

Organellenstruktur und Neurodegeneration

Atlastine – wie defekte Netzwerke Neuropathien verursachen

LAURA BEHRENDT¹, CHRISTOPH KAETHER¹

¹LEIBNIZ-INSTITUT FÜR ALTERNRSFORSCHUNG – FRITZ-LIPMANN-INSTITUT, JENA

The Atlastins (ATLs) mesh the tubular net that constitutes the peripheral parts of the endoplasmic reticulum (ER), the largest membranous organelle of the cell. ATLs form three way junctions, the knots of the ER network. Humans possess three ATLs, ATL1–3. Mutations in ATL1 and ATL3 can cause axonopathies in sensory or motor neurons, leading to hereditary spastic paraplegia or hereditary sensory and autonomic neuropathy. Here we discuss the knowns and unknowns of ATL function in health and disease.

DOI: 10.1007/s12268-020-1428-9
© Die Autoren 2020

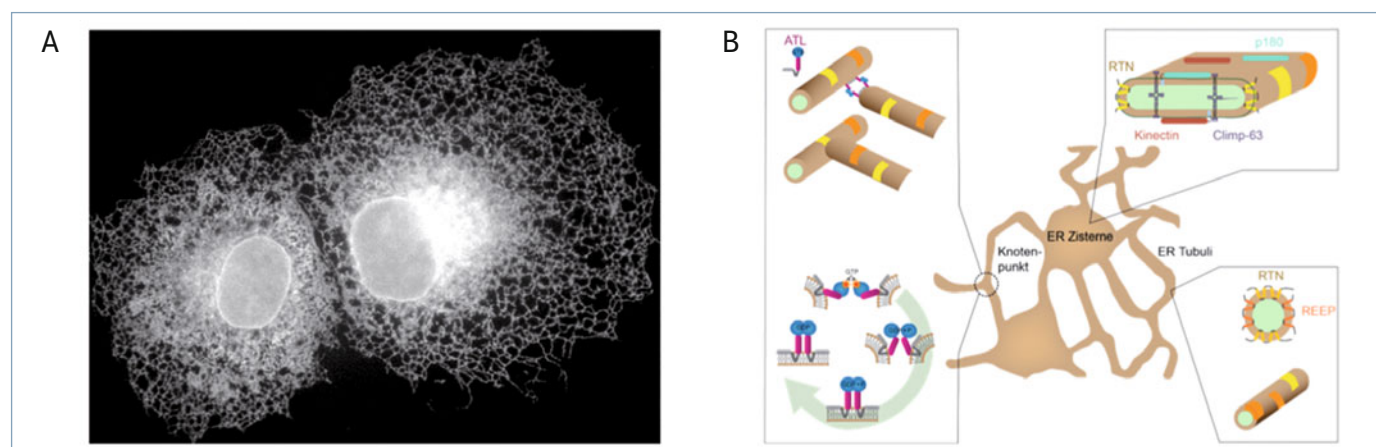
■ Das endoplasmatische Retikulum (ER) ist das größte intrazelluläre Membranorganell. Es besteht aus verschiedenen, morphologisch und funktionell unterschiedlichen Bereichen, die sich über die gesamte Zelle erstrecken. Das ER ist an vielen wichtigen zellulären Funktionen beteiligt, wie beispielsweise Proteinsynthese, -modifikation und -transport, Lipid- und Sterolsynthese und der Speicherung von Calcium.

