

Zusammenfassung

Während der Embryonalentwicklung erlangen pluripotente Stammzellen (PSCs) definierte Identitäten, welche letztlich zu differenzierten Zelltypen führt. Dieser Prozess wird durch eine präzise spatiotemporale Regulation der Genexpression gesteuert, besonders auf Ebene der Transkription und Translation. Das Wissen über die Identität und Funktionsweise transkriptioneller und translationeller Regulatoren der Zelldifferenzierung ist momentan jedoch weitestgehend unvollständig, besonders im humanen Kontext.

Mit Hilfe eines humanen Modells PSC-basierter Herzmuskelzelldifferenzierung konnte eine Klasse von divergenten langen nicht kodierenden RNAs (lncRNAs) definiert werden, die ying yang lncRNAs (yylncRNAs) getauft worden. yylncRNAs werden von denselben genetischen Loci wie Entwicklungsregulatoren exprimiert und spiegeln das Expressionsprofil des benachbarten protein-kodierenden Gens. In einer Fallstudie wurde *yylncT*, welches den Mesodermregulator *BRACHYURY (T)* begleitet, charakterisiert. *yylncT* bindet die *de novo* DNA-Methyltransferase 3 DNMT3B und inhibiert dessen Aktivität am *T* Locus. Hinweisend auf eine transkriptabhängige Funktion von *yylncT*, führt dessen Depletion zur verminderten Aktivierung des *T* Locus, was letztendlich die Bildung des Mesoderms beeinträchtigt.

In dem zweiten Teil dieser Arbeit sollten bisher unbekannte Translationsregulatoren der Embryonalentwicklung identifiziert werden. Dafür wurden mit Ribosomen interagierende Proteine (TS-RAPs) global mittels Massenspektrometrie identifiziert. Dies führte zur Identifizierung von 1326 TS-RAPs. Unter diesen war das bisher kaum beschriebene RBP RBPMS, dessen Rolle in der Translationsregulation noch unbekannt ist. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass RBPMS direkt mit der Translationsmaschinerie interagiert. eCLIP-seq offenbarte, dass RBPMS vorwiegend die 3' UTR von Pluripotenzfaktoren, Translationsfaktoren und Signalproteinen bindet. Ein KO von RBPMS führte zu einer globalen Verminderung der Translation, welche besonders dessen Ziel-mRNAs betraf. Dies führte zu schweren Defekten in der Induktion von Mesoderm, welche letztendlich die Differenzierung in Kardiomyozyten unterband. Dies macht deutlich, dass RBPMS eine wichtige Rolle im Austritt aus der Pluripotenz und in der Mesodermformation hat.

Zusammenfassend konnte diese Arbeit bisher unbekannte Regulatoren der Transkription und Translation identifizieren, welche für die Transition von Zellschicksalen im Embryo wichtig sind.