




Pressemitteilung, 24. September 2018

dr. christiane menzfeld

tel.: +49 89 8578-2824

pr@biochem.mpg.de

www.biochem.mpg.de/news

 @MPI\_Biochem

## Weichenstellung für Axonverzweigungen

**Unser Gehirn ist ein komplexes Netzwerk aus unzähligen verknüpften Nervenzellen. Diese haben lange verzweigte Fortsätze, sogenannte Axone, um die Anzahl der möglichen Interaktionen zu erhöhen. In Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern aus Portugal und Frankreich untersuchten Forscher am Max-Planck-Institut für Biochemie (MPIB) bei München die Prozesse, die zu solch Zellverzweigungen führen. Sie fanden einen neuartigen Mechanismus, der die Verzweigung von Mikrotubuli, einem mechanischen Stabilisierungssystem in den Zellen, und somit der Axone auslöst. Wie die Forscher in *Nature Cell Biology* berichten, spielt die neu entdeckte Mikrotubuli-Dynamik eine Schlüsselrolle bei der neuronalen Entwicklung.**

Von den Zweigen eines Baums bis hin zur Eisenbahnweiche – unsere Umwelt ist voller starrer verzweigter Objekte. Sie sind so allgegenwärtig in unserem Leben, dass wir sie kaum noch wahrnehmen. Die Verzweigungen lassen sich auf verschiedene Weise erzielen. Während bei Weichen spezielle Bauteile zum Einsatz kommen, wachsen Zweige aus Knospen an bereits bestehenden Ästen. Doch nicht alle Verzweigungen biologischer Systeme sind gut untersucht. Wie sich Nervenzellen verzweigen, untersuchten Forscher der MPIB-Arbeitsgruppe „Zellulärer Membrantransport“ unter der Leitung von Naoko Mizuno in einer jetzt veröffentlichten Studie.

### Wie sich ein Axon verzweigt

Um Informationen zu verarbeiten, bilden die Nervenzellen im Gehirn komplexe Netzwerke. Die Verbindungen zu anderen Zellen werden über Zellfortsätze hergestellt. Hierbei unterscheidet man Dendriten, zahlreiche kurze Fortsätze, die eingehende Informationen erfassen, und das Axon, einen einzelnen langen verzweigten Fortsatz, der Informationen an andere Zellen übermittelt.

Die Form des Axons wird durch ein internes System aus Hohlröhrchen, den Mikrotubuli, stabilisiert. Mikrotubuli sind gut erforschte Bestandteile des Zellskeletts. Sie bestimmen die Zellform und sind an verschiedenen Prozessen wie Zellteilung und Stofftransport innerhalb der Zellen beteiligt. Sie kombinieren somit verschiedene Funktionen, ähnlich wie intrazelluläre Eisenbahnstrecken, deren Stahlschienen gleichzeitig die Zellstatik erhalten. Mikrotubuli bestehen aus kleinen





Tubulinbausteinen. Dies sind Proteine, die sich parallel zueinander ausrichten und ein hohles Röhrchen aufbauen. Durch die hohle Struktur besitzen Mikrotubuli eine bemerkenswerte Steifigkeit. Durch Anlagerung der Tubuline an ein Ende können die Mikrotubuli in der Länge wachsen. „Forscher waren bislang nicht in der Lage, den Vorgang der Mikrotubulusverzweigung zu beobachten“, erzählt Nirakar Basnet, Doktorand in Naoko Mizunos Arbeitsgruppe und Erstautor der Studie. „Wir zeigen, dass sich ein Protein namens SSNA1 an den Stellen ansammelt, an denen Axone Verzweigungspunkte bilden. Da die Axonform ja von den Mikrotubuli abhängt, entstand unsere Vermutung, dass SSNA1 mit den Mikrotubuli interagiert“, so Basnet.

## **Verzweigungen? Ja, aber nicht zu viele**

Diese These war für die Forscher Anlass für die weitere Erforschung des Proteins SSNA1. Sie stellten fest, dass SSNA1 ebenfalls Filamente bildet, die jedoch erheblich dünner sind als die Mikrotubuli. Diese Fasern lagern sich an die Oberfläche des wachsenden Mikrotubulus an und wölben sie nach außen. Die Wölbung zwingt die Mikrotubuli sich zu verzweigen. Dass schon während ihrer Entstehung Verzweigungen in die Röhren eingebaut werden, ist ein völlig neues Prinzip der Mikrotubuli-Dynamik.