Strukturell unterteilt sich das ER in die Kernmembran und das periphere ER, wobei

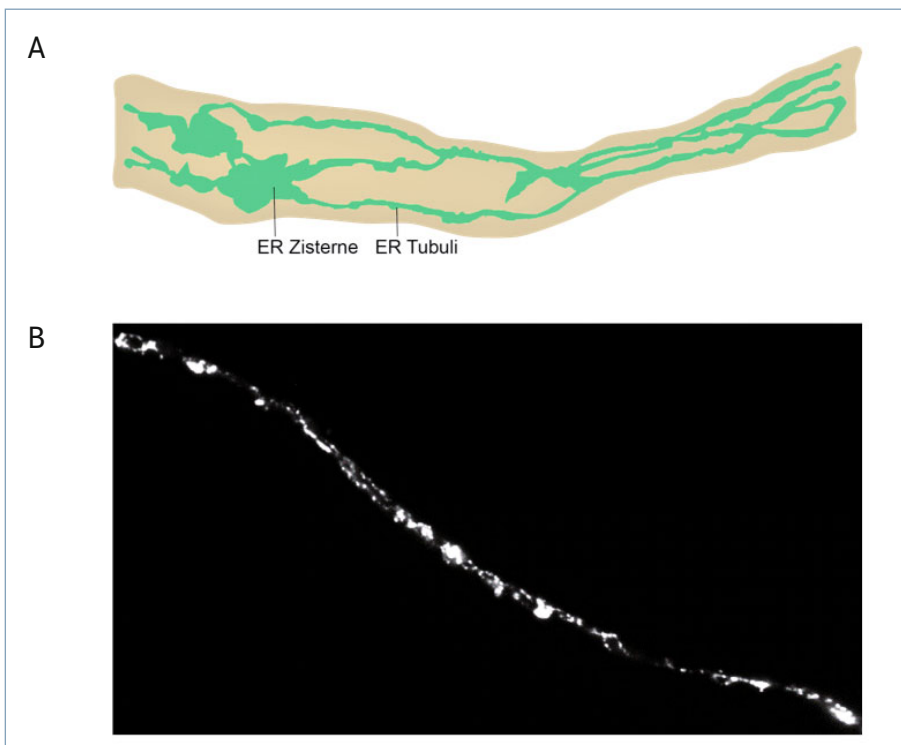
beide eine Einheit bilden. Ausgehend von der Kernmembran verteilt sich das periphere ER im gesamten Cytosol und bildet ein dynamisches Netzwerk, bestehend aus Röhren mit sehr kleinem Durchmesser (Tubuli) und flachen Zisternen (**Abb. 1A**). Seine charakteristische Form erhält das ER durch verschiedene membranständige Proteine. Zisternen bestehen aus zwei flachen Membranen, die einen schmalen Hohlraum (Lumen) umschließen [1]. Der Abstand beider Membranen wird durch Climp63-Dimere reguliert, welche das Lumen durchspannen [1]. Zwei weitere Proteine, p180 und Kinectin,

besitzen cytoplasmatische *coiled-coil*-Domänen, welche die Membran abflachen (**Abb. 1B**, [1]). Im Gegensatz dazu weist der Rand der Zisternen eine starke Krümmung auf. Diese ist vergleichbar mit der Krümmung der Tubuli und wird von den gleichen Proteinen reguliert. Das sind u.a. Reticulone und *receptor expression-enhancing*-Proteine (REEP) [1]. Beide Proteinfamilien besitzen keilförmige Transmembrandomänen (*reticulon homology domains*), die im äußeren Teil der Lipiddoppelschicht mehr Platz einnehmen und somit die Membran krümmen [1]. Zudem können Reticulone und REEP bogenförmige Oligomere bilden, die zusätzlich zur Krümmung der Membran beitragen (**Abb. 1B**).

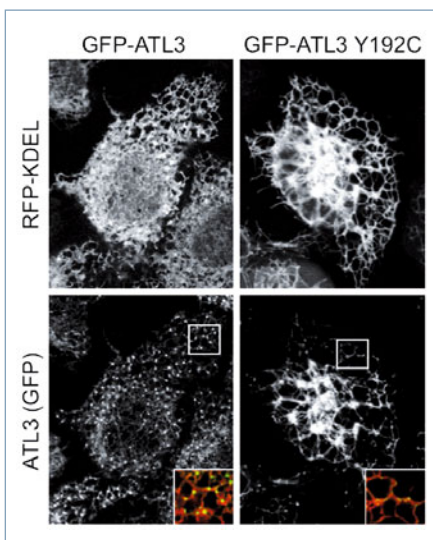
Atlastine (ATL) verknüpfen die ER-Tubuli zu einem Netzwerk. Diese membrangebundenen GTPasen katalysieren die Fusion von ER-Tubuli und formen somit Knotenpunkte (*three-way-junctions*) [2, 3]. ATL in sich gegenüberliegenden Membranen dimerisieren und eine durch die GTP-Hydrolyse ausgelöste Konformationsänderung führt zu einer Annäherung und schließlich zu einer Fusion der Membranen (**Abb. 1B**). Säugetiere besitzen drei ATL, die innerhalb des ER unterschiedlich lokalisieren. ATL2 und ATL3 sind an den



