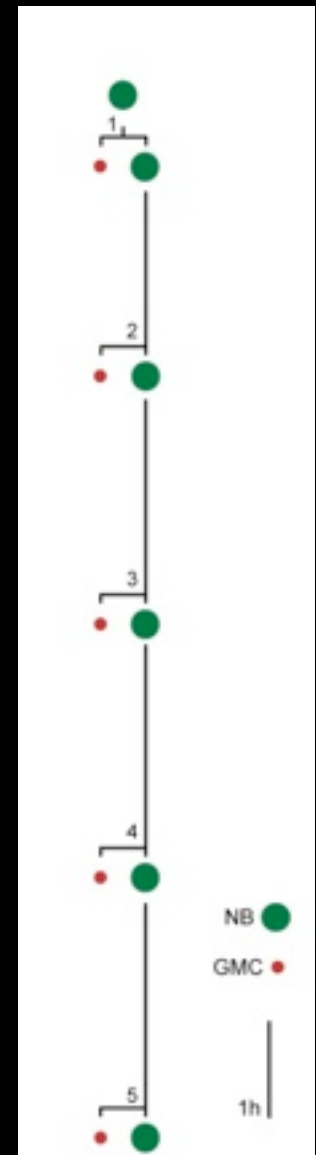
Cep152



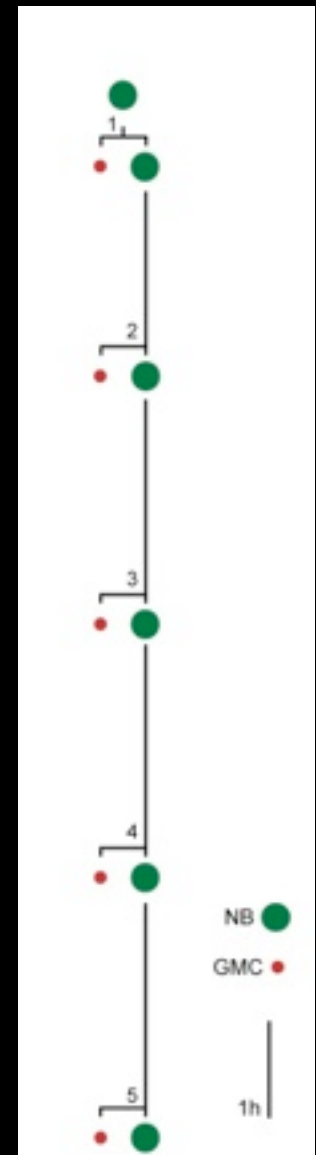
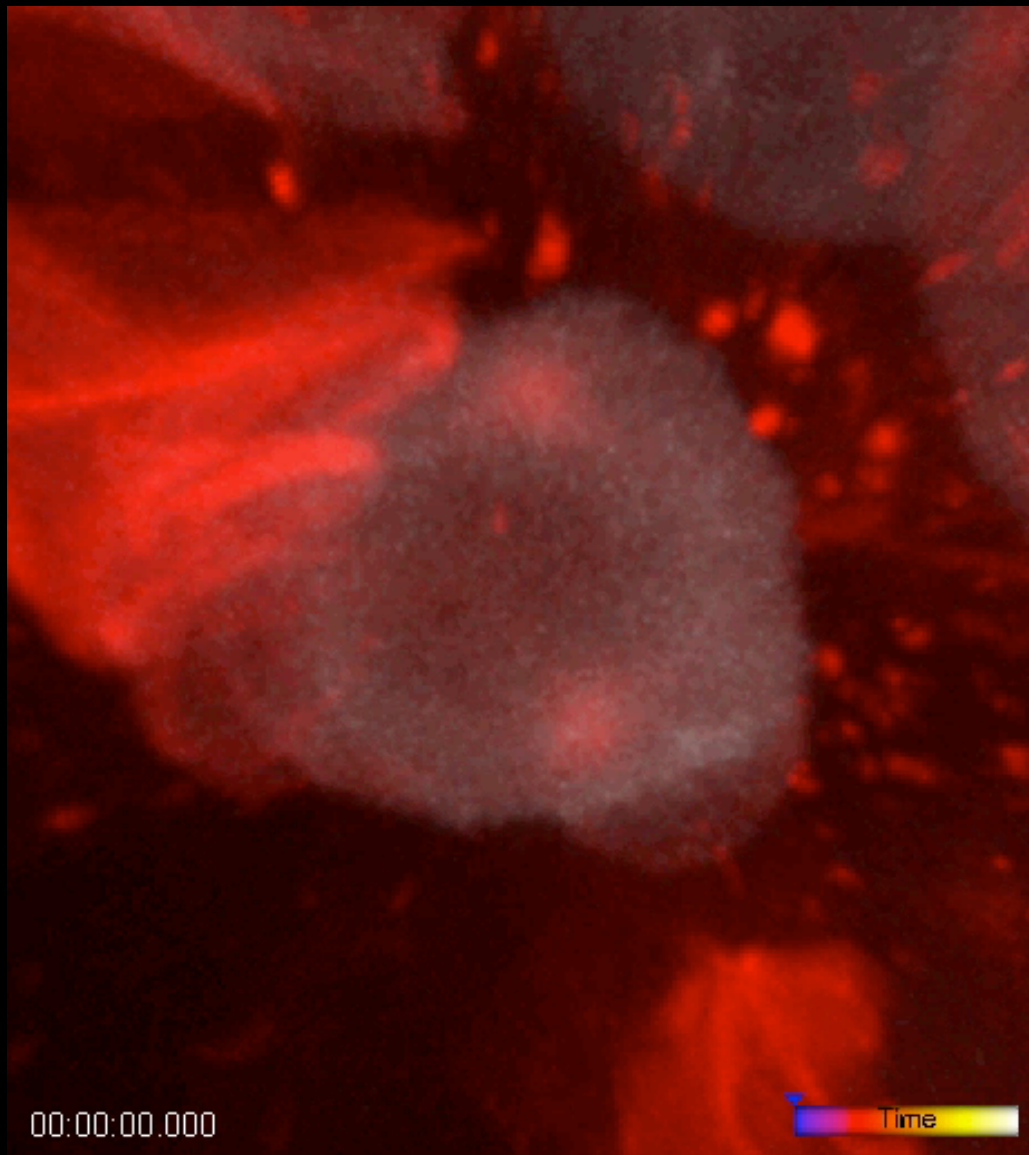
Mean misalignment

range of misalignment

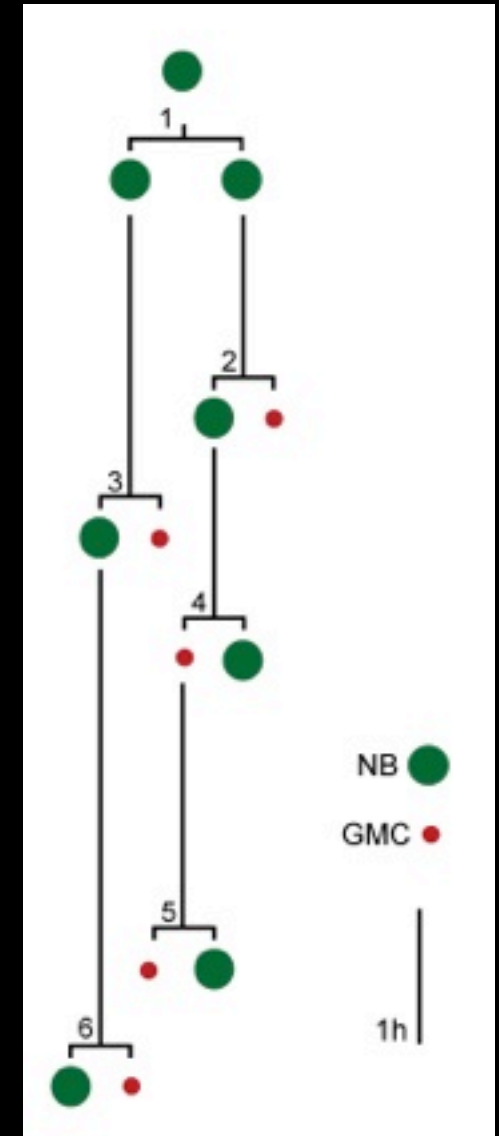
Neuroblasten teilen sich immer asymmetrisch



