- conflict in the medial frontal surface. *Neuroimage* 29(2):446-451
- Lau, H.C., Rogers, R.D., Haggard, P. und Passingham, R.E. (2004): Attention to intention. *Science* 303(5661):1208-1210
- Libet, B., Gleason, C.A., Wright, E.W. und Pearl, D.K. (1983): Time of conscious intention to act in relation to onset of cerebral activity (readiness-potential). The unconscious initiation of a freely voluntary act. *Brain* 106(Pt 3):623-642
- Mason, M.F., Norton, M.I. und Van Horn, J.D. et al. (2007): Wandering minds: The default network and stimulus-independent thought. *Science* 315(5810):393-395
- Mele, A. (2009): Effective intentions: The power of conscious will. Oxford University, Oxford
- Mueller, V.A., Brass, M., Waszak, F. und Prinz, W. (2007): The role of the preSMA and the rostral cingulate zone in internally selected actions. *Neuroimage* 37(4):1354-1361
- Pacherie, E. (2008): The phenomenology of action: A conceptual framework. *Cognition* 107(1):179-217
- Prinz, W. (1997): Perception and action planning. *Eur J Cogn Psychol* 9:129-154

- Eimeren, T. van, Wolbers, T. und Munchau, A. et al. (2006): Implementation of visuospatial cues in response selection. *Neuroimage* 29(1):286-294
- Verbruggen, F. und Logan, G.D. (2008): Response inhibition in the stop-signal paradigm. *Trends Cogn Sci* 12(11):418-424
- Waszak, F., Wascher, E. und Keller, P. et al. (2005): Intention-based and stimulus-based mechanisms in action selection. *Exp Brain Res* 162(3):346-356

Kurzbiografien

Marcel Brass: 1997 Diplom in Psychologie an der Freien Universität Berlin. 1997-2000 Doktorand am Max-Planck-Institut für psychologische Forschung, München. 2000 Promotion an der Maximilians-Universität München. 1999-2006 wissenschaftlicher Mitarbeiter und Heisenbergstipendiat am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig. Seit 2006 Forschungsprofessur an der Universität

Ghent in Belgien. 2007 Habilitation in Psychologie an der Universität Leipzig

Simone Kuehn: 2006 Diplom in Psychologie an der Universität Potsdam. 2006-2009 Promotionsstudentin mit einem Stipendium der DFG am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig und an der Universität Ghent in Belgien. Seit 2009 Postdoc an der Universität Ghent in Belgien und am University College London in England, finanziert durch die Flämische Forschungsgemeinschaft (FWO)

Korrespondenzadresse

Dr. Marcel Brass

Department of Experimental Psychology,
Ghent University
Henri Dunantlaan 2
9000 Ghent, Belgium
Tel.: +32 9264 6401
E-Mail: marcel.brass@ugent.be

ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Andreas Püschel, Institut für Molekulare Zellbiologie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Schlossplatz 5, 48149 Münster

Regulation of Rap2A by the ubiquitin ligase Nedd4-1 controls neurite development

Kawabe, H., Neeb, A., Dimova, K., Young, S.M. Jr., Takeda, M., Katsurabayashi, S., Mitkovski, M., Malakhova, O.A., Zhang, D.E., Umikawa, M., Kariya, K., Goebels, S., Nave, K.A., Rosenmund, C., Jahn, O., Rhee, J. und Brose, N.

Erschienen in *Neuron* 2010 Feb 11;65(3):358-72.

Neurone bilden während ihrer Differenzierung komplexe, für den jeweiligen Zelltyp typische Dendritenbäume aus. Geometrie und Komplexität dieses Dendritenbaums spielen eine entscheidende Rolle für die Verarbeitung neuronaler Signale. Länge und Verzweigungsmuster der Dendriten bestimmen letztendlich auch das Verschaltungsmuster und die Zahl synaptischer Kontakte. In den letzten Jahren wurde eine Reihe extrinsischer und intrinsischer Faktoren identifiziert, die die Bildung von Dendriten steuern, indem sie z.B. die Struktur und Dynamik des Zytoskeletts oder intrazelluläre

Transportprozesse regulieren. Es ist aber immer noch weitgehend unverstanden, wie die einzelnen Faktoren zusammenwirken, um die morphologischen Eigenschaften von Neuronen zu bestimmen.

