

Lokale Lieferketten in Neuronen: Wer kommt an die Ware?

Um Informationen zu speichern und zu verarbeiten, produziert und verteilt das Gehirn ständig Proteine, die wesentlichen zellulären Ressourcen. An den Synapsen (spezialisierte Verbindungen zwischen Neuronen), die im Durchschnitt über 100000 Billionen Proteine pro Tag im Gehirn verbrauchen, besteht ein hoher Bedarf an Proteinen. Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für Hirnforschung, des Max-Planck-Florida-Instituts und der Goethe-Universität Frankfurt haben nun eine enge räumliche Beziehung zwischen der Proteinproduktionsmaschinerie und den Produkten in Neuronen dargestellt. Ihre Ergebnisse deuten auf die gemeinsame Nutzung lokaler Ressourcen hin: eine „Nachbarschaft“ von Synapsen.

Neuronen verarbeiten ständig Informationen von Tausenden von Synapsen. Diese sitzen zahlreich auf Dendriten (den informationsempfangenden Fortsätzen), die bis zu Hunderte Mikrometer vom Zellkörper, der autonomen Einheit der Zelle, entfernt sein können. Anders als in anderen (runden) Zellen stellt die Verteilung von Waren (Proteinen) für Neuronen also eine besondere „logistische Herausforderung“ dar.

Lokale Hotspots der Proteinsynthese

Anstatt nur eine zentrale Quelle (den Zellkörper) zu nutzen, was angesichts des großen neuronalen Volumens ziemlich ineffizient wäre, haben Neuronen eine lokale Lösung gefunden. Sie setzen Ribosomen, die Proteinsynthesemaschinen, sowie Boten-RNAs (mRNAs), die Vorlagen für die Proteinsynthese, an „lokalen Knotenpunkten“ ein. „Diese können entfernte Populationen von Synapsen versorgen“, sagt Prof. Erin Schuman, Direktorin am Max-Planck-Institut für Hirnforschung.

Während die lokale Proteinsynthese für verschiedene Mechanismen der synaptischen Plastizität – eine Voraussetzung für Lernen und Gedächtnis – erforderlich ist, ist die Häufigkeit und Verteilung von Ribosomen und neu-synthetisierten Proteinen in der Nähe von Synapsen bislang nicht gut erforscht. Schuman und ihr Team wiesen nun Ribosomen und ihre Produkte (neu synthetisierte Proteine) mit einer noch nie dagewesenen Auflösung nach, indem sie DNA-PAINT und metabolische Markierung in Kombination mit supraauflösender Mikroskopie anwendeten.

„Wir entdeckten Ribosomen in der Nähe von ~85 % der Synapsen, mit durchschnittlich zwei Orten der Proteinproduktion pro Synapse. Überraschenderweise war fast die Hälfte der entstehenden Proteinprodukte in der Nähe von Synapsen verteilt. Das deutet darauf hin, dass die lokale Proteinproduktion in der Nähe von Synapsen auch unter grundlegenden Bedingungen weit verbreitet ist“, erklärt Chao Sun, Postdoc im Schuman-Labor, der die Arbeit leitete.

Synaptische Nachbarn teilen sich lokale Vorräte

Wie viel Protein erhält jede Synapse und teilen sich synaptische Cluster den Vorrat? Um die Dynamik der lokalen Proteinverteilung zwischen benachbarten Synapsen während spontaner neuronaler Aktivität zu untersuchen, stimulierten die Forschenden Neuronen sowohl global als auch lokal mit hoher räumlicher Präzision. „Es stellte sich heraus, dass die synaptische Aktivität ein guter Indikator für die lokale Proteinversorgung ist“, sagt Sun. „Interessanterweise war die globale

Proteinverteilung im Neuron zwar homogen, aber benachbarte Synapsen wiesen oft sehr heterogene Proteinversorgungsniveaus auf. Und dieser lokale Unterschied bleibt sowohl während der globalen als auch der lokalen synaptischen Plastizität bestehen.“

Schuman: „Dieses logistische Schema könnte eine gute Lösung sein, um die Homöostase der gesamten Synapsenpopulation aufrechtzuerhalten und gleichzeitig lokale Vielfalt zu ermöglichen. Das Verständnis der Beziehung und der Dynamik zwischen der Ressource und dem Proteinprodukt wird es uns ermöglichen, die Mechanismen der synaptischen Plastizität weiter zu entschlüsseln.“

Originalpublikation:

Chao Sun, Andreas Nold, Claudia M. Fusco, Vidhya Rangaraju, Tatjana Tchumatchenko, Mike Heilemann, and Erin M. Schuman. The Prevalence and Specificity of Local Protein Synthesis During Neuronal Synaptic Plasticity. Science Advances. (2021)

<https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.abj0790>

Weitere Informationen:

<https://brain.mpg.de/480847/lokale-lieferketten-in-neuronen>