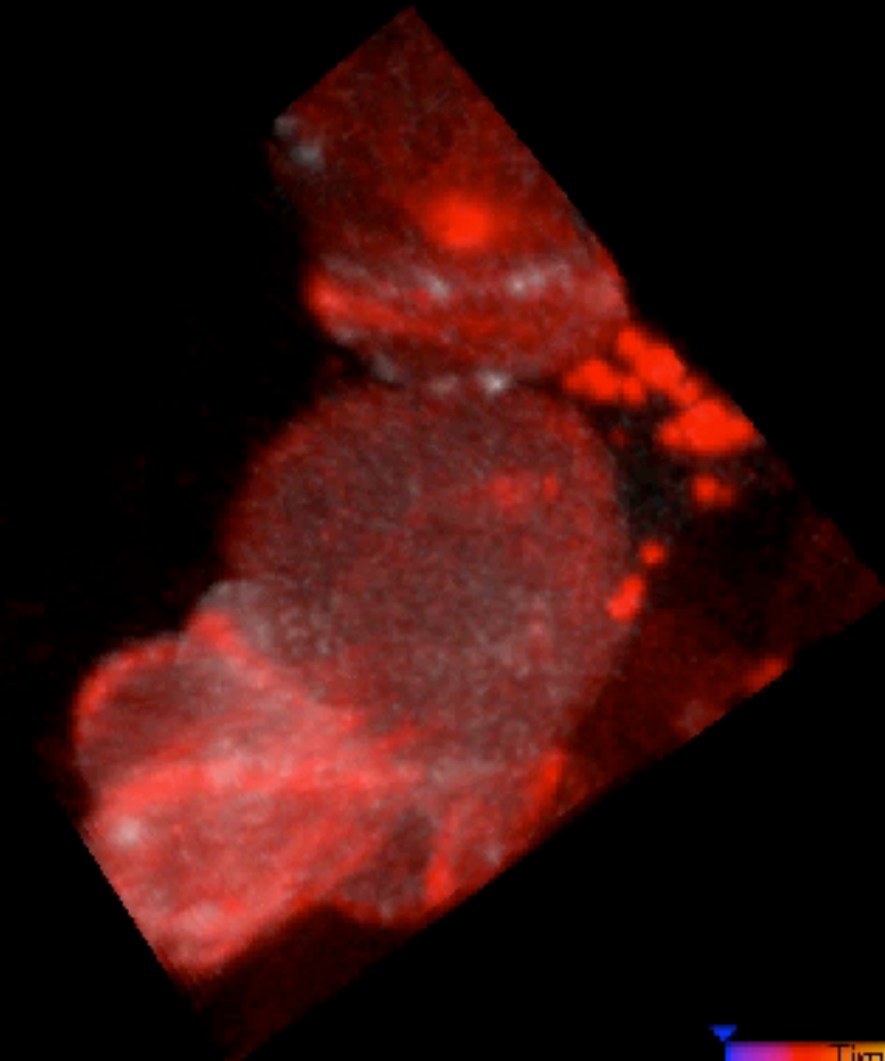
Neuroblasten teilen sich immer asymmetrisch



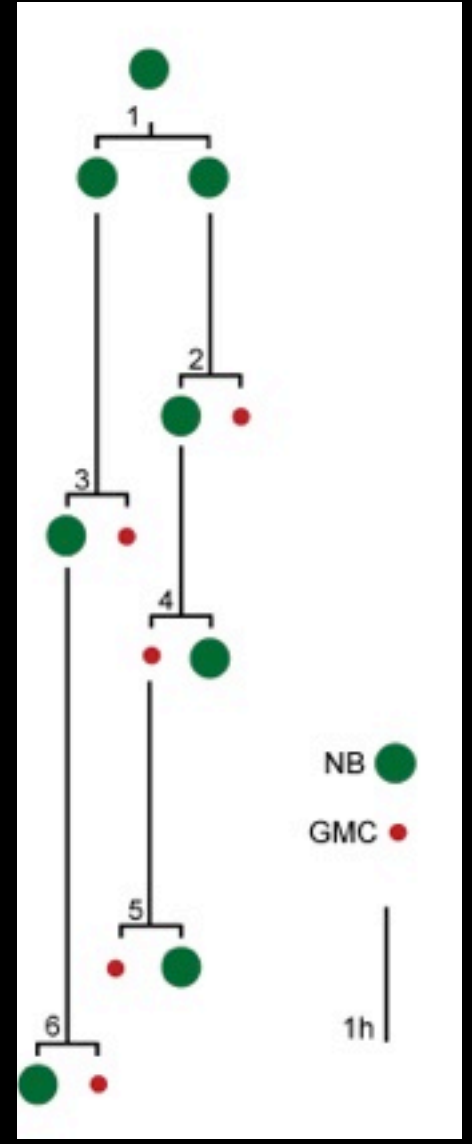
Mutationen in Mikrozephalie Genen fuehren zu symmetrisch teilenden Neuroblasten



Mutationen in Mikrozephalie Genen fuehren zu symmetrisch teilenden Neuroblasten



00:00:00.000



Wenn sich neuroblasten symmetrisch teilen, resultieren daraus mehr Neuroblasten!

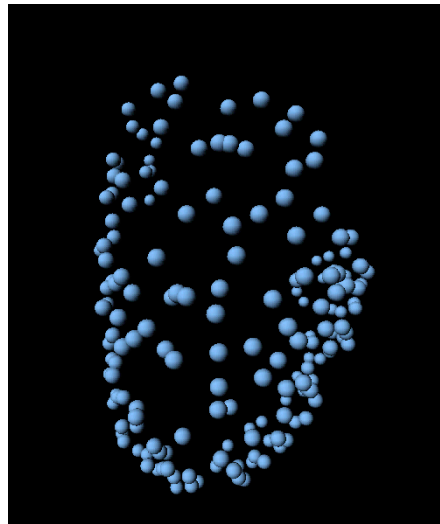
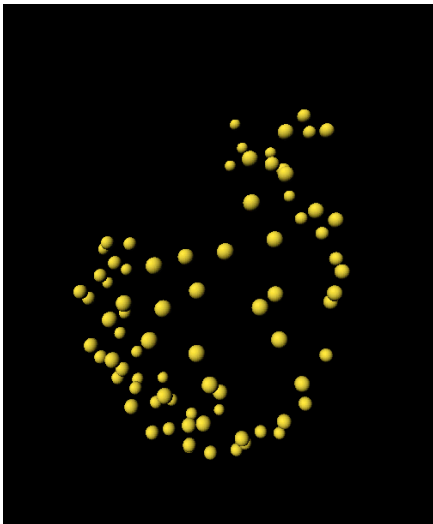
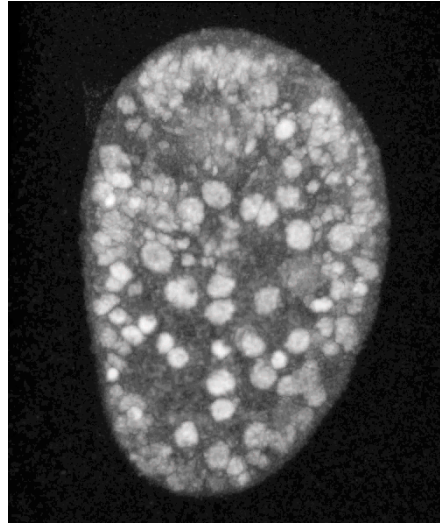
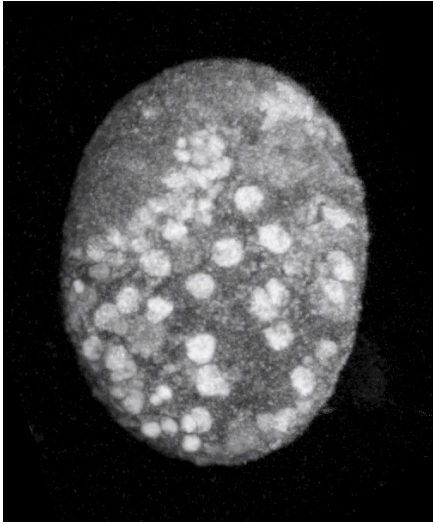
Wildtyp

