



Mit hochaufgelöster 3D-live-Mikroskopie konnten Biochemiker des Uniklinikums Jena einen für den Bau des Gerüsts von Nervenzellen wichtigen Signalweg aufklären. Wesentlich zu den neuen Erkenntnissen beigetragen haben die beiden Doktorandinnen Maryam Izadi (vorn) und Wenya Hou. Foto: Michael Szabo/UKJ

Gerüstbau in Nervenzellen

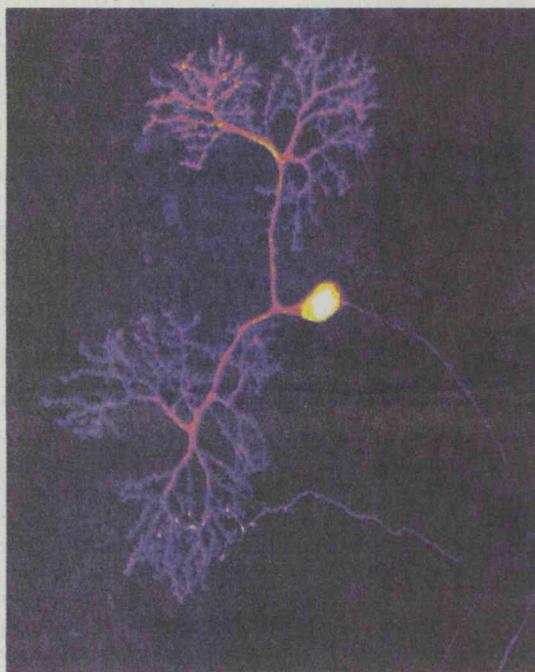
Biochemikern des Uniklinikums Jena ist es gelungen, einen für die Ausbildung des Cytoskeletts von Nervenzellen wesentlichen Signalweg aufzuklären. Damit werden auch Regenerationsprozesse von neuronalen Netzwerken verständlicher.

Von Uta von der Gönna

Jena. Vorsichtig tastend wächst eine Verzweigung aus der Nervenzelle, gleich darauf verschwindet sie wieder. Nur Minuten später bildet sich an genau der gleichen Stelle ein neuer Auswuchs, kurzlebig wie der erste. Ein drittes Mal beginnt ein Punkt der Nervenzelle heller zu leuchten, und jetzt wird der neue Zweig eines Nervenzellausläufers länger und länger, bis er schließlich einen Nachbarzweig erreicht. Der mikroskopische Zeitrafferfilm ermöglicht einen Blick in die Kinderstube der Nervenzellen.

Diesen Weg, Nervenzellen beim Wachsen zuzuschauen, haben die Doktorandinnen Wenya Hou, Maryam Izadi und Sabine Nemitz gefunden. Die jungen Frauen sind als Biochemikerinnen am Universitätsklinikum Jena tätig. Unter anderem mittels hochaufgelöster 3D-live-Mikroskopie konnten sie zeigen, wie die dynamische Bildung von Aktinfilamenten zeitlich und räumlich gesteuert wird. Ihre jetzt im Fachjournal PLoS Biology veröffentlichten Forschungsergebnisse tragen zum Verständnis von Entwicklungs- und Regenerationsprozessen von neuronalen Netzwerken bei.

Die verästelten Formen ver-



Nervenzelle im Mäusegehirn: Ein dynamisches Zellgerüst formt und stabilisiert die vielen feinen Verästelungen, die die Erregungsleitung von Zelle zu Zelle ermöglichen. Foto: Institut für Biochemie I/UKJ

schiedener Nervenzellen sind für die Bildung neuronaler Netzwerke, den Transport von Signalen und die korrekte Signalverarbeitung im Gehirn unabdingbar. Stabilisiert wird diese Zellform von einem inneren Fasergerüst, das aus Zusammenlagerungen vieler Kopien des vergleichsweise kleinen Proteins Aktin besteht und das die Zelle je nach Bedarf auf-, aus- und auch wieder abbauen kann.