Hiroshi Kawabe, Nils Brose und Kollegen haben einen neuen Signalweg identifiziert, der durch das Zusammenwirken der Ubiquitin-E3-Ligase Nedd4-1, der GTPase Rap2 und der Kinase TNK1 die Entwicklung von Dendriten steuert. Nedd4-1 ist vor allem im Nervensystem embryonaler und früher postnataler Stadien der Maus exprimiert. Um seine Funktion für die Entwicklung

Abb. 1: Gestörtes Dendritenwachstum in Nedd4-1-defizienten Neuronen. Kultivierte Neuronen aus konstitutiven Nedd4-1-Knockout-Mäusen zeigen ein stark vermindertes Dendritenwachstum verglichen mit Wildtyp-Neuronen (WT) (oberes Bildpaar, Immunfluoreszenzfärbung für MAP2, Größenangabe 20 µm). Derselbe Phänotyp ist in situ in hippocampalen Neuronen von konditionalen Nedd4-1-Knockouts zu beobachten (unteres Bildpaar, Golgi-Färbung, Größenangabe 20 µm).

des Nervensystem zu untersuchen, haben Kawabe et al. Mausmutanten für Nedd4-1 hergestellt und den resultierenden Phänotyp

eingehend analysiert. Während in diesen Mutanten die initiale Differenzierung der Neurone, d.h. die Bildung von Axonen und Dendriten, normal ist, zeigt sich sowohl in kultivierten Neuronen als auch in vivo eine deutliche Reduktion in der Komplexität des Dendritenbaums z. B. von hippocampalen Neuronen (Abbildung 1). Ebenso ist die Zahl der Synapsen reduziert, während ihre Funktion unbeeinträchtigt bleibt. Nedd4-1 ist also ein wichtiger, positiver Regulator des Dendritenwachstums.

Damit stellte sich die Frage, welches Zielprotein von Nedd4-1 modifiziert wird. Ubiquitin-Ligasen modifizieren eine Vielzahl von Substraten, die sich in der Regel nicht durch eine Konsensussequenz erkennen lassen. Die Suche nach neuen Substraten ist daher keine triviale Aufgabe. Da die bekannten Nedd4-1-Substrate keine überzeugenden Kandidaten für eine Regulation des Dendritenwachstums waren, mussten neue Substrate mittels Affinitätschromatographie und Massenspektrometrie isoliert werden. Dies führte zur Identifikation von TNIK als ein mit Nedd4-1 interagierendes Protein. TNIK ist ein Effektor der GTPase Rap2 und reguliert unter anderem das Zytoskelett. Die weiteren Analysen zeigten, dass Nedd4-1, TNIK und Rap2 einen ternären Komplex bilden, wobei TNIK als Adaptor die Re-

krutierung von Rap2 vermittelt (Abbildung 2). Welches der beiden Proteine dient nun als Substrat von Nedd4-1? Biochemische Analysen zeigten, dass Rap2, nicht aber TNIK, von Nedd4-1 ubiquitiniert wird. Nedd4-1 modifiziert selektiv die aktive Form von Rap2, während inaktives Rap2 oder nahe verwandte GTPasen der Ras-Familie nicht modifiziert werden. Die Modifikation durch Ubiquitin-Ligasen kann in unterschiedlicher Weise erfolgen. Polyubiquitinierung führt zum Abbau durch das Proteasom während Monoubiquitinierung die subzelluläre Lokalisation oder Funktion beeinflusst. Rap2 wird von Nedd4-1 an mehreren Lysinresten mono- oder diubiquitiniert, was die Interaktion mit seinen Effektoren blockiert. Damit wird es anders als die nahe verwandte GTPase Rap1 reguliert, die durch Smurf2 polyubiquitiniert und anschließend degradiert wird. Dieser Unterschied ist um so bemerkenswerter, als beide Proteine zur gleichen Familie von Ubiquitin-Ligasen mit einer HECT-Domäne gehören.

Ist die reduzierte Ubiquitinierung von Rap2 die Ursache für den Defekt in der Dendritenbildung? Diese Frage konnte mithilfe neuronaler Primärkulturen beantwortet werden. Diese Versuche zeigten, dass Rap2 normalerweise das Wachstum von Dendriten begrenzt. Die Expression

einer dominant-negativen Rap2-Mutante, die die Aktivierung von endogenem Rap2 blockiert, verhindert die Reduktion des Dendritenwachstums in Nedd4-1-Knockout-Neuronen, sodass trotz Fehlens von Nedd4-1 ein nahezu normaler Dendritenbaum entsteht. Die erhöhte Aktivität von Rap2 in Nedd4-1-Knockout-Neuronen führt zu einer verringerten Komplexität der Dendriten. Nedd4-1 ist also für die genaue Regulation der Aktivität von Rap2 in Dendriten notwendig. Dabei wirkt Rap2 über die Kinase TNIK (und wahrscheinlich die verwandte Kinase MINK), deren Aktivität in Nedd4-1-Mutanten erhöht ist. Dominant-negatives TNIK kompensiert ähnlich wie die Reduktion der Rap2-Aktivität den Verlust von Nedd4-1. Eine durch systematischen Austausch von Lysinresten erzeugte Rap2-Mutante mit signifikant reduzierter Ubiquitinierung hat eine deutlich erhöhte Aktivität in Neuronen. Dieser abschließende Befund belegt, dass Multiubiquitinierung die Aktivität von Rap2 hemmt.