mud

Wenn sich neuroblasten symmetrisch teilen, resultieren daraus mehr Neuroblasten!

Wildtyp

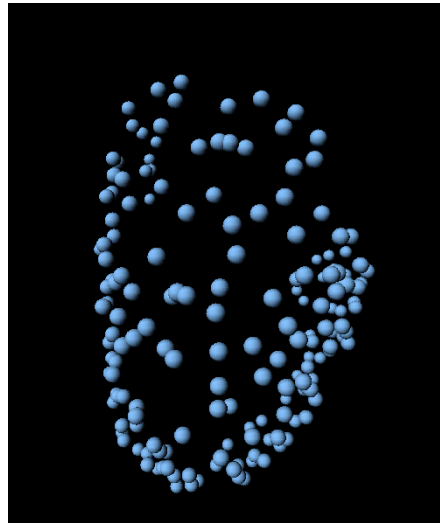
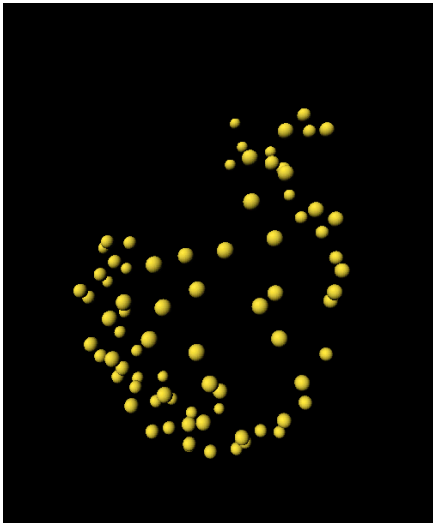
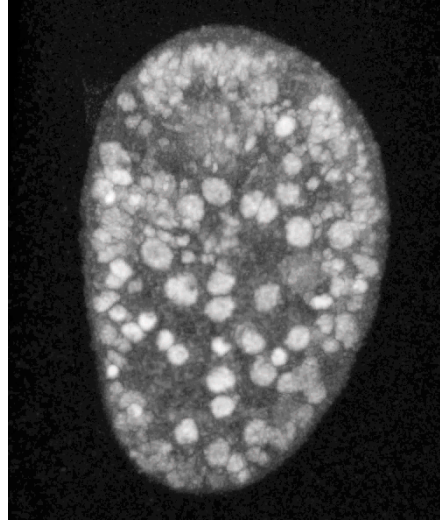
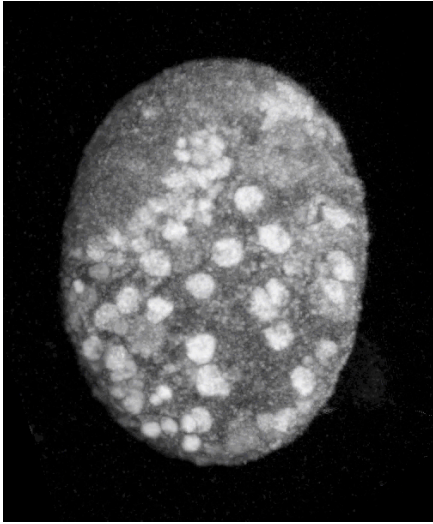
mud



Wenn sich neuroblasten symmetrisch teilen, resultieren daraus mehr Neuroblasten!

Wildtyp

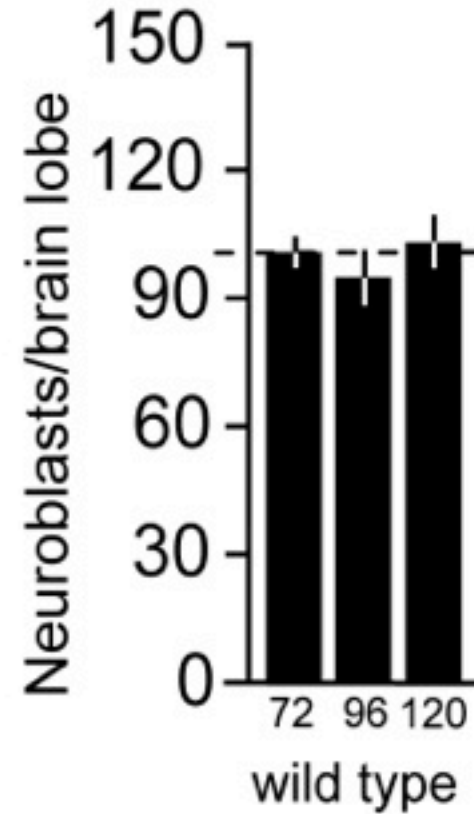
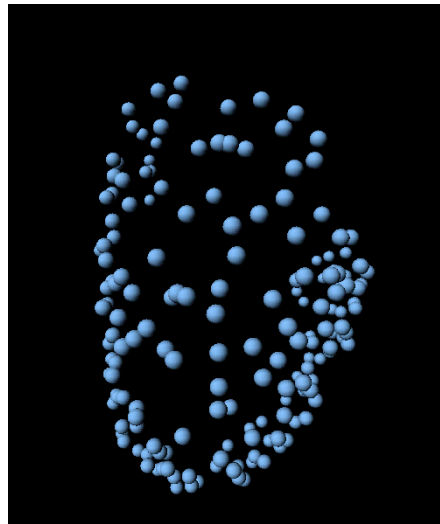
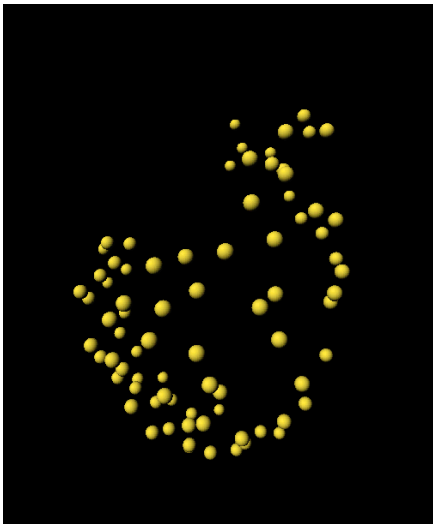
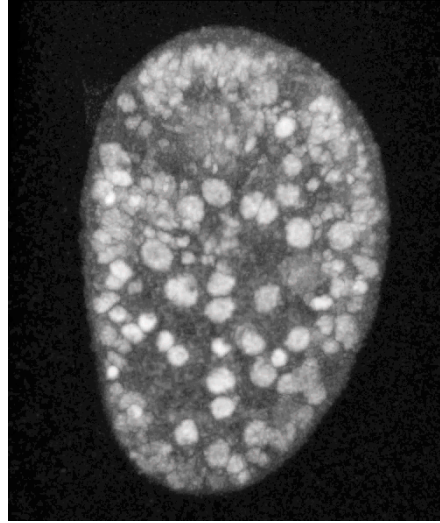
mud



Wenn sich neuroblasten symmetrisch teilen, resultieren daraus mehr Neuroblasten!

