

Super-resolution microscopy reveals presynaptic localization of the ALS / FTD related protein FUS in hippocampal neurons

M. Schoen, JM. Reichel, M. Demestre, S. Putz, D. Deshpande, C. Proepper, S. Liebau, MJ. Schmeisser, AC. Ludolph, J.

Michaelis und T.M. Boeckers

Frontiers in Cellular Neurosciences



Januar 2016

Anatomie und Zellbiologie

Universität Ulm

Auf welcher Seite stehst du?

von Michael Schön
 editiert von Markus Kipp (LMU München)

Bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) handelt es sich um eine progressive, zum Tode führende Erkrankung, der ein Absterben des 1. bzw. 2. Motoneurons zugrunde liegt. Darüber hinaus besteht in ätiologischer, klinischer und histopathologischer Hinsicht eine enge Assoziation mit der Frontotemporalen Demenz (FTD). Neben überwiegend sporadischen Fällen kann ALS auch durch bekannte Mutationen bedingt sein, u.a. solchen im Protein „Fused in Sarcoma (FUS)“, was zur sogenannten ALS-FUS führt.

Das RNA-Bindungs-Protein (RBP) FUS ist in den Zellkernen fast aller Körperzellen vorhanden und spielt dabei eine Rolle in der Regulation von Splicing, RNA-Metabolismus und Translation. Mutationen, die überwiegend das Signal für den nukleären Import stören, führen zu einer Fehllokalisierung von FUS im Zytoplasma. Umstritten ist ob diese FUS-Fehllokalisierung einen Funktionsverlust des Proteins im Kern bewirkt, oder aber ob ein toxischer Funktionsgewinn im Zytoplasma die Folge ist.

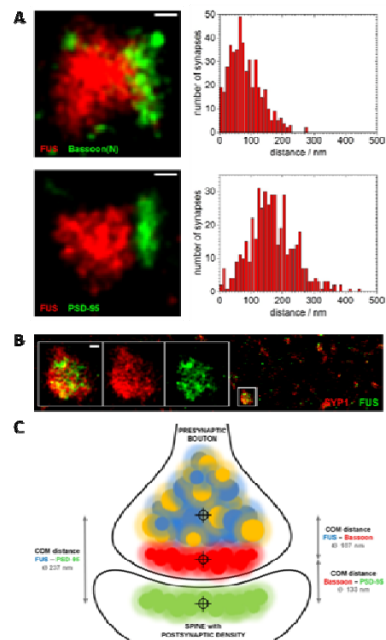
FUS an der Synapse

In Rahmen dieser Studie wurde die synaptische Lokalisation von FUS in verschiedenen Regionen des Zentralnervensystems von Ratten untersucht. Dies ist insofern relevant, als verschiedene RBPs an Synapsen als Regulatoren der lokalen Translation nachgewiesen wurden und eine Störung von axonalen Funktionen in ALS-Patienten bekannt ist. Um die Funktion von FUS im Rahmen der ALS-Entstehung besser verstehen zu können ist es von fundamentaler Bedeutung zu wissen, auf welcher Seite neuronaler Synapsen, also prä- oder postsynaptisch, FUS lokalisiert ist.

Super-Resolution-Mikroskopie zeigt eine Lokalisation von FUS an präsynaptischen Vesikeln

Wir untersuchten die Lokalisation von FUS an Synapsen in hippocampaler Zellkultur mit Hilfe von stochastic optical reconstruction microscopy (STORM). Dabei fanden wir heraus, dass FUS in präsynaptischen Terminalen von überwiegend exzitatorischen Synapsen lokalisiert ist. Dies zeigte sich beim Messen der Abstände der Massenschwerpunkte der Verteilung von FUS und prä- bzw. postsynaptischer Marker (Bassoon resp. PSD-95, siehe Abb., Teil A). Die höchste Übereinstimmung zeigte FUS mit einem Marker für synaptische Vesikel (siehe Abb., Teil B; postuliertes Modell in Teil C).

Diese Studie beschreibt FUS als lokaler Regulator synaptischer Translation. Die enge Assoziation mit Vesikeln eröffnet ein hochinteressantes Feld der Erforschung der Rolle der Präsynapse bei ALS und wirft Fragen auf, ob es eventuell Zusammenhänge mit der beobachteten Ausbreitung pathologischer Proteinaggregate entlang synaptischer Achsen gibt



Modifiziert nach Schoen et al., 2016

Weitere Informationen

Institut für Anatomie und Zellbiologie
 Universität Ulm
 89081 Ulm
 michael.schoen@uni-ulm.de