

Gfi1 ist ein Zinkfinger-Transkriptionsfaktor, der eine wichtige Rolle in der Hämatopoese und der Innenohr-Entwicklung spielt. Mäuse, die defizient für Gfi1 sind, weisen eine starke Neutropenie, Defekte in der T-Lymphozytenentwicklung und in der Differenzierung der Haarzellen des Innenohrs auf. Eng mit Gfi1 verwandt ist das Gfi1b Zinkfinger-Protein; beide sind strukturell stark homolog, weisen jedoch unterschiedliche Expressionsmuster und knock out Phänotypen auf. Um die funktionelle Homologie von Gfi1 und Gfi1b näher untersuchen zu können, wurde die Gfi1-Genregion in der Maus durch die für Gfi1b codierende Sequenz ersetzt, wodurch eine Expression von Gfi1b unter Gfi1 spezifischen Kontroll-Elementen erreicht wurde.

Die durchgeführten Untersuchungen dieser Gfi1:Gfi1b knock in Mäuse zeigten, dass beide Proteine eine weitreichende funktionelle Homologie im hämatopoetischen System aufweisen: Durch die Gfi1b-Expression in Gfi1 defizienten Mäusen wird die Neutropenie aufgehoben und die Defekte in der T-Lymphozytenentwicklung werden abgeschwächt. Bei der Analyse der Innenohr-Haarzellen zeigte sich, dass diese funktionelle Homologie zelltypspezifisch ist: In sensorischen Zellen konnten die Defekte der Gfi1 Verlustmutante nicht durch die Gfi1b-Expression aufgehoben werden. Gfi1:Gfi1b knock in Mäuse weisen degradierte Haarzellen auf und sind taub.

Die Tatsache, dass Gfi1 reprimierend auf seine Zielgene wirkt, legt nahe, dass ein Verlust der repressorischen Wirkung des Proteins starke Auswirkungen auf dessen Funktion hat. In vitro war in früheren Studien die repressorische Wirkung von Gfi1 durch eine Punktmutation in der SNAG-Domäne aufgehoben worden. Um die Folgen des Verlustes der Repression in vivo untersuchen zu können, wurde in einem zweiten Mausmodell die zuvor beschriebene Punktmutation in das Gfi1-Gen eingeführt und der Phänotyp dieser Mäuse analysiert. Es zeigte sich, dass die repressorische Wirkung des Gfi1-Proteins für alle in dieser Arbeit untersuchten Funktionen unverzichtbar ist: Die Tiere waren, obwohl sie Gfi1 – in einer mutierten Form – exprimierten, nicht von den Gfi1 defizienten Mäusen unterscheidbar.