Das Zusammenspiel mit den Mikrotubuli macht SSNA1 für die neuronale Entwicklung unverzichtbar. Ohne SSNA1 bilden die Mikrotubuli nur lange unverzweigte Röhren. In der Folge verzweigen sich auch die Axone nicht. Dennoch muss die Axonverzweigung genau reguliert werden. Erhöhten die Forscher die experimentell die SSNA1-Konzentration in den Zellen, stieg zwar die Zahl der Mikrotubuli, ihre Länge dagegen nahm ab. „Um den Verzweigungsvorgang auszulösen, muss die lokale SSNA1-Konzentration relativ hoch sein“, erklärt Basnet. „Wir vermuten, dass es sich dabei um einen Sicherheitsmechanismus handelt. Dadurch findet die Verzweigung nur an bestimmten Orten innerhalb der Nervenzelle statt.“

## **Wegweiser für die Axonverzweigung**

Naoko Mizuno, Gruppenleiterin am MPIB, bezeichnet SSNA1 als „Wegweiser“ für die neuen Äste der Mikrotubuli. „Die Proteine bilden Filamente, die dem neu entstehenden Mikrotubulus den Weg vorgeben. SSNA1 sorgt für den Bau einer Art Eisenbahnweiche, die eine Verzweigung der Gleise ermöglicht. Anders als eine Weiche ist das Protein aber nicht Teil der Konstruktion selbst, sondern zeigt den Verzweigungspunkt von außen an.“ Eine Weiche erhöht die Anzahl der möglichen Zielorte des Zuges. In ähnlicher Weise können auch die verzweigten Axone Verknüpfungen mit einer größeren Anzahl anderer Nervenzellen bilden.





Die aktuelle Studie, so erklärt Mizuno, wurde durch die Kombination verschiedener mikroskopischer Verfahren möglich. „Mittels Kryo-Elektronenmikroskopie untersuchten wir beispielsweise die Art und Weise, wie sich SSNA1 an die Mikrotubuli anlagert. Durch den Einsatz von einem am MPIB entwickelten hochauflösenden lichtmikroskopischen Verfahren, DNA-PAINT, konnten wir einzelne Mikrotubuli in den komplexen Netzwerken im Inneren der Zellen beobachten.“ Die Studie profitiert von Synergieeffekten, die sich aus der kombinierten Fachkompetenz institutsinterner Forscher und externer Wissenschaftler ergeben. „Wir zeigen ein neues Konzept in der Mikrotubuli-Biologie. Viele Fragen in Bezug auf die Funktionen des Zytoskeletts im Rahmen anderer Prozesse sind noch immer unbeantwortet“, meint Mizuno und spekuliert, dass der neue Verzweigungsmechanismus auch Auswirkungen auf andere Funktionen als die Axonverzweigung haben könnte. [CW]



## **Bildunterschrift:**

In Neuronen reichert sich das Protein SSNA1 (pink) an den Verzweigungen der Axone an (oben). Die SSNA1-Fasern heften sich an die Mikrotubuli (grün) an und lösen die Verzweigungen des Zellskeletts aus (unten).

© Naoko Mizuno, MPI für Biochemie



## Originalpublikation

N. Basnet, H. Nedožralova, A. Crevenna, S. Bodakuntla, T. Schlichthaerle, M. Taschner, G. Cardone, C. Janke, R. Jungmann, M. Magiera, C. Biertümpfel, N. Mizuno: Microtubule nucleation factor SSNA1 induces direct branched microtubules; its implications in axon branching. *Nature Cell Biology*, September 2018

DOI: 10.1038/s41556-018-0199-8

## Über Naoko Mizuno

Naoko Mizuno studierte Biophysik an der Universität Tokio in Japan und promovierte 2005 am University of Texas Southwestern Medical Center in den USA. Nach ihrer postdoktoralen Arbeit war sie als Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Labor für Strukturbioogie der National Institutes of Health in den USA tätig. Seit 2013 ist Mizuno Gruppenleiterin am MPIB. Sie hat zahlreiche Preise und Forschungsförderungen erhalten, darunter den EMBO Young Investigators Preis und einen Consolidator Grant des Europäischen Forschungsrats (ERC).

## Über das Max-Planck-Institut für Biochemie

Das Max-Planck-Institut für Biochemie (MPIB) in Martinsried bei München zählt zu den führenden internationalen Forschungseinrichtungen auf den Gebieten der Biochemie, Zell- und Strukturbioogie sowie der biomedizinischen Forschung und ist mit rund 35 wissenschaftlichen Abteilungen und Forschungsgruppen und ungefähr 800 Mitarbeitern eines der größten Institute der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. Das MPIB befindet sich auf dem Life-Science-Campus Martinsried in direkter Nachbarschaft zu dem Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Instituten der Ludwig-Maximilians-Universität München und dem Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie (IZB). <http://biochem.mpg.de>

## Kontakt:

Naoko Mizuno, PhD  
Zellulärer Membrantransport  
Max-Planck-Institut für Biochemie  
Am Klopferspitz 18  
82152 Martinsried/München

E-mail: [mizuno@biochem.mpg.de](mailto:mizuno@biochem.mpg.de)  
<http://www.biochem.mpg.de/en/rg/mizuno>

Dr. Christiane Menzfeld  
Öffentlichkeitsarbeit  
Max-Planck-Institut für Biochemie  
Am Klopferspitz 18  
82152 Martinsried/München  
Tel. +49 89 8578-2824  
E-mail: [pr@biochem.mpg.de](mailto:pr@biochem.mpg.de)  
[www.biochem.mpg.de](http://www.biochem.mpg.de)

