nature COMMUNICATIONS

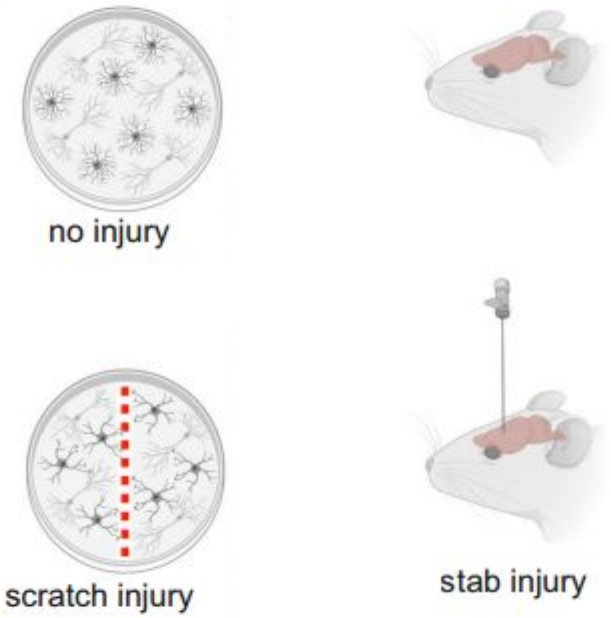
ARTICLE

https://doi.org/10.1038/s41467-021-21662-x OPEN

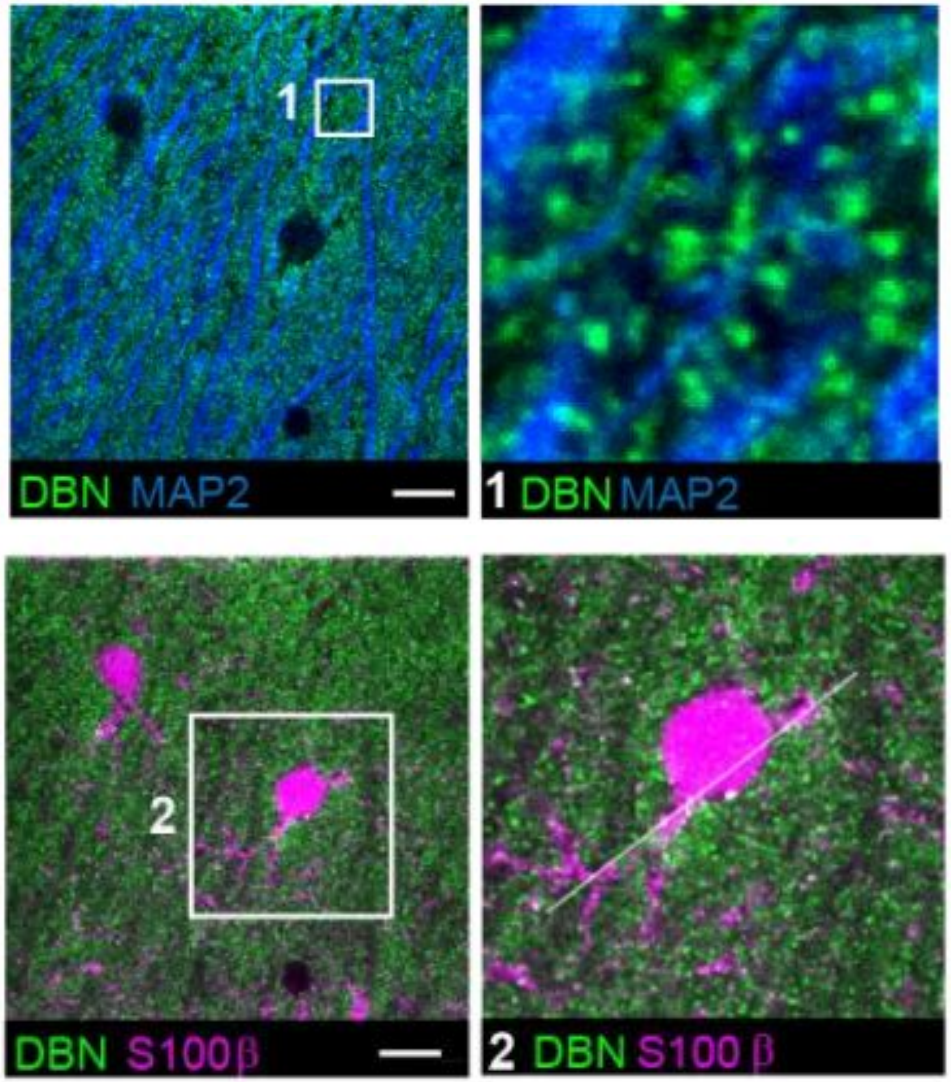
Check for updates

Drebrin controls scar formation and astrocyte reactivity upon traumatic brain injury by regulating membrane trafficking