Wildtyp

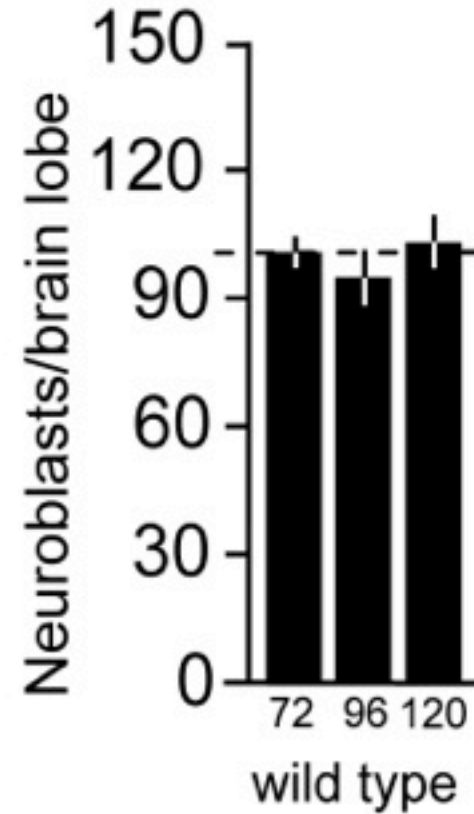
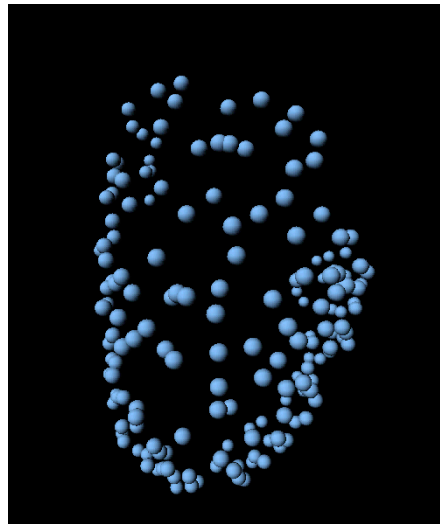
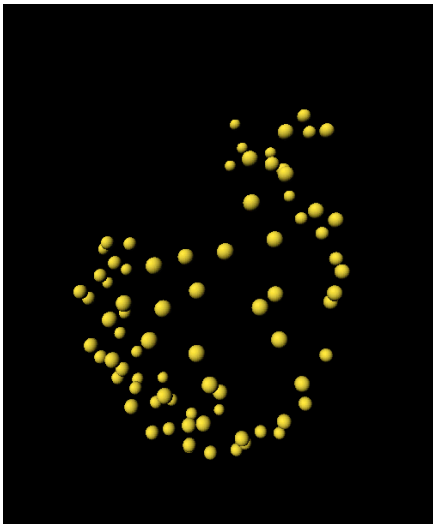
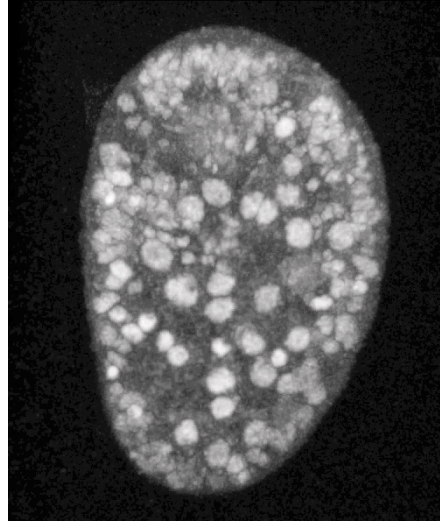
mud



Wenn sich neuroblasten symmetrisch teilen, resultieren daraus mehr Neuroblasten!

Wildtyp

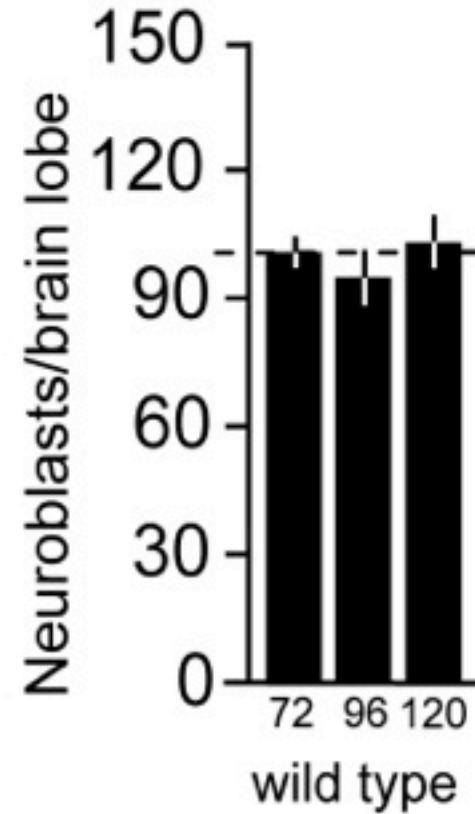
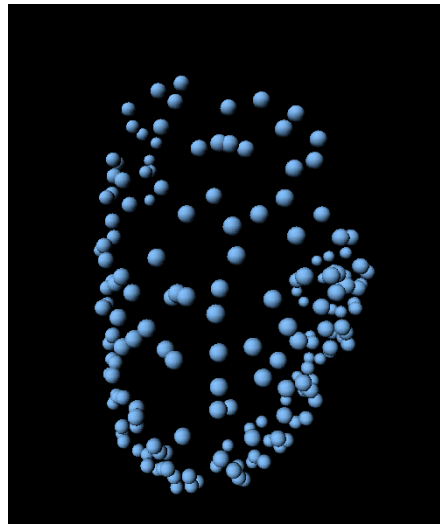
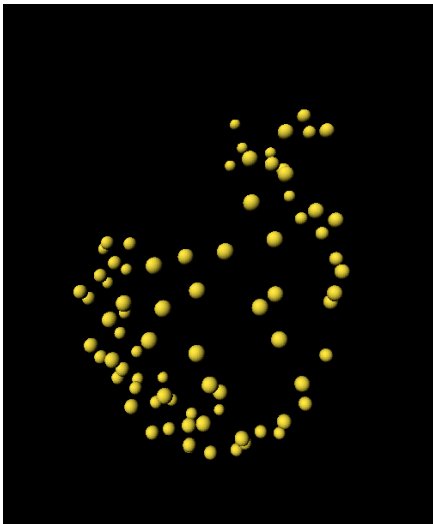
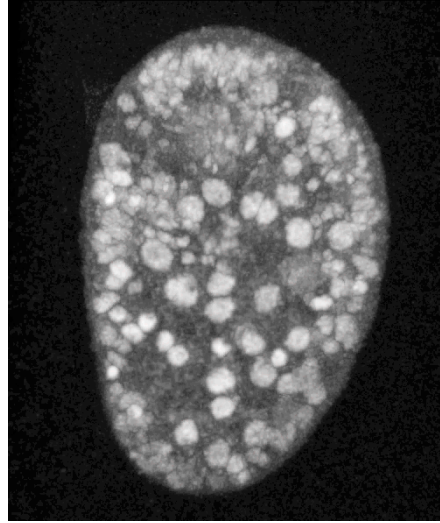
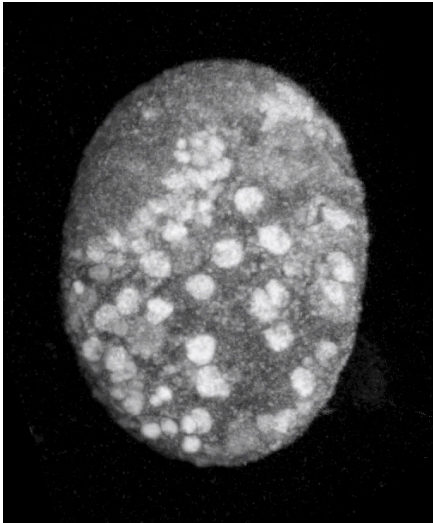
mud



Wenn sich neuroblasten symmetrisch teilen, resultieren daraus mehr Neuroblasten!

