ETH zürich

ETH Library

Eine immunhistologische Untersuchung verschiedener Adhäsionsmoleküle (L1, N-CAM, MAG, J1) in der Retina und im optischen Nerven der Maus

Doctoral Thesis

Author(s):
Bartsch, Udo Friedrich Wilhelm

Publication date:
1990

Permanent link:
https://doi.org/https://doi.org/10.3929/ethz-a-000569219

Rights / license:
In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

This page was generated automatically upon download from the ETH Zurich Research Collection.
For more information, please consult the Terms of use.

DISS. ETH Nr. 9215 ex A

Eine immunhistologische Untersuchung verschiedener Adhäsionsmoleküle (L1, N-CAM, MAG, J1) in der Retina und im optischen Nerven der Maus

ABHANDLUNG

Zur Erlangung des Titels

DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN

der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZÜRICH

vorgelegt von

Udo Friedrich Wilhelm Bartsch

Dipl.-Biol., Universität Bielefeld (F.R.G.)

geboren am 10.12.1959

von Ahlen, F.R.G.

Angenommen auf Antrag von:

Prof. Dr. M. Schachner, Referent

Prof. Dr. C. Goridis, Korreferent

1990

1. Kurzfassung

Während der Differenzierung des äußerst komplex strukturierten zentralen Nervensystems (ZNS) ist eine spezifische Erkennung zwischen verschiedenen Zellen von besonderer Bedeutung, da sie als eine Voraussetzung für z.B. das Auswachsen von Neuriten, die Myelinisierung oder den Aufbau synaptischer Verbindungen anzusehen ist. Für einige ausgewählte Erkennungs- oder Adhäsionsmoleküle (L1, N-CAM, MAG, J1) wurde eine immunhistologische Untersuchung ihrer Lokalisation im optischen Nerven und der Retina der Maus durchgeführt, um Aufschluß über mögliche Funktionen dieser Moleküle *in vivo* zu erhalten.

L1 ist auf Zelloberflächen unmyelinisierter retinaler Ganglienzellaxone an Kontaktstellen zwischen faszikulierenden Axonen und zwischen Axonen und Astrozyten exprimiert. L1 bzw. die L1-homologen Moleküle G4 und 8D9 im Hühnchen vermitteln die Neuritenfaszikulierung sowie Neuritenwachstum auf Zelloberflächen von Axonen und unreifen Astrozyten *in vitro*. Die Lokalisation von L1 deutet an, daß L1 diese morphogenetischen Vorgänge auch *in vivo* vermitteln könnte.

N-CAM ist auf allen neuronalen und glialen Zelltypen des primären visuellen Systems bereits ab dem Embryonaltag 15, dem jüngsten untersuchten Entwicklungsstadium, nachweisbar. N-CAM könnte daher während der Morphogenese von Retina und optischen Nerven in Vorgänge wie die Differenzierung der retinalen Schichtung oder das Auswachsen retinaler Ganglienzellaxone funktionell involviert sein. Auch stark sialyliertes N-CAM wird von allen Zelltypen der Retina und des optischen Nerven exprimiert. Mit Beginn der dritten postnatalen Woche findet eine Zelltyp-spezifische Konversion von stark zu schwach sialyliertem N-CAM auf Nervenzellen und Oligodendrozyten statt. Dagegen exprimieren Müllerzellen und Typ-1 und Typ-2 Astrozyten als Abkömmlinge drei verschiedener Zellinien auch noch im adulten Tier stark sialyliertes N-CAM, ein möglicher Hinweis auf eine hohe morphogenetische Plastizität dieser Zelltypen.

MAG vermittelt eine Oligodendrozyt-Neuron und Oligodendrozyt-Oligodendrozyt Adhäsion und ist vermutlich funktionell in den Myelinisierungsvorgang involviert. Bereits vor Beginn der Myelinisierung findet man MAG auf den Zelloberflächen junger Oligodendrozyten. Im adulten Tier ist MAG nur noch im periaxonalen Raum und im nicht-kompakten Myelin nachweisbar. Während der Entwicklung könnte MAG die ersten Oligodendrozyt-Axon Kontakte aufbauen und im adulten Tier den Myelin-Axon Kontakt und die Struktur des nicht-kompakten Myelins stabilisieren.

