

Ein transkriptionelles Netzwerk, das die Entwicklung von Bindegewebe in der Extremität steuert

Das muskuloskeletale System besteht aus den Muskeln, dem Skelett und verschiedenen Bindegeweben wie den Sehnen und dem Muskel-Bindegewebe. Die präzise Koordination zwischen den verschiedenen Komponenten dieses Systems ist eine Grundvoraussetzung für die Funktionalität des Bewegungsapparates. Das Bindegewebe der Muskeln trägt zu Elastizität und Rigidität des Muskels bei, die von den Muskeln generierte Kraft wird von den Sehnen auf das Skelett übertragen, um Bewegung zu ermöglichen. Obwohl Muskeln und das Muskel-Bindegewebe der Extremität einen unterschiedlichen mesodermalen Ursprung in der Entwicklung haben, ist ihre Entwicklung eng aneinander gekoppelt. Während die Entwicklung von Muskeln und Skelett intensiv beforscht wurden, ist über die Entwicklung des Bindegewebes sehr wenig bekannt. Um molekulare Mechanismen der Bindegewebsentwicklung zu identifizieren, wurden in dieser Arbeit fünf verschiedene Transkriptionsfaktoren untersucht: OSR1, OSR2, EGR1, KLF2 und KLF4. Diese Transkriptionsfaktoren werden in verschiedenen Bereichen des muskuloskeletalen Systems exprimiert und ihre Überexpression beeinflusst die Differenzierung von mesenchymalen Zellen. Um ihre molekulare Rolle zu charakterisieren, wurden verschiedene Genom-weite Analysestrategien durchgeführt, wofür Explantatkulturen von mesenchymalen Vorläuferzellen der Extremität verwendet wurden. Eine Transkriptomanalyse per RNA-Sequencing zeigte, dass alle fünf Transkriptionsfaktoren bestimmte gemeinsame regulatorische Funktionen miteinander teilen; so regeln sie biologische Prozesse, die mit der Signaltransduktion, der Zell-Zell Kommunikation und der biologischen Adhäsion assoziiert sind. ChIP-Sequencing auf verschiedene Histonmodifikationen zeigte, dass die Promotoren der differentiell regulierten Gene für spezifische aktivierte wie auch repressive Chromatinmodifikationen angereichert waren. Dies deutet auf dynamisch regulierte Gene hin, und somit wahrscheinlich auf Gene, die in die Differenzierung des Bindegewebes involviert sind. Die direkte Bindung der Transkriptionsfaktoren an die DNA wurde schließlich durch ChIP-Sequencing analysiert, um zwischen direkten und indirekten Zielgenen unterscheiden zu können. Zusammengefasst erlaubt die hier unternommene Kombination aus *in vivo* und *in vitro* Analysen in Kombination mit Genom-weiten Methoden einen ersten molekularen Einblick in die Komplexität der Differenzierung des Bindegewebes. Die hier vorgestellten Ergebnisse stellen damit einen Ausgangspunkt für weitere Arbeiten dar, um die

Interaktion der verschiedenen Komponenten des muskuloskeletalen Systems besser zu verstehen.