

Online-Tool

mRNA ist der Schlüssel für die Beschreibung der Proteindynamik in Neuronen

NATALIYA KRAYNYUKOVA, ANNE-SOPHIE HAFNER, TATJANA TCHUMATCHENKO
MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR HirNFORSCHUNG, FRANKFURT A. M.

DOI: 10.1007/s12268-020-1314-5
© Die Autorinnen 2020

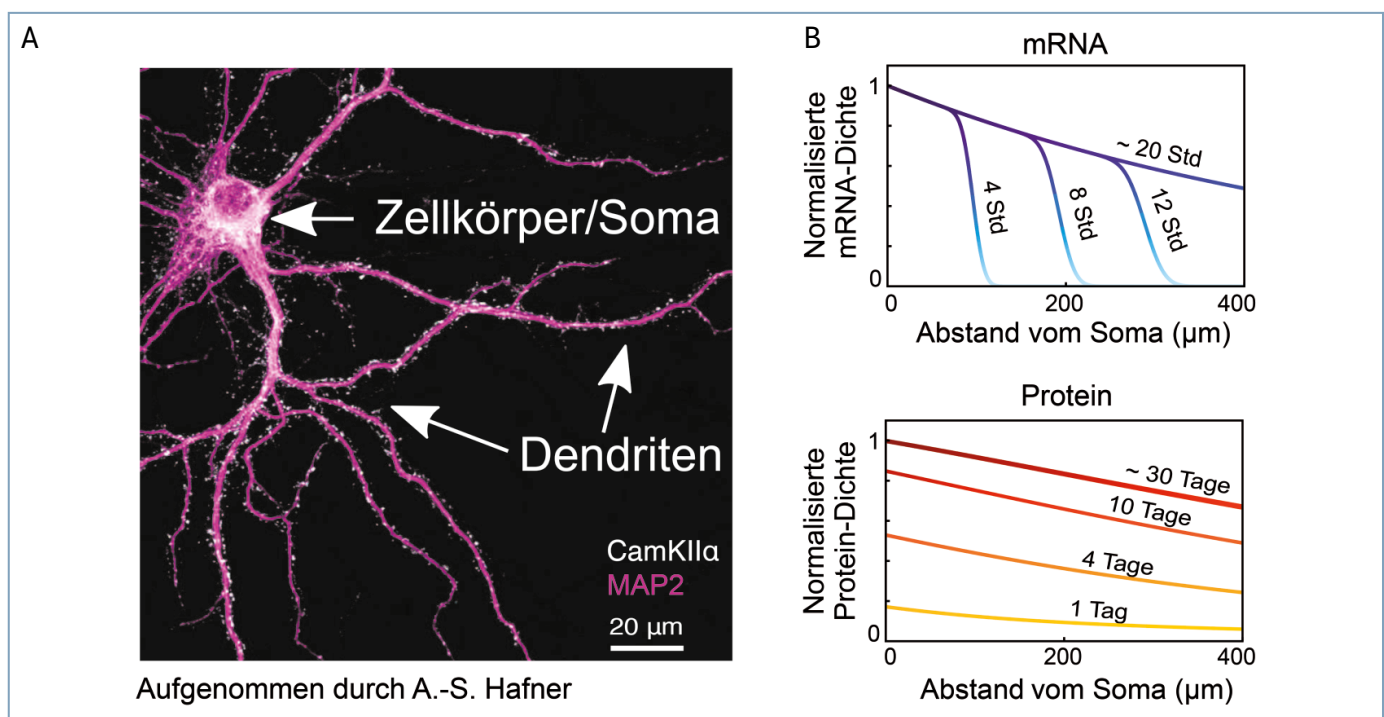
■ Tausende Proteinarten werden im Sekundentakt in den Zellen unseres Körpers hergestellt. Dabei hat jedes Protein seine eigene spezielle Funktion im Leben einer Zelle. Proteine nehmen an chemischen Reaktionen teil, sind für den Transport anderer Moleküle verantwortlich und helfen bei der Kommunikation der Zelle mit der Außenwelt. Dies ist besonders wichtig für Neuronen, die Zellen, die in unserem Gehirn Informationen übertragen und speichern. Neuronen kommunizieren über Synapsen, die eine Kontaktstelle zwischen zwei Neuronen bilden. Experimente deuten darauf hin, dass die Neuronen Informationen speichern, indem sie die Proteinzusammensetzung der individuellen

Synapse verändern. Damit ein Neuron oder eine Synapse funktionsfähig bleiben kann, muss eine ausreichende Menge von bestimmten Proteinen zum richtigen Zeitpunkt an der richtigen Stelle im Neuron vorhanden sein.

