

6 ZUSAMMENFASSUNG

Neurale Vorläuferzellen, welche sich lebenslang erneuern, existieren in der Subventrikularzone des zentralen Nervensystem von erwachsenen Nagern und Primaten. Aus diese Zellen entstehen Neurone, welche zum *Bulbus olfactorius* migrieren und dort als Interneurone integrieren. Durch Proliferation *in vitro* gehen aus diesen Vorläuferzellen rundliche Zellaggregate, sogenannte Neurosphären hervor, welche sich aus teilenden Vorläufern und differenzierenden Zellen zusammensetzen. Neurosphären sind ein Modellsystem für *in vitro* Studien zur adulten Neurogenese.

Murine neurale Vorläuferzellen wurden kultiviert und in Neuronen, Astrozyten und Oligodendrozyten differenziert. Da die Proliferation der Vorläuferzellen sowie deren Differenzierung und Migration auf molekularer Ebene weitgehend unverstanden sind, wurden dynamische Genexpressionsveränderungen während der *in vitro*-Differenzierung von Neurosphärenzellen mit cDNA-Microarrays untersucht. Um Gene zu identifizieren, welche für den Übergang von Vorläuferzellen in differenzierte Zellen wichtig sind, wurden proliferierende Zellen mit Zellen 24, 48 oder 96 Stunden nach Induktion der Differenzierung verglichen. Somit konnte für jeden der fast 14.000 Klone auf dem Microarray ein Zeitverlauf der Genexpressionsveränderungen während der ersten vier Tage der Differenzierung ermittelt werden. Eine Clusteranalyse identifizierte Gruppen von Genen mit vergleichbarem Beginn und Verlauf der Genexpressionsänderungen während des Experiments. Durch Literaturstudien und Proteinstrukturanalysen ihrer Produkte wurden diese Gene anhand ihrer Funktion oder zellulären Lokalisation in zehn Kategorien sortiert. Auf diese Weise wurden viele neue und interessante Kandidatengene gefunden, welche möglicherweise zur adulten Neurogenese beitragen.

Die differentielle Expression einiger Gene wurde mittels semi-quantitativer RT-PCR bestätigt. Eine zelltypspezifische Expression ausgewählter Gene konnte durch Detektion der kodierten Proteine gezeigt werden. Mittels Immunhistofluoreszenzexperimenten wurden diese Proteine in der Subventrikularzone adulter Mäuse nachgewiesen. Die Expression einiger sehr interessanter Kandidatengene sowie deren potentielle Funktion in den Vorläuferzellen und während der Migration und Differenzierung der neuen Neurone wurden diskutiert. Die adulten murinen Vorläuferzellen der Subventrikularzone stammen vermutlich von embryonalen radialen Gliazellen ab und die vorliegenden Resultate der Microarray-Analysen und der Immunfluoreszenzexperimente stützen diese Theorie.

Unter den differentiell exprimierten Genen fanden sich *Ptpns1* und *Cd47*. Deren Produkte fungieren bei der zellulären Erkennung, Aggregation und Migration als Zell-Zell-Kommunikationssystem. Erste Experimente zur funktionellen Charakterisierung von PTPNS1 und CD47 während der Neuroblastenmigration wurden durchgeführt und diskutiert.