Somit ergibt sich folgender Signalweg, der das Dendritenwachstum lokal reguliert (Abbildung 2): Einerseits aktiviert Rap2 die Kinase TNIK, die das Wachstum von Dendriten über bisher noch unbekannte Faktoren hemmt. Andererseits vermittelt TNIK als Adaptor die Inhibition von Rap2 durch Nedd4-1 und begrenzt so seine eigene Aktivität. Verlust dieser negativen Rückkopplung führt zu einer Überaktivierung von Rap2 und TNIK und einer Reduktion des Dendritenwachstums. Mit diesen Ergebnissen stellen sich natürlich eine Reihe neuer Fragen. Dazu gehört vor allem die Frage, ob dieser Signalweg auch eine Rolle in der aktivitätsabhängigen Plastizität von Neuronen spielt. Die Kombination von genetischen, zellbiologischen, elektrophysiologischen und biochemischen Ansätzen, wie sie in dieser Arbeit vorbildlich realisiert wurde, wird auch die Beantwortung der noch offenen Fragen ermöglichen.

Kurzbiografien

Hiroshi Kawabe studierte zunächst Medizin an der Tohoku University School of Medicine in Japan. Nach seiner Ausbildung zum Arzt absolvierte er ein Graduiertenstudium in Molekularbiologie und Biochemie an der Osaka University in Japan, wo er 2000 promovierte. Im Jahr 2002 kam er als Postdoc an das Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin in Göttingen. Dort leitet er seit 2008 in der Abteilung Molekulare Neurobiologie die Projekt-

Abb. 2: Modell des Nedd4-1/Rap2/TNIK-Signalweges. Ein ternärer Komplex aus Nedd4-1, Rap2 und TNIK fungiert als negatives Feedback-System, das die TNIK-abhängige Phosphorylierung von Substratproteinen kontrolliert und so das Dendritenwachstum reguliert. Rap2 agiert dabei als positiver Regulator von TNIK und stimuliert so die TNIK-abhängige Phosphorylierung von bisher unbekannten Substratproteinen. Dies führt zu einer Hemmung des Dendritenwachstums. Die Nedd4-1-abhängige Mono- oder Diubiquitinierung von Rap2 blockiert die Rap2-Funktion, hemmt so die TNIK-Aktivität und fördert das Dendritenwachstum.

gruppe „Nerve Cell Development“. Der Fokus von Hiroshi Kawabes Forschungstätigkeit liegt auf der Analyse der Rolle von Protein-Ubiquitinierungsprozessen bei der Nervenzellentwicklung.

Nils Brose studierte Biochemie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen und Physiologie an der University of Oxford (UK). Er promovierte 1990 an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Nach Postdoc-Aufenthalten am Salk Institute in La Jolla, CA, USA, und am University of Texas Southwestern Medical Center in Dallas, TX, USA, kam er 1995 – zunächst

Nils Brose, Hiroshi Kawabe

als Leiter einer Forschungsgruppe – an das Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin in Göttingen. Dort ist er seit

2001 Direktor der Abteilung Molekulare Neurobiologie. Nils Broses Forschungsschwerpunkt liegt auf den molekularen Mechanismen der Nervenzellentwicklung und der Synapsenfunktion.

Korrespondenzadresse

Dr. Nils Brose, Dr. Hiroshi Kawabe
MPI für Exp. Medizin
Abt. Molekulare Neurobiologie
Hermann-Rein-Str. 3, 37075 Göttingen
Tel.: +49 551 3899 725
Fax: +49 551 3899 715
E-Mail: brose@em.mpg.de

Neurobiologie des Fußballs – Gedankenspiele zur Fußball-WM

Georg W. Kreutzberg

Jeder weiß, eine Fußballmannschaft zählt elf Personen. Es sind elf Individuen, die einen Teil ihrer Individualität aufgeben, um mannschaftsdienlich zu sein. Jeder hat seine eigene Aufgabe, deren geplante Ausführung zum Erfolg des Spiels beiträgt. In einem gelungenen arbeitsteiligen Spiel gleicht die Mannschaft einem Organismus. Sie offenbart die Ästhetik des Fußballspiels durch eine Balance zwischen Angriff und Abwehr, zwischen routinierter Technik und überraschenden Ideen, zwischen Kampfgeist und Fairness. Es heißt dann „die Mannschaft spielte wie aus einem Guss“ und im Interview spricht der Trainer im Singular wie von einem Individuum: „Sie hat Mut bewiesen, Charakter gezeigt, Spielkultur besessen.“

Wenn das der gefühlten Situation gerecht wird, darf man sich fragen, ob diese Analogie weiter gedacht, nicht zu fruchtbaren Ansätzen über die Philosophie des Soccers führen kann.