Im ZNS werden die 200 und 220 kD Formen von J1 (J1/Tenascin) von Astrozyten exprimiert. J1/Tenascin ist funktionell in die Astrozyten-Neuron Adhäsion und in das Neuritenwachstum involviert. Im sich differenzierenden optischen Nerven ist J1/Tenascin stark, im adulten Tier nur noch schwach exprimiert. Zu frühen Entwicklungsstadien findet man J1/Tenascin auf Zelloberflächen von Astrozyten und Axonen. Die axonale Immunreaktivität könnte andeuten, daß Neurone im Gegensatz zu der *in vitro* Situation *in vivo* J1/Tenascin exprimieren. J1/Tenascin wird eine wichtige Rolle für Regenerationsprozesse zugeschrieben, da im peripheren Nervensystem die J1/Tenascin Expression nach Läsionen erhöht und nach Beendigung der Regenerationsvorgänge wieder reduziert wird. Diese Hypothese wird durch die Beobachtung gestützt, daß im Nervengewebe des nicht zur Regeneration befähigten optischen Nerven der adulten Maus keine deutliche Erhöhung der J1/Tenascin Expression durch Läsionen induzierbar ist.

2. Summary

Recognition between different cells is of particular significance during the formation of a complex organ, such as the central nervous system (CNS), since it is a prerequisite, for instance, for neurite outgrowth, myelination or establishment of synaptic connections. An immunohistological study on the *in situ*-localization of selected recognition or so-called adhesion molecules (L1, N-CAM, MAG, J1) has been performed in mouse retina and optic nerve to gain insight into the possible functions of these molecules in the *in vivo* situation.

L1 is detectable on the surface of unmyelinated retinal ganglion cell axons at contact sites between fasciculating axons and between axons and astrocytes. L1 or the L1-homolog molecules D4 and 8D9 from chick have been shown to mediate neurite fasciculation and neurite outgrowth on axonal and immature astrocytic cell surfaces *in vitro*. The location of L1 indicates, that L1 may be involved in these morphogenetic events also *in vivo*.

N-CAM is present on all neuronal and glial cell types of the mouse primary visual pathway and can be detected already from embryonic day 15 onward, the earliest time tested. N-CAM may thus be functionally involved in morphogenesis events of retina and optic nerve, such as formation of retinal layers or outgrowth of retinal ganglion cell axons. Highly sialylated N-CAM is also expressed by all cell types of retina and optic nerve. Beginning with the third postnatal week, a cell type specific conversion of highly to weakly sialylated N-CAM takes place on neurons and oligodendrocytes. In contrast, Müller cells, type-1 and type-2 astrocytes, cell types originating from three different cell lineages, continue to express highly sialylated N-CAM in the adult, which possibly indicates a high morphogenetic plasticity of these cells.

MAG mediates oligodendrocyte-neuron and oligodendrocyte-oligodendrocyte adhesion and is supposed to be functionally involved in the process of myelination. MAG is detectable on cell surfaces of young oligodendrocytes already before the onset of myelination and becomes restricted to the periaxonal space and to non-compacted myelin in the adult, indicating an involvement of MAG in the formation of initial axon-oligodendrocyte contacts during development and in the stabilization of myelin-axon contacts and the structure of non-compacted myelin in the adult.

The 200 and 220 kD forms of the J1 glycoproteins (J1/tenascin) are, in the CNS, expressed by astrocytes and mediate neuron-astrocyte adhesion and neurite out-

growth. J1/tenascin is strongly expressed in the developing optic nerve but only weakly in the adult. During development, J1/tenascin is detectable on astrocytic and axonal cell surfaces. The axonal immunoreactivity may indicate that, unlike in the *in vitro* situation, neurons synthesize J1/tenascin *in vivo*. In the peripheral nervous system, J1/tenascin expression is up-regulated after lesioning and becomes down-regulated after regeneration is complete, indicating a functional involvement in the regeneration process. This hypothesis is supported by the observation that J1/tenascin is not significantly up-regulated in the nervous tissue proper of transected, non-regenerative adult mouse optic nerves.