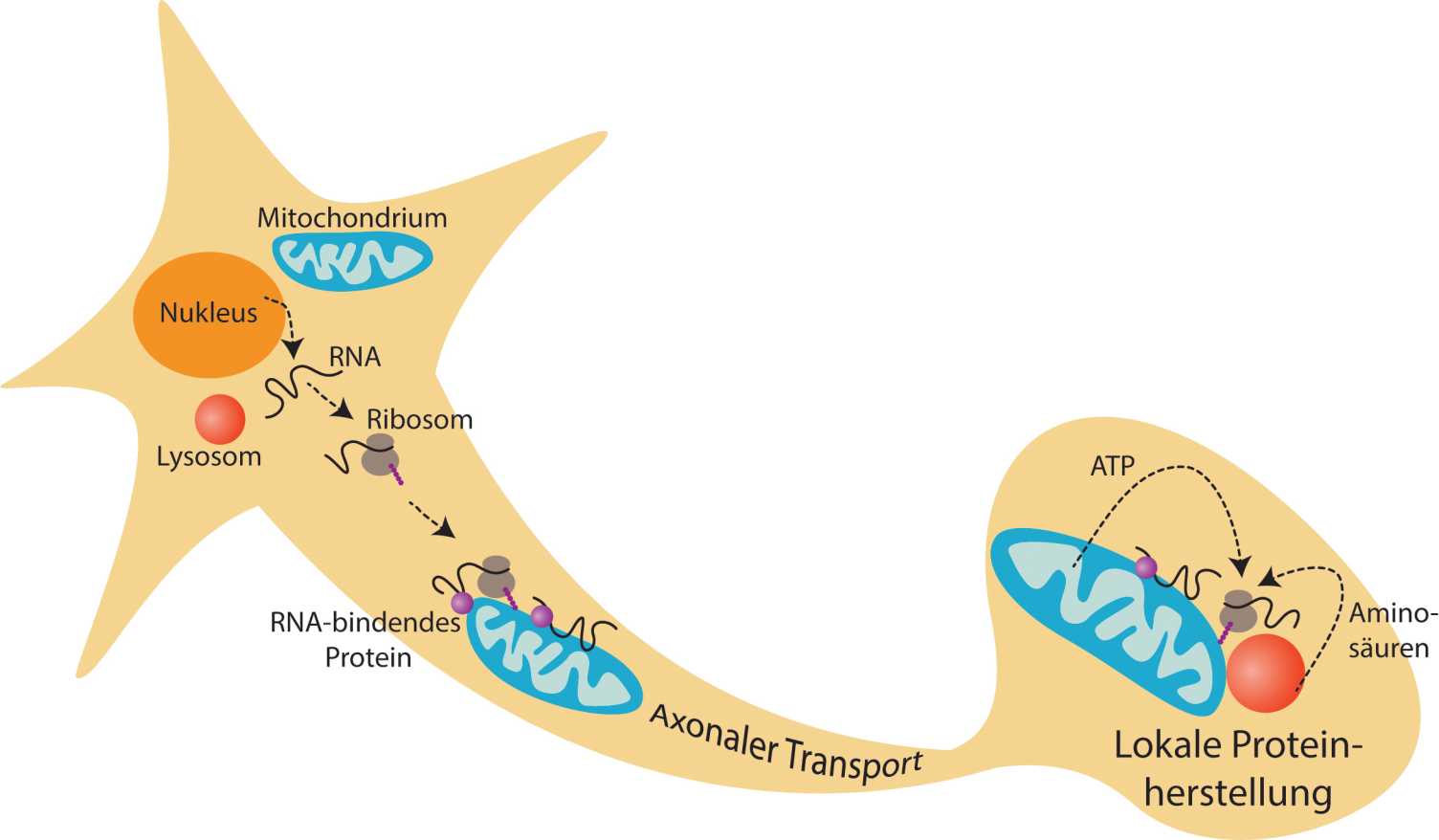
Wie das Recycling von Aminosäuren die Geschwindigkeit und Lokalisation der Proteinherstellung in der Nervenzelle beeinflusst