Man möchte sich fragen, ob nicht die Gesamtheit der Spieler sich wie ein einziges Superhirn verhält. Natürlich ist jedes Mannschaftsmitglied von seinem individuellen Gehirn gesteuert. Ihm verdankt es seine motorische Performanz, seine Konzentration auf die gestellte Aufgabe, seine Analyse der ständig wechselnden Situationen, seine Erinnerung an die eingeübten Spielzüge, insgesamt das, was die Spieler dann als „Leistung abrufen“ bezeichnen. Machen wir einmal den Versuch, das „Mannschafts-

gehirn“ – das „Team Brain“ – zu analysieren als wäre die Elf ein Organismus.

Verteidigung und Angriff

Beginnen wir mit dem Augenfälligsten: Verteidigung und Angriff. Sie sind zwei Grundmuster des Verhaltens aller höheren Lebewesen. Tief sind sie eingeschrieben in die Strukturen der Gehirne. Die Sinnesorgane berichten dem Thalamus über die Situation in der Welt. Der Thalamus ist ein Teil des Zwischenhirns und ist die Sammelstelle für alle einkommenden Informationen, die dann auf andere Module in verschiedenen Hirnzentren verteilt werden. Man nennt ihn deshalb auch das „Tor zum Bewusstsein“. So gehen Eilmeldungen an die „Brückenkerne“ im Stammhirn und an das Rückenmark. Sie führen reflexartig zu Abwehrreaktionen und im autonomen Nervensystem zur Einstellung auf Kampf. Die SMS vom Thalamus erreicht aber auch den Hypothalamus im Zwischenhirn, wo die Adrenalinausschüttung gesteuert wird, sowie das Großhirn. Im Großhirn fällt im Wechselspiel zwischen dem Striatum, einem wichtigen Teil der Stammganglien, und der Großhirnrinde (Kortex) die Entscheidung zu Verteidigungs- oder Angriffsverhalten. Die verschiedenen Reaktionsmöglichkeiten unseres Gehirns sind also distributiv modular organisiert.

Übertragen wir dieses auf eine Mannschaft, so finden wir, dass auch diese ihre

Aufgaben mit vergleichbarer Strategie löst. Im Fall der Verteidigung sind Olli und Philipp schon in Bereitschaft, machen die Räume eng und decken die Angriffsspieler.

Wird auf Angriff entschieden, schaltet sich im Hirn der Hippocampus ein, bringt Emotionen und kurzfristige Erinnerungen an vorherige ähnliche Verläufe ins Spiel: Rasche Aufnahme von Informationen und Zuteilung von Bedeutung und Navigation im Raum, damit unterstützt er den Kortex im Entwurf von Handlungsstrategien. Auf dem Spielfeld ist das eine typische Aufgabe des Sechlers, des Spielers, den man in früheren Systemen „Libero“ nannte. Der Hippocampus ist der Sechser im Gehirn und der Sechser ist der Hippocampus der Mannschaft. Die Pässe, die er nach vorne gibt, folgen jetzt lange eingeübten Wegen, ein oft spielentscheidendes Moment. „Da reicht manchmal nur ein Blick, um zu wissen, was der andere will“ so formulierte Torsten Frings sein Zusammenspiel mit Ballack in einer Konstellation, die man auch eine Doppel-Sechs genannt hat. So ein doppelter Hippocampus verleiht der Persönlichkeit einer Mannschaft eine besondere Stabilität.

Gewusst wo

Analog dazu arbeitet ein Gehirn am besten, wenn eingeübte Verbindungen immer wieder funktionell aktiviert werden. Sie werden dadurch immer stärker und besser. Es entstehen in Raum und Zeit geordnete Bewegungsmuster, die sogar ohne bewusste Steuerung ausgeführt werden, wie beim Skilauf, beim Radfahren, beim Pingpong oder eben beim Fußball, z. B. der Doppelpass. Die Geschwindigkeit, mit der solche Reaktionen ablaufen, ist erstaunlich. Von der Wahrnehmung bis zur Handlungsentscheidung braucht das Gehirn nur 30 Millisekunden.