Wildtyp

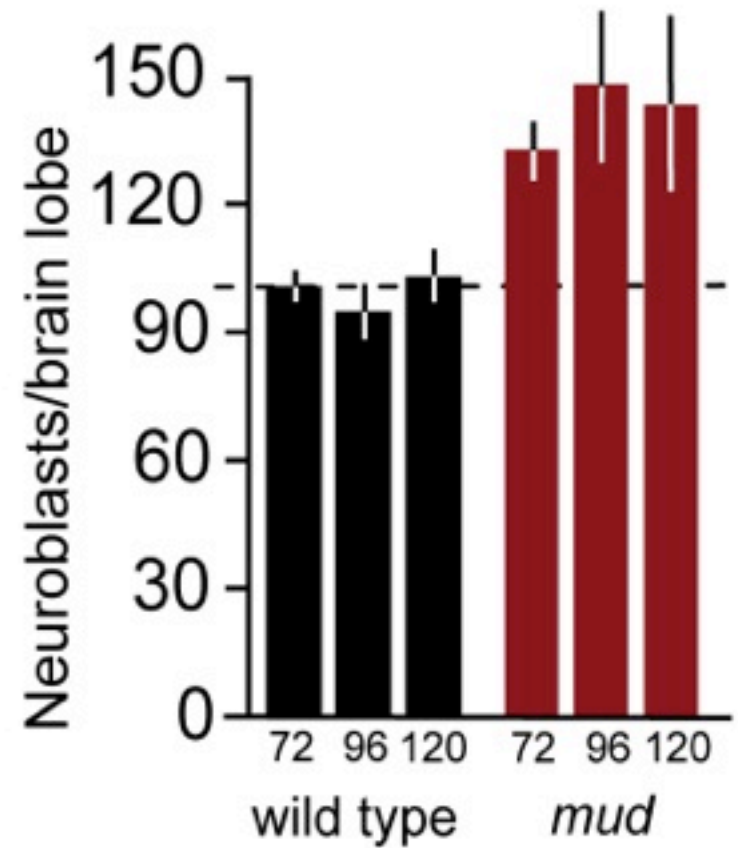
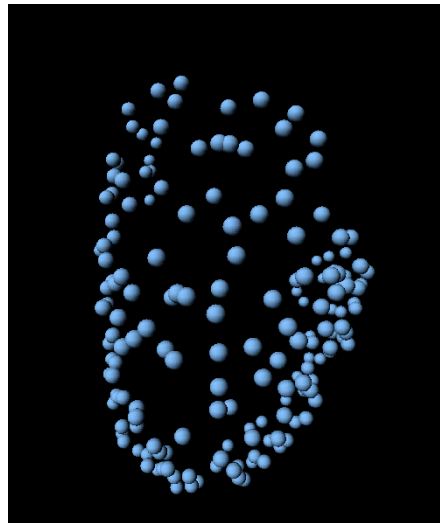
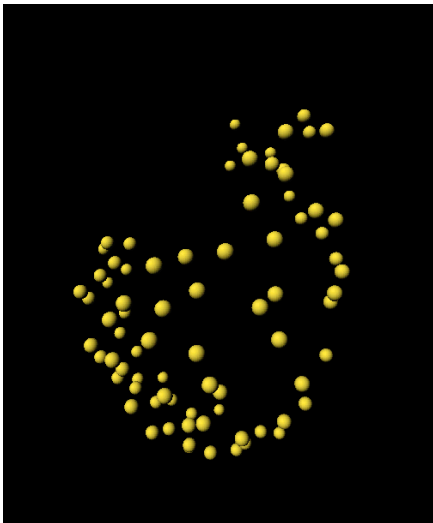
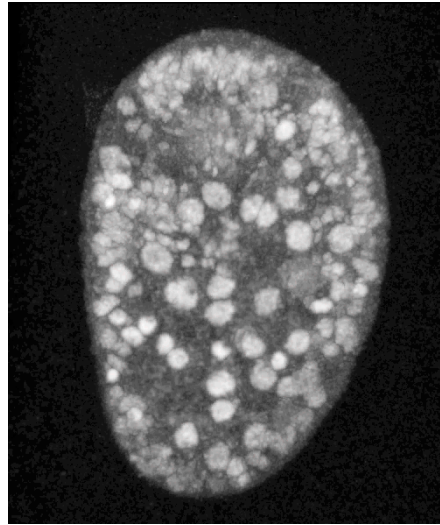
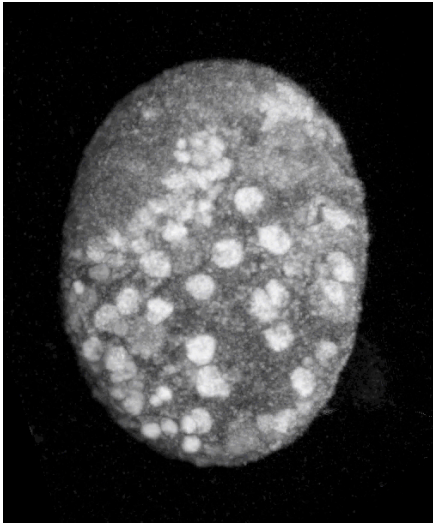
mud