Dies ist eine große Herausforderung für die Neuronen, weil ihre Nervenfortsätze, die Dendriten, mehrere Hundert Mikrometer lang sein können und die Proteine deshalb große Distanzen zurücklegen müssen. Welche Transportmöglichkeiten gibt es für Proteine innerhalb eines Neurons? Alle Proteine können frei diffundieren, und einige können zusätzlich in speziellen molekularen Komplexen entlang der dendritischen Mikrotubuli aktiv befördert werden. Die Lebenszeit der Proteine in den Dendriten ist auf wenige Tage begrenzt, deshalb kann nur ein Bruch-

teil der neu synthetisierten Proteine eine 100 Mikrometer weit entfernte Synapse erreichen.

Es wurde lange vermutet, dass die Proteintranslation ausschließlich im Zellkörper (Soma) stattfindet. Im Jahr 1996 hat jedoch die Gruppe von Erin M. Schuman, Caltech, gezeigt [1], dass die Produktion der Proteine, die für synaptische Plastizität verantwortlich sind, direkt in den Dendriten stattfindet. Während die Experimente der letzten Jahre weitere wichtige Eigenschaften der dendritischen Proteinsynthese aufdeckten und beschrieben [2–5], fehlte die theoretische Beschreibung, um die Beobachtungen in ein gemeinsames theoretisches Modell einzubetten. Gleichzeitig haben die theoretischen Arbeiten gezeigt, dass die klassischen mathe-



▲ **Abb. 1:** **A**, Neuron aus dem Hippocampus einer Ratte. Proteine müssen in Dendriten verteilt werden, um die Funktion der Synapsen zu erhalten. CaMKII α : Calcium/Calmodulin-abhängige Proteinkinase II α ; MAP2: Mikrotubuli-assoziiertes Protein 2. **B**, Unser Modell erklärt, wie die Verteilung der mRNA-Moleküle (oben) die Proteindynamik in Dendriten beeinflusst (unten).

matischen Modelle, die eine zentrale somatische Proteinquelle annehmen, die schnellen lokalen Änderungen der Proteinkonzentration nicht abbilden können [6].

In der letzten *Neuron*-Ausgabe [7] haben wir ein Modell vorgestellt, das in der Lage ist, das räumliche Profil der mRNAs und der entsprechenden Proteine auf kurzen und langen Zeitskalen zu erfassen. Diese Arbeit ist das Ergebnis eines kollaborativen Projekts der beiden Gruppen Schuman und Tchumatchenko am Max-Planck-Institut für Hirnforschung. Unser Modell berücksichtigt Prozesse, die an der intrazellulären Versorgung beteiligt sind, wie der passive und aktive Transport, die Produktion und den Abbau von Molekülen. Die Analyse unseres Modells zeigt, wie entscheidend der aktive mRNA-Transport für die Proteinverteilung ist. Um die Ergebnisse unseres Modells zu validieren, verwenden wir die Daten aus den Experimenten mit mRNAs und Proteinen der Calcium/Calmodulin-abhängigen Proteinkinase II α (CaMKII α). Das Modell soll dabei auch helfen, mit den ständig wachsenden experi-

mentellen Daten für die Visualisierung von dendritischen mRNAs und Proteinen mitzuhalten. Wir bieten eine Online-Webanwendung für unsere Leser, um die Dynamik anderer mRNA und Proteine zu erforschen (<http://www.tchumatchenko.de/Visualisation.html>). ■

Literatur

- [1] Kang H, Schuman EM (1996) A requirement for local protein synthesis in neurotrophin-induced hippocampal synaptic plasticity. *Science* 273:402–406
- [2] Cajigas J, Tushev G, Will TJ et al. (2012) The local transcriptome in the synaptic neuropil revealed by deep sequencing and high-resolution imaging. *Neuron* 74:453–466
- [3] Cohen LD, Zuchman R, Sorokina O et al. (2013) Metabolic turnover of synaptic proteins: kinetics, interdependencies and implications for synaptic maintenance. *PLoS One* 8:e63191
- [4] Kelleher RJ 3rd, Govindarajan A, Tonegawa S (2004) Translational regulatory mechanisms in persistent forms of synaptic plasticity. *Neuron* 44:59–73
- [5] Rangaraju V, Dieck S, Schuman EM (2017) Local translation in neuronal compartments: how local is local? *EMBO Rep* 18:693–711
- [6] Williams AH, Donnell CO, Sejnowski TJ et al. (2016) Dendritic trafficking faces physiologically critical speed-precision tradeoffs. *Elife* 5:e20556
- [7] Fonkeu Y, Kravnyukova N, Hafner AS et al. (2019) How mRNA localization and protein synthesis sites influence dendritic protein distribution and dynamics. *Neuron* 103:1109–1122

Funding: Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Open Access: Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.



Nataliya Kravnyukova, Anne-Sophie Hafner und Tatjana Tchumatchenko (v. l. n. r.)

Korrespondenzadresse:

Dr. Tatjana Tchumatchenko
Max-Planck-Institut für Hirnforschung
Max-von-Laue-Straße 4
D-60438 Frankfurt a. M.
tatjana.tchumatchenko@brain.mpg.de
www.brain.mpg.de/research/theory-of-neural-dynamics-group.html