▲ **Abb. 1:** Struktur und Aufbau des endoplasmatischen Retikulums (ER). **A**, Morphologie des ER in Cos7-Zellen. **B**, Strukturproteine des ER. Climp-63, Kinectin und p180 regulieren die Morphologie von ER-Zisternen (rechts oben). Reticulone (RTN) und Reeps besitzen keilförmige Transmembrandomänen und bestimmen die Struktur der ER-Tubuli und der Zisternenränder (rechts). Atlastine (ATL) verknüpfen durch Dimerisierung und GTP-Hydrolyse ER-Tubuli zu einem Netzwerk (links).



▲ **Abb. 2:** Morphologie des axonalen endoplasmatischen Retikulums (ER). **A**, schematische Darstellung des axonalen ER, hauptsächlich bestehend aus dünnen Tubuli mit vereinzelt Zisternen. **B**, Mithilfe eines ER-Markerproteins und Expansionsmikroskopie (bei der durch Polymerisierung eines Hydrogels eine physikalische Vergrößerung der Probe erreicht wird) dargestellte ER-Tubuli und -Zisternen in fünf Tage alten kortikalen Mauseuroneuronen.



▲ **Abb. 3:** Expression von ATL3 Y192C induziert Veränderungen der ER-Morphologie. HeLa Zellen wurden mit pplss-mRFP-KDEL (RFP-KDEL) als ER-Marker und GFP-ATL3 oder GFP-ATL3 Y192C transfiziert und mikroskopiert. Unten: vergrößerte Abbildung der eingerahmten Regionen. Rot: ER-Marker. Grün: GFP-ATL3 bzw. GFP-ATL3 Y192C. GFP-ATL3 Y192C lokalisiert nicht mehr an Knotenpunkten und führt zu einer Zerstörung des ER-Netzwerks.

Knotenpunkten konzentriert, während ATL1 im gesamten ER verteilt ist [4, 5]. Die verschiedenen ATL weisen zudem ein gewebespezifisches Expressionsmuster auf. ATL1 ist überwiegend im Zentralnervensystem zu finden, während ATL2 und ATL3 ubiquitär exprimiert sind [6]. Dennoch gibt es einige Gewebe und Zelltypen, die alle drei ATL exprimieren. Zusammen mit den Unterschieden in ihrer Lokalisierung wirft dies Fragen zur Redundanz ihrer Funktion auf. Die einzige Funktion von ATL schien bisher die Membranfusion an Knotenpunkten zu sein. Jedoch häufen sich Berichte über zusätzliche spezifische Funktionen, beispielsweise wurde ATL3 als einer der Rezeptoren für die Autophagie des ER (ER-Phagie) identifiziert [7].

Die Morphologie und Kontinuität des ER ist vor allem in Neuronen von großer Bedeutung. Axone von Motorneuronen oder sensorischen Neuronen des Menschen können bis zu einem Meter lang werden. Das axonale ER erstreckt sich über dessen gesamte Länge und ist für die axonale Homöostase unabkömmlich. Es besteht primär aus Tubuli und enthält nur vereinzelt Zisternen und wenige Knotenpunkte (**Abb. 2**). Zudem sind die Tubuli des axonalen ER dünner als ER-

Tubuli in anderen Zellen [8]. Der Grund dafür ist nicht bekannt. Prinzipiell erfüllt das axonale ER die gleichen Funktionen wie das ER in nicht-neuronalen Zellen, jedoch müssen diese an die Dimensionen des Axons angepasst werden.

