

Neurobiologie: Sushi für Synapsen

Die Nervenverbindungen im menschlichen Gehirn werden ständig umgebaut - die Voraussetzung, um zu lernen. Die dafür notwendigen Botenmoleküle zirkulieren in der Nervenzelle wie Sushi auf einer Art Laufband, bis sie von einer Synapse angefordert werden, wie LMU-Forscher erstmals in lebenden Nervenzellen zeigen.

Das menschliche Gehirn gleicht einer Dauerbaustelle: Die Verbindungen zwischen den Nervenzellen, die Synapsen, werden ständig aus-, um- und wieder abgebaut. Auf dieser synaptischen Plastizität beruht die Fähigkeit des Menschen, zu lernen und Informationen zu speichern. Die Baupläne für die dafür notwendigen Moleküle werden von sogenannten Boten-RNAs (mRNA) zielgerichtet zu den Synapsen transportiert. Doch wie die Zelle sicherstellt, dass der richtige Bauplan an die richtige Adresse geliefert wird, ist bisher nur unzureichend verstanden. Dem Zellbiologen Professor Michael Kiebler vom Biomedizinischen Centrum der LMU ist es mit seinem Team nun erstmals gelungen, den Transport einzelner mRNAs an bestimmte Synapsen in bewegten Bildern festzuhalten und die zugrundeliegenden Mechanismen aufzudecken. Dabei fanden die Wissenschaftler heraus, dass dasselbe Botenmolekül potenziellen Adressaten mehrfach präsentiert wird - die Forscher vergleichen das Prinzip anschaulich mit Running Sushi, bei dem Speisen den Gästen auf einer Art rundlaufendem Fließband angeboten werden.

Um die Synapsen in den weitverzweigten Fortsätzen einer Nervenzelle zu erreichen, muss die mRNA aus dem Zellkörper dorthin transportiert werden. Wie dies geschieht, untersuchten die Wissenschaftler mithilfe von Zellkulturen aus dem Hippocampus der Ratte, der dem menschlichen Hippocampus als Modell dient. „Wir haben einzelne mRNAs in lebenden Zellen mit einem Farbstoff markiert, sodass wir deren Weg in der Zelle in Echtzeit verfolgen können“, sagt Kiebler. „Auf diese Weise konnten wir zum ersten Mal beobachten, ob das Botenmolekül an eine bestimmte Synapse transportiert wird und ob es dabei Unterschiede zwischen verschiedenen mRNAs gibt. In einem Fall haben wir sogar direkt beobachtet, wie eine mRNA in die Dornenfortsätze eines Dendriten, die der empfangenden Seite einer Synapse entsprechen, gelangt ist.“ Dabei entdeckten die Wissenschaftler, dass dieselbe mRNA immer wieder vom Zellkörper in die Fortsätze und zurück zirkuliert - wie Sushi auf dem Laufband wird sie verschiedenen Synapsen präsentiert, bis sie von einer Synapse benötigt wird.

Dabei dienen bestimmte Erkennungssequenzen im nicht-codierenden Teil der mRNA nach dem Stopcodon als „Briefmarke“ für den Transport und sorgen dafür, dass die mRNA an die richtigen Stellen der Zelle gelangt. „Wir haben gezeigt, dass mit dieser Art Briefmarke der Transport vom Zellkörper in die Fortsätze effektiver ist, zudem gelangt die mRNA physikalisch näher an die Synapse als ohne“, sagt Kiebler. Eine weitere Komponente des zellulären Sortiermechanismus für mRNAs sind Bindeproteine wie das Säugerprotein Staußen2, die beim Transport wichtige Steuerungsfunktionen übernehmen. Frühere Ergebnisse legen zudem nahe, dass das Bindeprotein Staußen2 mehrere unterschiedliche mRNAs bindet - es können also mehrere Botenmoleküle gleichzeitig über denselben Mechanismus sortiert werden. Zudem bestätigte die Studie frühere Ergebnisse, wonach die Aufnahme von mRNA sowohl von Bindeproteinen wie Staußen2 als auch von der Aktivität der Synapse abhängt. Die Ergebnisse dieser Studien beschreiben neue Mechanismen, die das Verständnis über den Umbau aktiver Synapsen in zukünftigen Studien beeinflussen werden.

Originalpublikation:

Live cell imaging reveals 3'-UTR dependent mRNA sorting to synapses

Karl E. Bauer, Inmaculada Segura, Imre Gaspar, Volker Scheuss, Christin Illig, Georg Ammer, Saskia Hutten, Eugénia Basyuk, Sandra M. Fernández-Moya, Janina Ehses, Edouard Bertrand & Michael A. Kiebler

Nature Communications 2019

<https://www.nature.com/articles/s41467-019-11123-x>