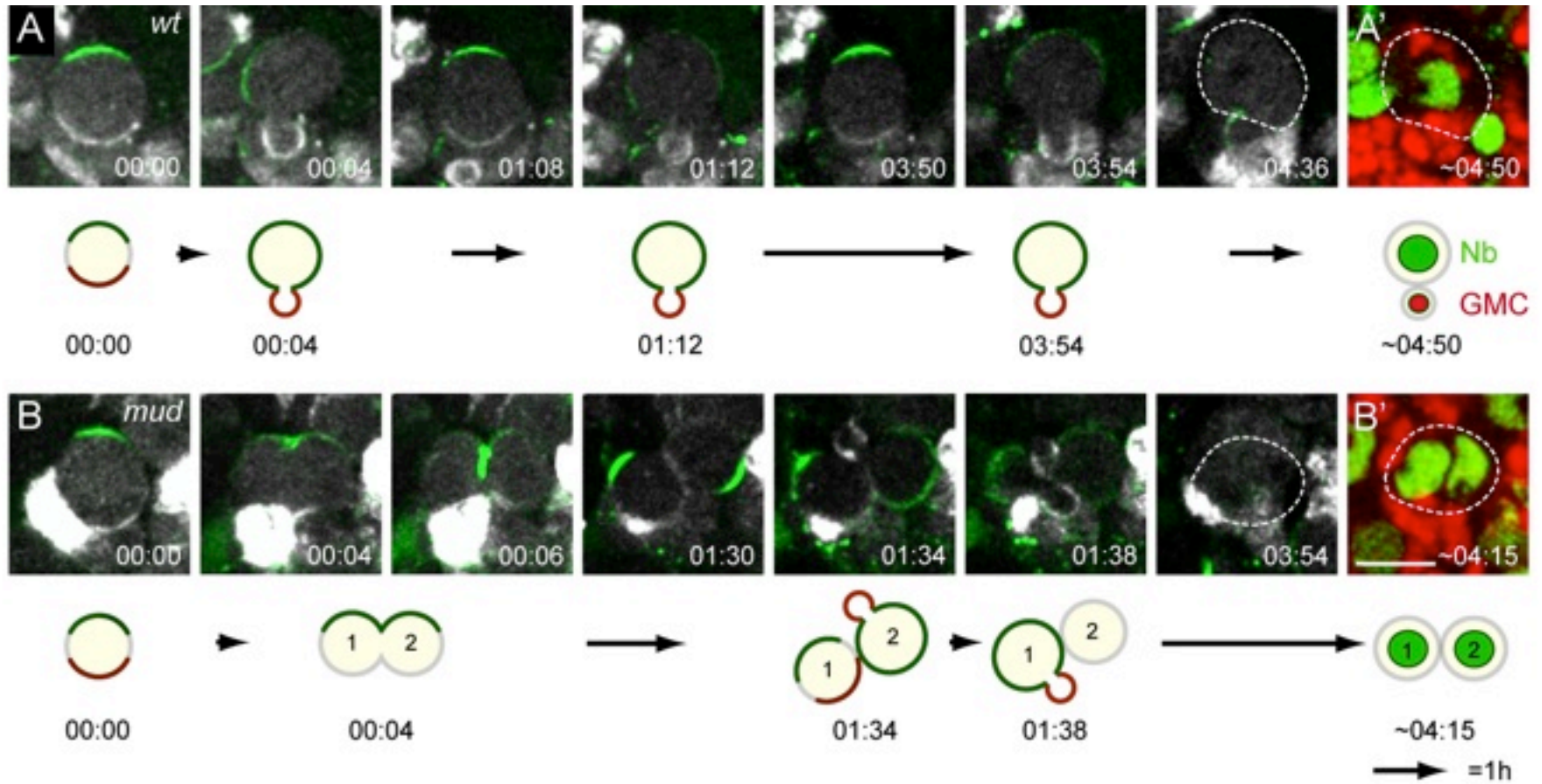
Wenn sich neuroblasten symmetrisch teilen, resultieren daraus mehr Neuroblasten!

Wildtyp

mud

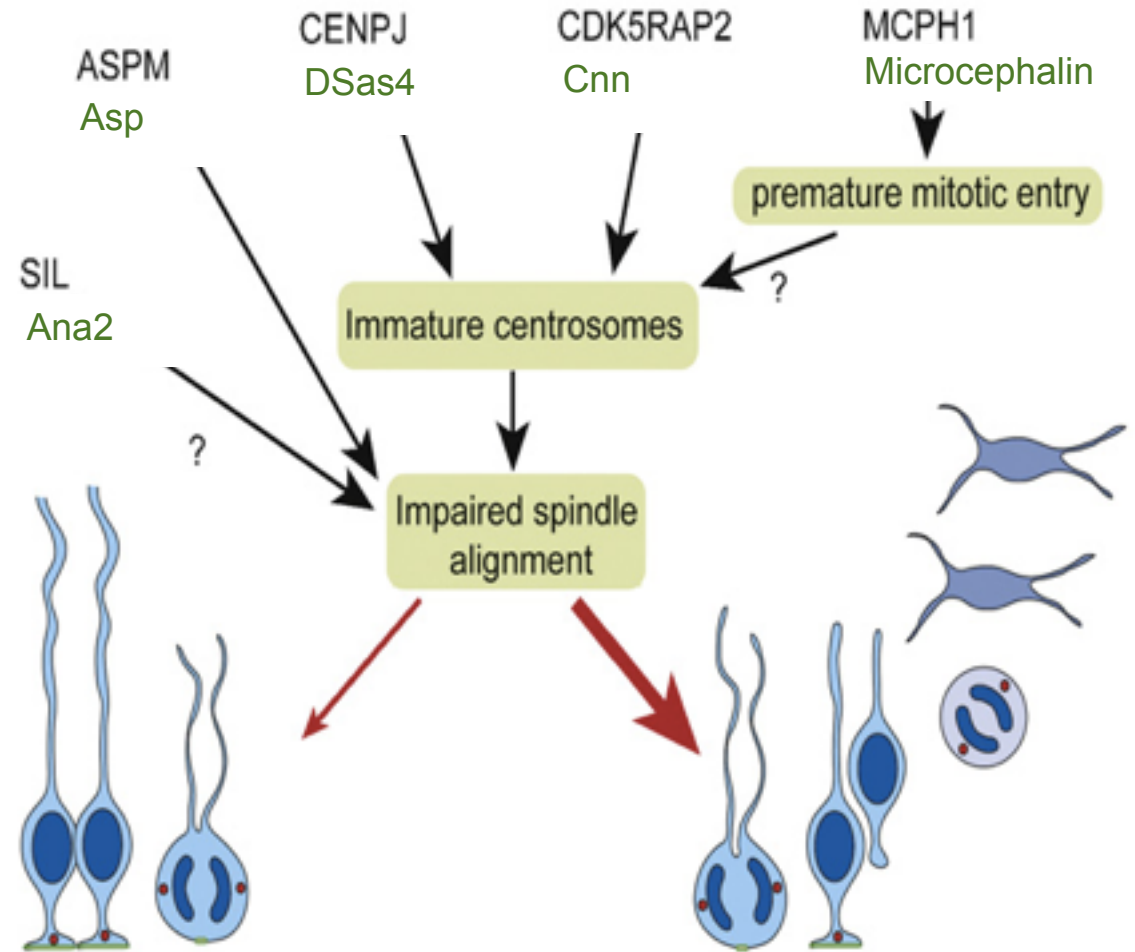
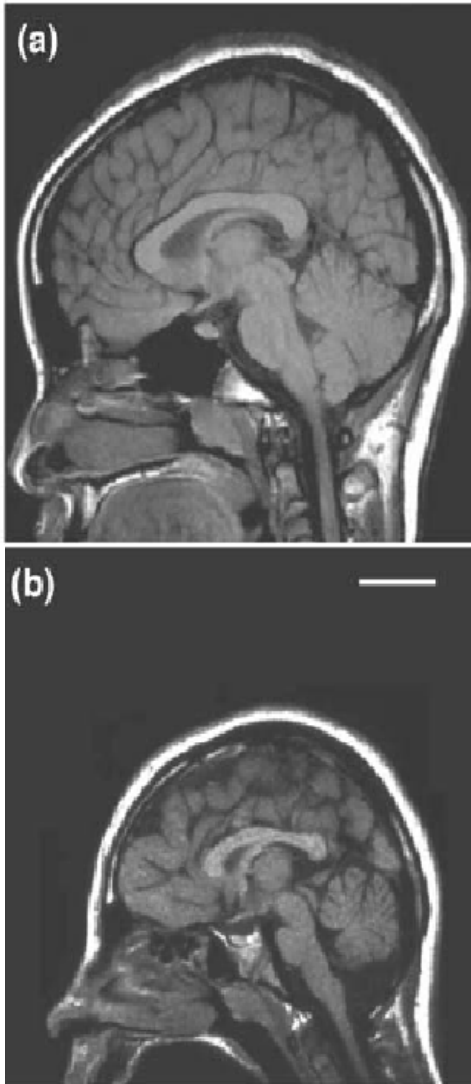


Unpraezise Orientierung der mitotischen Spindel fuehrt zu fehlerhafter Stammzellteilung



Cabernard, C. & Doe, C. Q., Dev Cell, 2009

Mikrozephalie, ein unverstandenes Krankheitsbild!