Ist das axonale ER nicht richtig geformt und kann seine Aufgaben nicht erfüllen, hat das verheerende Folgen für Neuronen. Das zeigen beispielsweise erbliche Neuropathien. Diese Erkrankungen führen zu einem progressiven Verlust der peripheren Nervenfunktion. Abhängig davon, welche Nervenfasern vorrangig betroffen sind, wird unter anderem unterschieden zwischen erblicher spastischer Paraplegie (HSP), bei der Motorneuronen betroffen sind, oder erblicher sensorisch-autonomer Neuropathie (HSAN), bei der sensorische und autonome Neuronen degenerieren [9]. Bisher wurden mehr als 100 ursächliche Gene für erbliche Neuropathien identifiziert. Darunter befinden sich auffällig häufig Gene, deren Produkte eine direkte Verbindung zur ER-Morphologie haben. Dazu zählen *ARL6IP1*, *FAM134B*, *REEP1*, *RTN2*, *SPAST*, *ATL1* und *ATL3* [9]. Aus diesem Grund gilt die Fehlformung des ER als einer der gemeinsamen Pathomechanismen erblicher Neuropathien. Die aus der Fehlformung resultierenden Funktionsdefekte des ER und deren Bedeutung für Neuronen sind bisher nicht vollständig verstanden und Gegenstand aktueller Forschung.

ATL1 ist in rund zehn Prozent der autosomal-dominanten HSP-Fällen mutiert. Seltener können *ATL1*-Mutationen auch zu HSAN führen [9]. Zwei heterozygote *ATL3*-Mutationen, Y192C und P338R, wurden als Ursache für HSAN identifiziert [4, 10]. Beide Mutationen führen zu einer eingeschränkten Fusionskapazität des ATL3 und verursachen dadurch ER-Morphologiedefekte (**Abb. 3**, [11]).

Wir konnten zeigen, dass sich durch ATL3 Y192C hervorgerufene Strukturdefekte des ER negativ auf ER-abhängige zelluläre Prozesse auswirken [12]. So hat das fehlgeformte ER weniger ER *exit sites*. Das sind definierte ER-Domänen, an denen Transportvesikel abknospen. Dadurch verlangsamt sich der Export von Proteinen aus dem ER zum Golgi-Apparat. Das wiederum beeinflusst die Morphologie des Golgi-Apparats. Normalerweise besteht dieser aus flachen Zisternen, die zu einem Stapel angeordnet sind. Die Expression von ATL3 Y192C führt jedoch dazu, dass diese Zisternen fragmentieren. Die Fragmentierung des Golgi-Apparats wird häufig bei neurodegenerativen

Krankheiten beobachtet, jedoch ist unklar, ob es sich dabei um eine Ursache oder eine Konsequenz der Krankheiten handelt. Die Expression von ATL3 Y192C beeinflusst außerdem die zelluläre Autophagie. Werden ATL3 Y192C exprimierenden Zellen Nährstoffe entzogen, so bilden sie weniger Autophagosomen als Kontrollzellen. In murinen Neuronen führt die Expression von ATL3 Y192C zu einem verlangsamten Wachstum des Axons. Interessanterweise kann man ATL3 Y192C in Neuronen lediglich in proximalen Abschnitten des axonalen ER detektieren, während ATL3 auch im distalen axonalen ER lokalisiert. Dieser Lokalisationsdefekt könnte erklären, warum vorrangig Neuronen mit besonders langen Axonen von der Krankheit betroffen sind.