Die Bildung dieser Aktinfasern erforschen die Biochemiker Britta Qualmann und Mi-

chael Kessels am Universitätsklinikum Jena. „Mit dem Protein Cobl konnten wir vor einigen Jahren einen wichtigen Akteur in diesem Baugeschehen identifizieren“, so Britta Qualmann. „Woher Cobl aber weiß, wann und wo es loslegen soll, war bislang völlig unklar“, ergänzt Michael Kessels.

Zur Beantwortung dieser Frage konnten jetzt Wenya Hou, Maryam Izadi und Sabine Nemitz wesentliche Erkenntnisse beitragen. Die mehrjährigen Forschungsarbeiten der Doktorandinnen am Institut für Bio-

chemie I wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert. In hoch aufgelösten 3D-live-Mikroskopieexperimenten verfolgten die Nachwuchswissenschaftlerinnen dabei die Bildung von Aktinfasern und klärten deren molekulare Grundlagen auf.

Aktin-Gerüstbau in 3D-live-Mikroskopie

„Ein bis zwei Minuten lang sammelt sich Cobl an deutlich umgrenzten Stellen in sich entwickelnden Neuronen an, und dann treten genau dort schlagartig Aktin-reiche Ausstülpungen auf, die zu dendritischen Verzweigungen führen können“, beschreibt Maryam Izadi die Beobachtungen. Offensichtlich lässt die Anhäufung von Cobl die Aktinergüstfasern lokal stark wachsen, und dieser innere Druck bricht sich dann in einer Verzweigung eines dendritischen Zellausläufers nach außen Bahn.

Durch eine Vielzahl weiterer Experimente konnten die jungen Biochemikerinnen auch die zeitliche und räumliche Steuerung dieser Cobl-Maschinerie im Detail aufklären. Dabei untersuchten sie zum Beispiel, mit welchen Proteinen Cobl während seiner Bautätigkeit reagiert, ob und wie diese Interaktionen schaltbar sind und wer die Steuerung der kritischen Einzelteile der Cobl-Aktinfilament-Bildungsmaschine übernimmt. Sabine Nemitz: „Mit dem Protein Calmodulin haben

wir einen weiteren Bindungspartner von Cobl gefunden – für unser Verständnis der molekularen Steuerung der Cobl-Maschinerie war das der Durchbruch.“ „Calmodulin lagert sich an bestimmte Bereiche von Cobl an und kontrolliert dadurch sowohl dessen Aktivität in Aktinfilamentbildungen, als auch die Zielsteuerung von Cobl zu bestimmten Abschnitten der Plasmamembran von Nervenzellen“, fasst Wenya Hou zusammen. Die Doktorandinnen haben dabei auch gezeigt, dass es ohne Calmodulin gar nicht geht: Wurde das Steuerprotein gehemmt oder Cobl so verändert, dass es sich von Calmodulin nicht mehr steuern ließ, dann konnte sich die Gestalt der Nervenzellen nicht mehr richtig entwickeln.

Die Wissenschaftlerinnen haben auch die Rolle eines weiteren Beteiligten klären können: Kalzium. Eine Vielzahl von Zellfunktionen wird durch Kalziumsignale gesteuert – dass auch die Ausbildung von Aktinfasern dazugehört, war bislang unbekannt.

Mit ihren Ergebnissen können die Jenaer Wissenschaftler zum Verständnis der Veränderungen und Störungen von Nervenzellfunktionen beitragen, die durch solche Signale ausgelöst werden. „Und wir verstehen die Steuerung des Zellskeletts besser“, so Britta Qualmann, „die in der Entwicklung des Gehirns sicherstellt, dass Nervenzellen die für ihre Funktion notwendige, sehr ausgebreitete und verzweigte Gestalt annehmen und sich vernetzen können.“