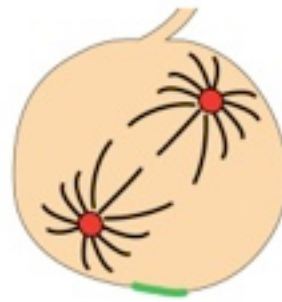
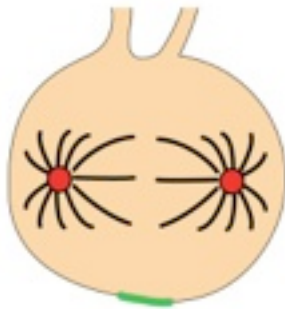


Bond, J. & Woods C.G. Current opinion in Cell Biology, 2006

Thornton, G., K. & Woods C.G. Trends in Genetics, 2009

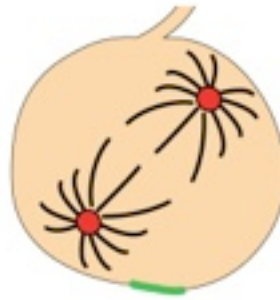
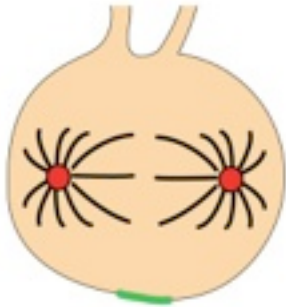
Wie ist die Plazierung der Teilungsfurche kontrolliert?

1. Orientierung der mitotischen Spindel



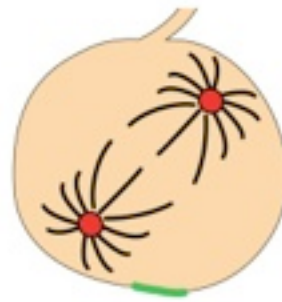
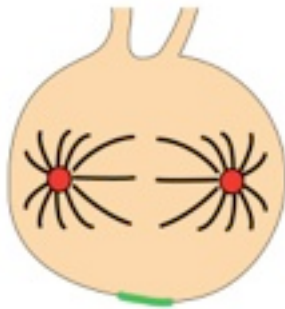
Wie ist die Plazierung der Teilungsfurche kontrolliert?

1. Orientierung der mitotischen Spindel

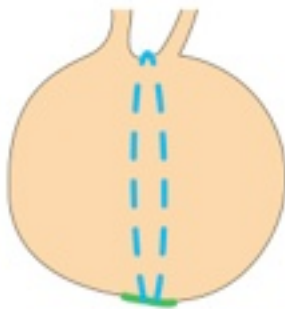


Wie ist die Plazierung der Teilungsfurche kontrolliert?

1. Orientierung der mitotischen Spindel

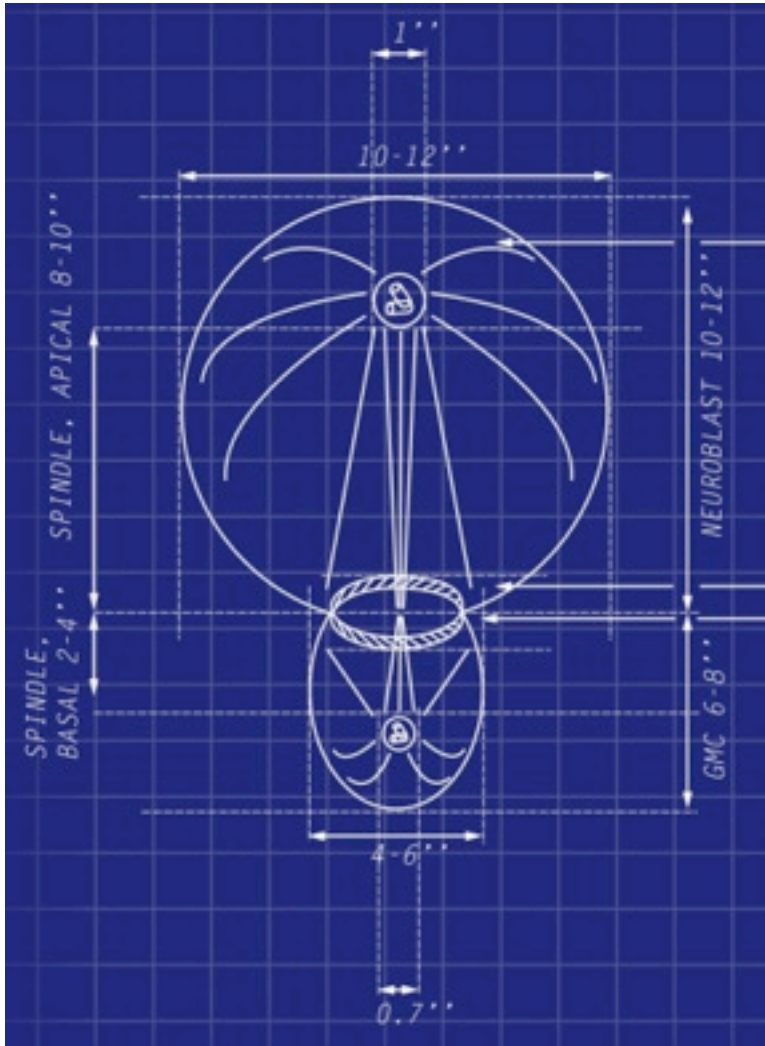


2. Plazierung der Teilungsfurche



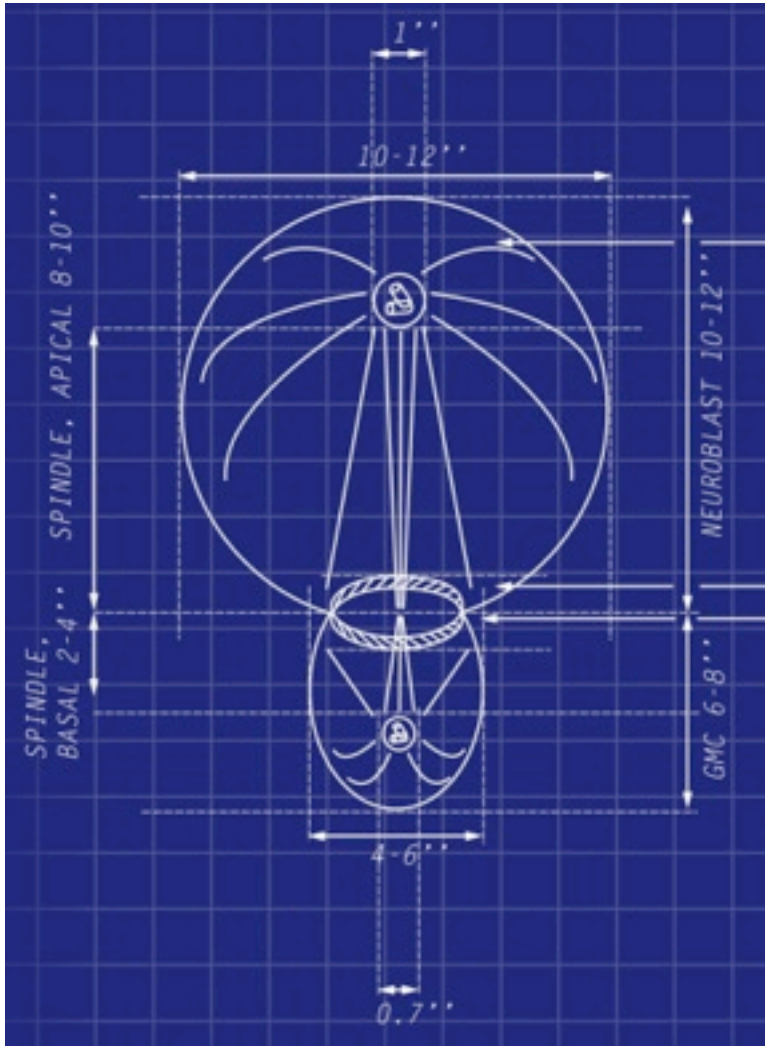
Woher weiss die Zelle wo sich die Teilungsfurche bilden muss?