Nervenzellen können die erstaunliche Länge von bis zu einem Meter im Menschen erreichen. Für die Zelle ist das eine logistische Herausforderung, da sie alle Bereiche adäquat mit Proteinen versorgen muss. Gerade im Axon herrscht jedoch ein Mangel an Ribosomen, den molekularen Maschinen, an denen die Synthese der Proteine aus Aminosäuren stattfindet. Dies geschieht durch die Übersetzung des genetischen Codes mithilfe einer Bauplan-Kopie, der RNA. RNAs werden gezielt ins Axon transportiert um dort lokal hergestellt zu werden. Doch wo finden sie ideale Bedingungen für die Proteinherstellung?

Neueste Erkenntnisse zeigen, dass Organellen einen wichtigen Beitrag zur Proteinherstellung, im Axon leisten. Sogenannte Hotspots zur Proteinherstellung finden sich vorzugsweise an Kontaktstellen zwischen Mitochondrien und Lysosomen.
Mitochondrien, die Kraftwerke der Zelle, tragen auf zweierlei Weise zur lokalen Proteinherstellung im Axon bei. Zum einen stellen sie die Energie für die Verknüpfung von Aminosäuren zu Proteinen zur Verfügung. Zum anderen binden sie auch wichtige RNAs, die dann zusammen mit den Mitochondrien quasi per Anhalter ins Axon transportiert werden. Die Geschwindigkeit bei der Proteinherstellung kann hierbei die Anheftung von RNAs an die Mitochondrien beeinflussen, da das Ribosom zusammen mit der RNA die es gerade bearbeitet bereits zum Mitochondrium wandert. Bestimmte RNA-bindende Proteine oder Krankheits-relevante Mutationen in den RNAs können jedoch die Geschwindigkeit der Ribosomen verlangsamen und so zu einem veränderten Transport von RNAs an das Mitochondrium und ins Axon beitragen. Um dies zu untersuchen, visualisieren wir den Standort der RNA und der Mitochondrien in kultivierten Nervenzellen unter dem Mikroskop und beobachten die Anheftung und den gemeinsamen Transport in der Lebendzell-Mikroskopie.
Die Rolle der Lysosomen, den Recycling-Zentren der Zelle, ist jedoch weniger klar. Eine Idee wäre, dass die Zerlegung von nicht mehr benötigten Proteinen im Lysosom zu einer erhöhten Anzahl an einzelnen Aminosäuren in ihrer Umgebung führen könnte. Diese könnten dann gleich wieder dem Ribosom zur Verfügung gestellt werden, um die Translation zu begünstigen. Ein wichtiger Faktor für die Funktion von Lysosomen ist dabei der niedrige pH Wert in ihrem Inneren, der bei der Aufspaltung von alten Proteinen in Aminosäuren hilft. In vielen neurodegenerativen Erkrankungen ist jedoch die Funktionalität der Lysosomen verringert, entweder durch direkte Mutationen in lysosomalen Proteinen oder durch einen Verlust des pH Wertes. Wir möchten in diesem Projekt die Geschwindigkeit der Translation in Nervenzellen messen, um zu verstehen welchen Einfluss lysosomaler Proteinabbau darauf hat. Dazu verwenden wir etablierte Methoden, die z.B. durch Aufreinigung der Ribosomen und Sequenzierung der darin enthaltenen RNAs die globale Proteinherstellung messen. Zugleich entwickeln wir aber auch ein bildgebendes Verfahren, das uns die Translation innerhalb des Axons und die räumliche Nähe zu Lysosomen und Mitochondrien darstellen kann. Dies kombinieren wir mit krankheitsrelevanten Mutationen in lysosomalen Proteinen oder mit Chemikalien, die den pH Wert der Lysosomen verändern. Dadurch hoffen wir zu verstehen, welchen Einfluss die Lysosomen auf die Proteinherstellung, im Axon haben und wie sich dies während der Entstehung von neurodegenerativen Erkrankungen verändert.


Mitochondrium
Nukleus
RNA
Ribosom
Lysosom
RNA-bindendes
Protein
Axonaler Transport
ATP
Amino-
säuren
Lokale Protein-
herstellung