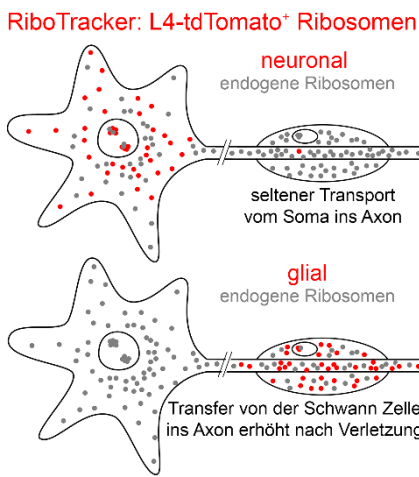


A predominantly glial origin of axonal ribosomes after nerve injury

Kerstin Müller*, Andrea Schnatz*, Miriam Schillner, Simone Woertge, Christina Müller, Ilse von Graevenitz, Ari Waisman, Jan van Minnen, Christina F. Vogelaar

GLIA

Juli 2018



Neurologie

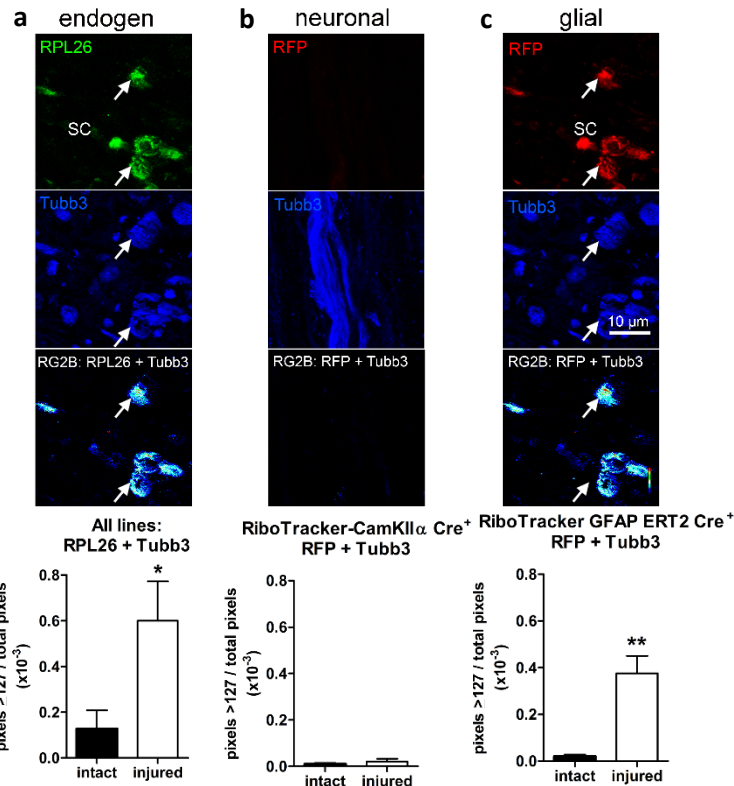
Johannes-Gutenberg Universität Mainz, Unimedizin

A predominantly glial origin of axonal ribosomes after nerve injury

von K. Müller, A. Schnatz, C.F. Vogelaar
 editiert von Markus Kipp (LMU München)

Neuronen sind hochspezialisierte Zellen mit langen Ausläufern (Axonen), die im Rückenmark und in den peripheren Nerven in der Maus mehrere Zentimeter, in Menschen bis zu einem Meter, lang sind. Im Falle einer Verletzung müssen sofort Proteine produziert werden um die Regeneration anzukurbeln. Es wurde bereits nachgewiesen, dass mRNAs, stabilisiert durch RNA-bindende Proteine, zum distalen Abschnitt des Axons transportiert werden. Die dadurch ermöglichte lokale Proteinsynthese spielt u.a. eine Rolle bei der Formierung eines neuen Wachstumskegels, dem ersten Schritt des regenerativen Prozesses. Für diese lokale Proteinsynthese müssen Ribosomen in Axonen vorhanden sein. Obwohl man angenommen hat, dass diese gemeinsam mit den mRNAs aus dem Zellkörper ins Axon transportiert werden, wurde auch behauptet, dass Gliazellen Ribosomen zum Axon transferieren könnten. Da aber die Experimente mit viral transduzierten kultivierten Gliazellen erfolgt waren, hat niemand diesen Transfer für biologisch relevant gehalten.

Wir haben die RiboTracker Mauslinie hergestellt, die das ribosomale Protein L4, gekoppelt mit dem fluoreszenten tdTomato Molekül, unter Cre Rekombination in spezifischen Zelltypen exprimiert. Somit konnten wir mittels Kreuzung mit neuronalen (CamKII α Cre) und glialen (GFAP ERT2) Cre Linien RiboTracker Mäuse generieren die L4-tdTomato spezifisch in Neuronen oder Schwann Zellen des peripheren Nervensystems exprimieren. Wir konnten zeigen, dass Mäuse, die L4-tdTomato in Neuronen der Spinalganglien exprimieren, kaum detektierbare L4-tdTomato Signale in ihren Axonen im Ischiasnerv zeigen, weder in intakten, noch in verletzten Nerven. Gliale RiboTracker Mäuse, die L4-tdTomato hingegen in Schwann Zellen exprimieren, zeigen reichlich axonale L4-tdTomato⁺ Ribosomen, mit deutlich erhöhten Anzahlen in Axonen des verletzten Ischiasnerv. Diese Arbeit beweist endgültig, dass ein Ribosomentransfer von Schwann Zellen ins Axon *in vivo* stattfindet, und dass Gliazellen die Hauptquelle axonaler Ribosomen nach Verletzung darstellen.



Axonale Ribosomen nach einer Verletzung des Ischiasnerv stammen hauptsächlich aus Schwann Zellen

(a) Immunhistochemische Detektion des endogenen ribosomalen Protein L26 (RPL26) zeigt erhöhte axonales Ribosomen-Anzahlen nach Verletzung. (b) Neuronale RiboTracker-Cre Mäuse weisen kaum detektierbare axonale Ribosomen nach. (c) Gliale RiboTracker-Cre Mäuse zeigen L4-tdTomato Signale (verstärkt mittels anti-RFP) in Axonen. Der Anstieg nach Verletzung weist darauf hin, dass die axonale Ribosomen hauptsächlich aus Schwann Zellen (SC) stammen. Der Image J Plugin RG2B (untere Panels) wurde benutzt um axonale Signale, kolokalisierend mit β -III-Tubulin (Tubb3), zu visualisieren und quantifizieren.

Titelabbildung: Schematische Darstellung des seltenen axonalen Transports der Ribosomen in neuronale RiboTracker versus häufigen glialen Transfer der Ribosomen ins Axon in gliale RiboTracker Mäuse.

Weitere Informationen

University Medical Center
 Johannes Gutenberg-University Mainz
 Forschungszentrum Translationale Neurowissenschaften
 Langenbeckstrasse 1, 55128, Mainz
 tineke.vogelaar@unimedizin-mainz.de