Woher weiss die Zelle wo sich die Teilungsfurche bilden muss?

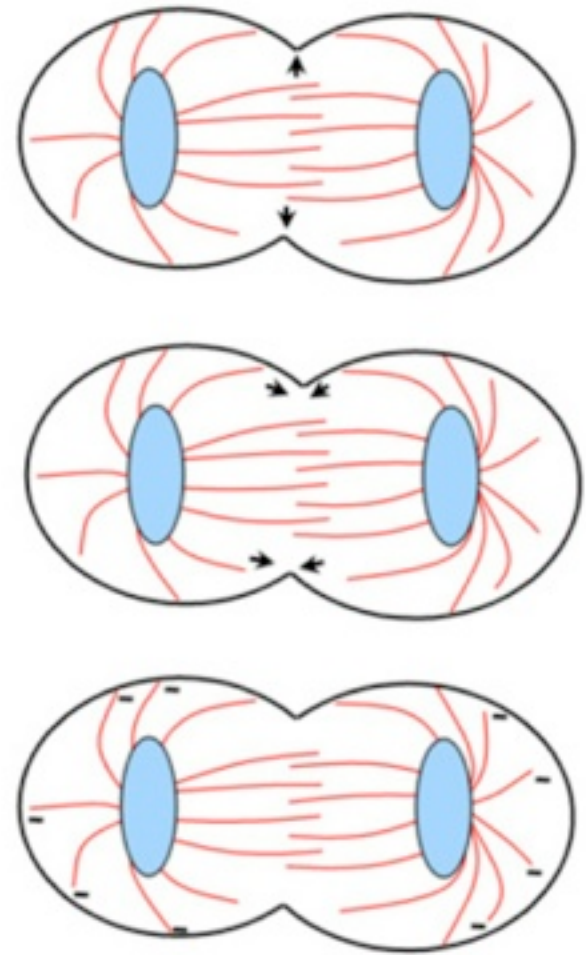


?

Woher weiss die Zelle wo sich die Teilungsfurche bilden muss?



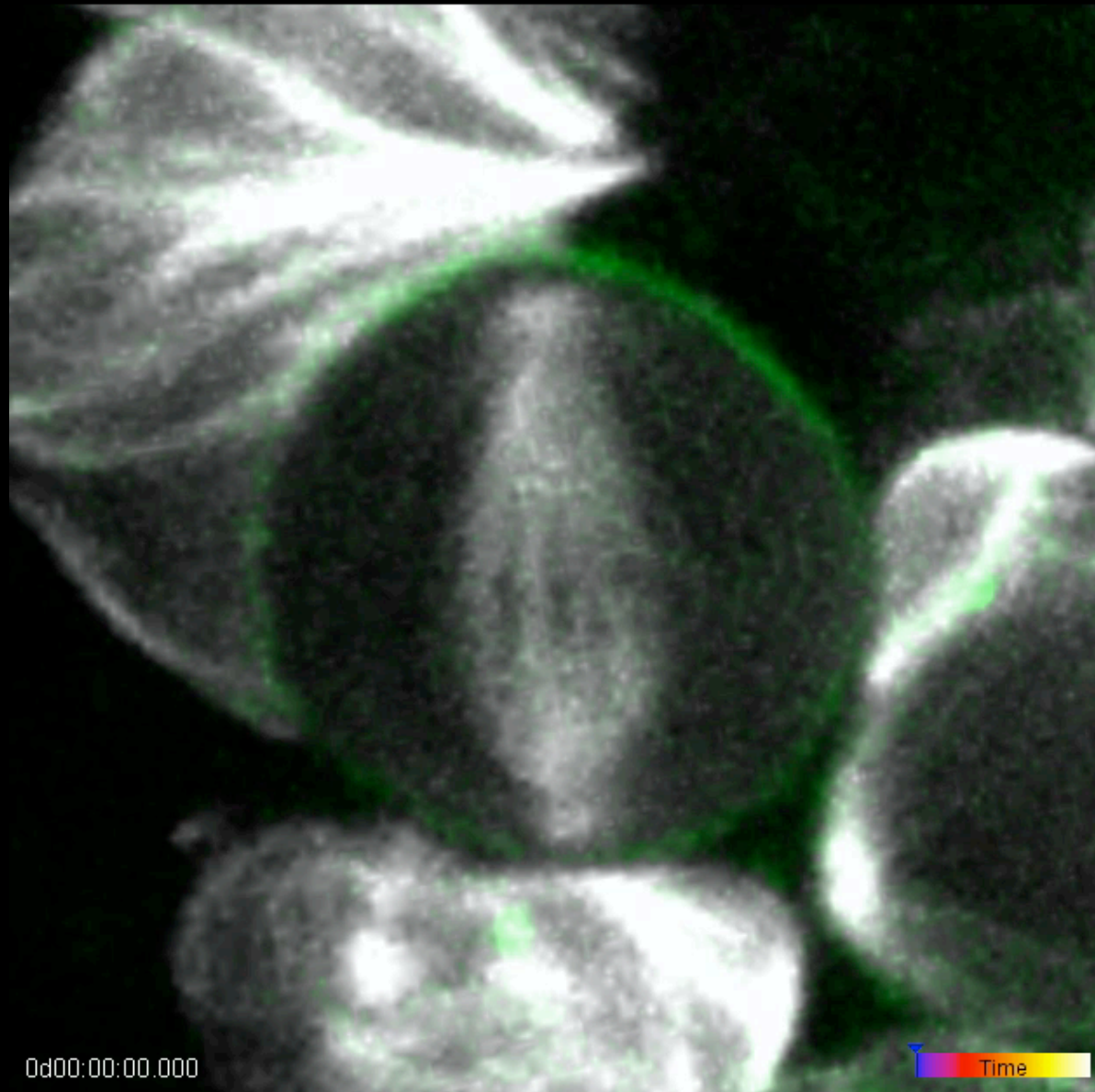
?



Oliferenko et al., Genes & Development, 2009

Anhand der Fruchtfliege werden wir versuchen diesen Prozess
genauer zu verstehen!

Anhand der Fruchtfliege werden wir versuchen diesen Prozess
genauer zu verstehen!



Danksagung

CL
ABERNARD

@ Biozentrum/University of Basel

Priyanka Singh
Anjana Ramdas
Tri Thanh Pham

**Chris Doe laboratory,
HHMI, U of Oregon**

Taryn Gillies
Keiko Hirono
Karsten Siller

**Prehoda lab, U of
Oregon**

Ken Prehoda
Marisa Connell



FONDS NATIONAL SUISSE
SCHWEIZERISCHER NATIONALFONDS
FONDO NAZIONALE SVIZZERO
SWISS NATIONAL SCIENCE FOUNDATION



BIOZENTRUM

Universität Basel
The Center for
Molecular Life Sciences