Abschließend bleibt zu sagen, dass ATL3 Y192C verschiedene zelluläre Defekte verursacht. Derzeit ist jedoch unbekannt, welcher Defekt der Grund für die Degeneration des Axons ist oder ob mehrere der zellulären Defekte zur Axonopathie führen. Unklar ist außerdem, ob ATL3 neben der Generierung von Knotenpunkten und als ER-Phagie-Rezeptor weitere Funktionen hat und z. B. direkt in ER-abhängige Prozesse involviert ist, wie den ER-Golgi-Transport. Auch der Mechanismus der Fehlsortierung von ATL3 Y192C in Neuronen und dessen Konsequenzen sind noch nicht gut verstanden. Eine weitere offene Frage ist, ob Axonopathie-auslösende Mutationen in anderen ER-Morphogenen – wie ARL6IP1, FAM134B, REEP1, RTN2, SPAST – zu den gleichen zellulären Defekten führen. Eine systematische Analyse wird die Identifikation Axonopathie-relevanter Prozesse ermöglichen und ist der erste Schritt auf dem Weg zur Behandlung der Erkrankung. ■

Literatur

- [1] Lin S, Sun S, Hu J (2012) Molecular basis for sculpting the endoplasmic reticulum membrane. *Int J Biochem Cell Biol* 44:1436–1443
- [2] Hu J, Shibata Y, Zhu PP et al. (2009) A class of dynamine-like GTPases involved in the generation of the tubular ER network. *Cell* 138:549–561
- [3] Orso G, Pendin D, Liu S et al. (2009) Homotypic fusion of ER membranes requires the dynamine-like GTPase atlastin. *Nature* 460:978–983
- [4] Kornak U, Mademan I, Schinke M et al. (2014) Sensory neuropathy with bone destruction due to a mutation in the membrane-shaping atlastin GTPase 3. *Brain* 137:683–692
- [5] Wang S, Tukachinsky H, Romano FB et al. (2016) Cooperation of the ER-shaping proteins atlastin, lunapark, and reticulons to generate a tubular membrane network. *Elife* 5:e18605
- [6] Rismanchi N, Soderblom C, Stadler J et al. (2008) Atlastin GTPases are required for Golgi apparatus and ER morphogenesis. *Hum Mol Genet* 17:1591–1604
- [7] Chen Q, Xiao Y, Chai P et al. (2019) ATL3 Is a tubular ER-phagy receptor for GABARAP-mediated selective autophagy. *Curr Biol* 29:846–855

- [8] Terasaki M. (2018) Axonal endoplasmic reticulum is very narrow. *J Cell Sci* 131:jcs210450
- [9] Hübner CA, Kurth I (2014) Membrane-shaping disorders: a common pathway in axon degeneration. *Brain* 137:3109–3121
- [10] Fischer D, Schabhöttl M, Wieland T et al. (2014) A novel missense mutation confirms ATL3 as a gene for hereditary sensory neuropathy type 1. *Brain* 137:e286
- [11] Krols M, Detry S, Asselbergh B et al. (2018) Sensory neuropathy-causing mutations in ATL3 cause aberrant ER membrane tethering. *Cell Rep* 23:2026–2038
- [12] Behrendt L, Kurth I, Kaether C (2019) A disease causing ATLASTIN 3 mutation affects multiple endoplasmic reticulum-related pathways. *Cell Mol Life Sci* 76:1433–1445

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>.

Korrespondenzadresse:

Dr. Christoph Kaether
Leibniz-Institut für Alternsforschung –
Fritz-Lipmann-Institut
Beutenbergstraße 11
D-07745 Jena
christoph.kaether@leibniz-fli.de

AUTOREN



Laura Behrendt
2012–2017 Biochemiestudium an der Universität Jena. Seit 2017 Promotion am Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut, Jena.



Christoph Kaether
1988–1994 Biologiestudium an der Universität Heidelberg. 1994–1998 Promotion am Institut für Neurobiologie der Universität Heidelberg. 1998–2000 Postdoc am EMBL Heidelberg. 2000–2005 Wissenschaftlicher Assistent am Lehrstuhl für Stoffwechselbiochemie der LMU München. Habilitation in Biochemie und Molekularbiologie an der LMU. Seit 2005 Gruppenleiter am Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut, Jena.

Hier steht eine Anzeige.

 Springer