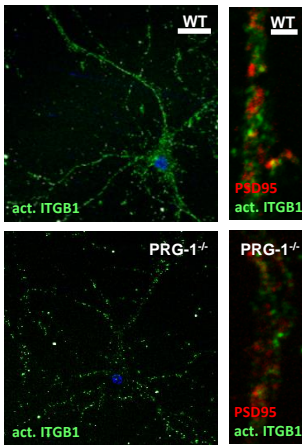


PRG-1 Defizienz führt zu einer verminderten Aktivierung von ITGB1 an synaptischen Kontakten



PRG-1 regulates synaptic plasticity via intracellular PP2A/ β 1-integrin signaling

X Liu[#], J Huai^{##}, H Endle[#], L Schlüter, W Fan, Y Li, S Richers, H Yurugi, K Rajalingam, H Ji, H Cheng, B Rister, G Horta, J Baumgart, H Berger, G Laube, U Schmitt, M J Schmeisser, T M Boeckers, T Deller, A Vlachos, S Tenzer, R Nitsch[#], and J Vogt[#]
Developmental Cell



Juli 2016

Institut für mikroskopische Anatomie und Neurobiologie

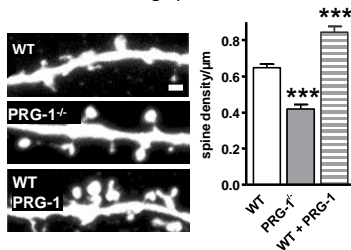
Universitätsmedizin Mainz

PRG-1 regulates synaptic plasticity via intracellular PP2A/ β 1-integrin signaling

von Johannes Vogt (Unimedizin Mainz)
editiert von Markus Kipp (LMU München)

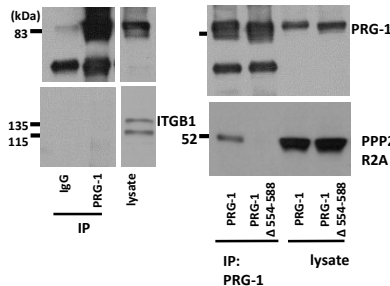
Quantitative Änderungen dendritischer Dornen (Spines), die an kortikalen exzitatorischen Neuronen die überwiegende Mehrheit glutamaterger Kontaktstellen repräsentieren, werden mit Defiziten beim Lernen und bei der Gedächtnisbildung in Verbindung gebracht. Kürzlich konnte gezeigt werden, daß das postsynaptische Plasticity Related Gen 1 (PRG-1) die Signaltransduktion der Lysophosphatidsäure (LPA) an glutamatergen Synapsen über präsynaptische LPA₂-Rezeptoren moduliert (Trimbuch^{*}, Beed^{*}, Vogt^{*} et al., Cell 2009). In einer weiterführenden Arbeit konnte die Arbeitsgruppe um Johannes Vogt zeigen, daß PRG-1 die Dornendichte und die synaptische Plastizität zellautonom, über die Interaktion mit der Protein Phosphatase 2A (PP2A) und letztlich über eine Aktivierung von Integrin β 1 (ITGB1), steuert. Ein Fehlen von PRG-1 führt zu einer verringerten Dornendichte, zu einer verminderten ITGB1-Aktivierung, ändert die Langzeitpotenzierung (LTP) und beeinträchtigt die räumliche Gedächtnisbildung. Der intrazelluläre PRG-1 C-Terminus interagiert LPA-abhängig mit PP2A und moduliert auf dieser Weise dessen Phosphatase-Aktivität an der postsynaptischen Dichte. In Folge wurden die Adhäsionskomponenten Src, Paxillin und Talin in Lipid Rafts rekrutiert und ermöglichten die Aktivierung von ITGB1. In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen führte die Aktivierung von PP2A mit FTY720 zur Wiederherstellung der Dornendichte in kultivierten Neuronen und der LTP in PRG-1-defizienten Tieren. Diese Ergebnisse zeigen, daß synaptische bioaktive Phospholipide wie LPA über PRG-1 eine wichtige Rolle bei der synaptischen Plastizität und der Gedächtnisbildung spielen.

Änderungen der PRG-1 Konzentration führt zu einer Änderung der Dornendichte.

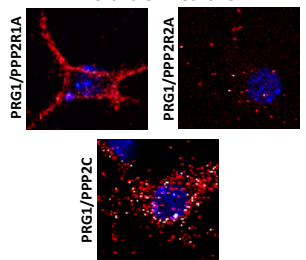


PRG-1 interagiert spezifisch mit PP2A, jedoch nicht mit ITGB1

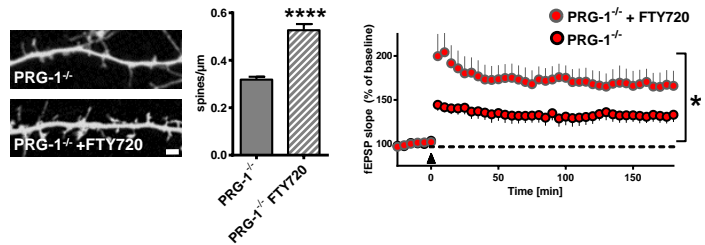
Immunpräzipitation aus stabil PRG-1 exprimierenden HEK293 Zellen



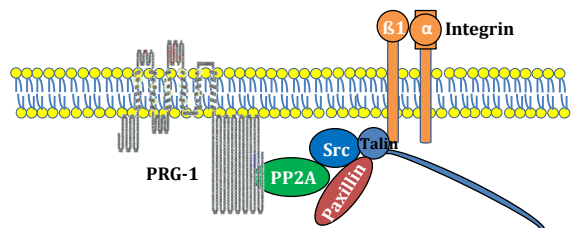
Proximity Ligation Assay von PRG-1 und PP2A-Untereinheiten in kortikalen Neuronen



Beim Vorliegen einer PRG-1 Defizienz führt die PP2A-Aktivierung durch FTY720 zu einer erhöhten Dornendichte und einer erhöhten LTP



Schematische Darstellung der beschriebenen Signaltransduktion am kortikalen Spine



Weitere Informationen

Institut für mikroskopische Anatomie und Neurobiologie
Universitätsmedizin Mainz
johannes.vogt@unimedizin-mainz.de