

Funktion von Lbx1 in der Entwicklung des Rhombenzephalons

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades des
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

eingereicht im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Martin Andrew Sieber
aus Ridgewood, N.J.

Juli, 2004

1. Gutachter: Prof. Dr. Carmen Birchmeier
2. Gutachter: Prof Dr. Fritz Rathjen

Disputation am 20.10.2004

IV

meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	5
1.1 AUFBAU UND FUNKTIONEN DES HIRNSTAMMS	5
1.2 ENTWICKLUNG DES RHOMBENZEPHALONS:	8
1.3 AUSBILDUNG DER ANTERIOR-POSTERIOREN ACHSE IM RHOMBENZEPHALON	9
1.4 DIE AUSBILDUNG DER DORSO-VENTRALEN ACHSE.....	12
1.5 NEURONALE DETERMINATION	15
1.6 DER HOMÖOBOX TRANSKRIPTIONSFAKTOR LBX1	16
2. MATERIAL UND METHODEN	18
2.1 MATERIAL.....	18
2.1.1 Bakterienstämme	18
2.1.2 Vektoren.....	18
2.1.3 Mäusestämme.....	18
2.1.4 Nährmedien	18
2.2 METHODEN	19
2.2.1 Isolierung von Desoxyribonukleinsäuren.....	19
2.2.2 Modifikation von Desoxyribonukleinsäuren und Transformation kompetenter Bakterien.....	19
2.2.3 Polymerase-Kettenreaktion (PCR).....	20
2.2.4 Sequenzierung	21
2.2.5 Radioaktive Markierung von Desoxyribonukleinsäuren	22
2.2.6 In vitro-Transkription	22
2.2.7 Southern-Hybridisierung	23
2.2.8 Histologische Methoden.....	23
2.2.9 In situ-Hybridisierung.....	29
3. ERGEBNISSE	35
3.1 LBX1 EXPRESSION IM SICH ENTWICKELNDEN RHOMBENZEPHALON	35
3.2 LBX1 ALS TRANSKRIPTIONELLER REGULATOR	38
3.3 DIE ROLLE VON LBX1 BEI DER DIFFERENZIERUNG FRÜHER INTERNEURONE.....	40
3.3.1 Entwicklung der B3 und B2 Interneurone.....	40
3.3.2 Entwicklung der B1 und der B4 Neurone im Rhombenzephalon.....	43
3.4 DIE ROLLE VON LBX1 IN DER ENTWICKLUNG SPÄT GEBORENER NEURONE, DIE SENSORISCHE INTERNEURONE BILDEN.	48
3.5 SPÄT GEBORENE LBX1+ NEURONE IM ZWEITEN UND DRITTEN RHOMBOMER.....	51
4. DISKUSSION	53
4.1 SPEZIFIZIERUNG DER LBX1+ NERVENZELLEN IM RÜCKENMARK UND IM RHOMBENZEPHALON	53
4.2 LBX1 UND DIE SPEZIFIZIERUNG VON INTERNEURONEN IM RHOMBENZEPHALON	57
4.3 LBX1 UND DIE SPÄTE NEUROGENESE	59
4.4 TERMINALDIFFERENZIERUNG DER FALSCH-SPEZIFIZIERTEN NERVENZELLEN	60
4.5 ENTWICKLUNG DER RHOMBENZEPHALONKERNE	62
4.6 NORMALE ENTWICKLUNG VON LBX1+ NEURONEN IM RHOMBENZEPHALON.....	63
5. ZUSAMMENFASSUNG	65
SUMMARY.....	66
6. LITERATUR	67