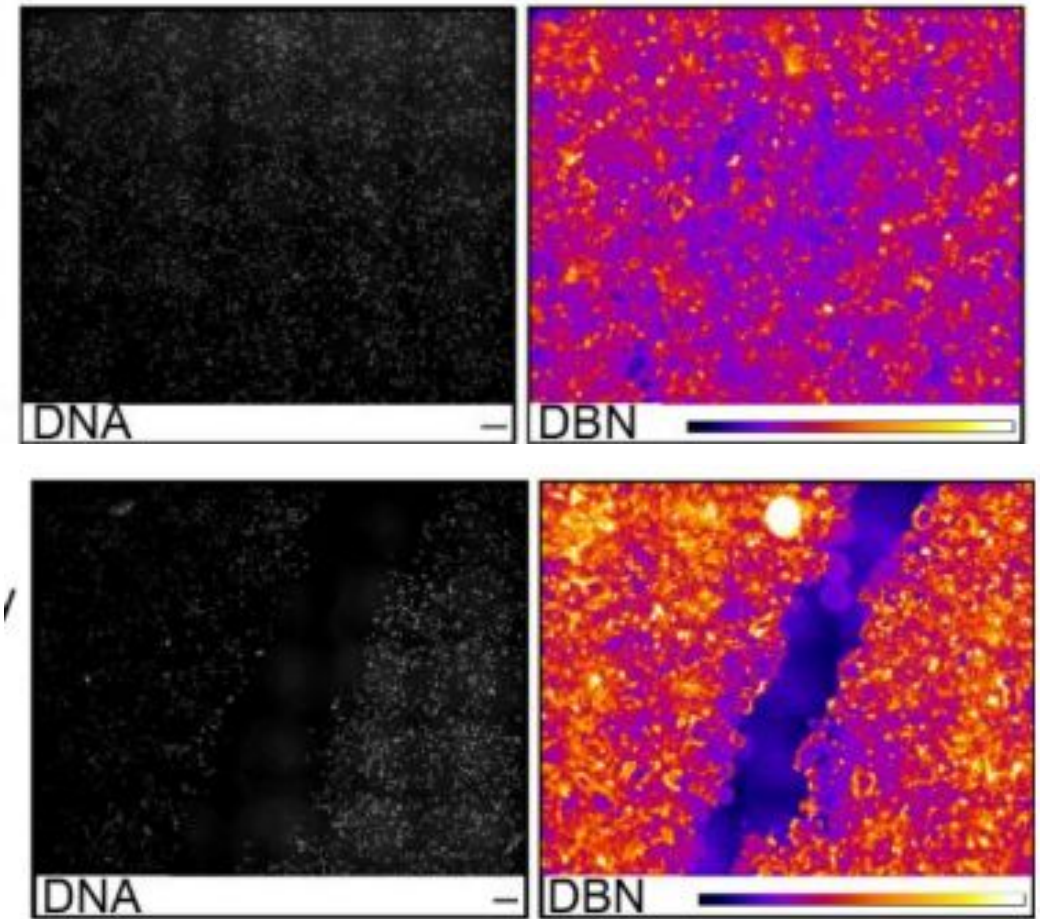
Juliane Schiweck[1,4], Kai Murk[1,4✉], Julia Ledderose[1], Agnieszka Münster-Wandowski[2], Marta Ornaghi[1], Imre Vida[2] & Britta J. Eickholt[1,3✉]

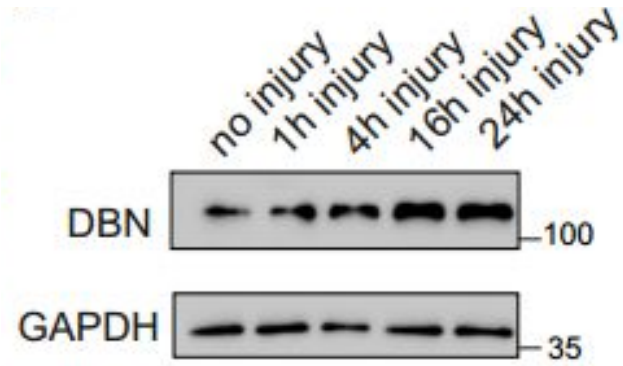

no injury
scratch injury
stab injury

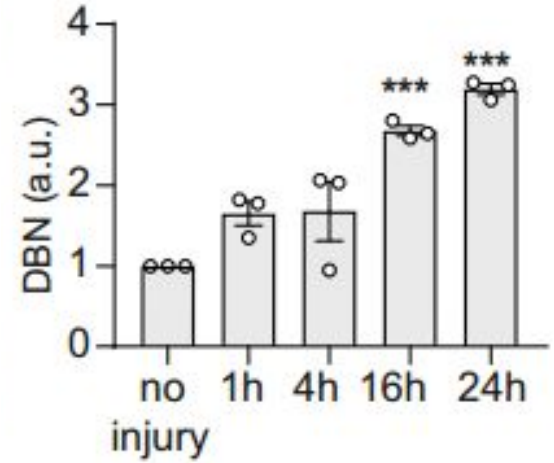
ЭКСПРЕССИЯ DBN В ОТСУТСТВИЕ ТРАВМЫ



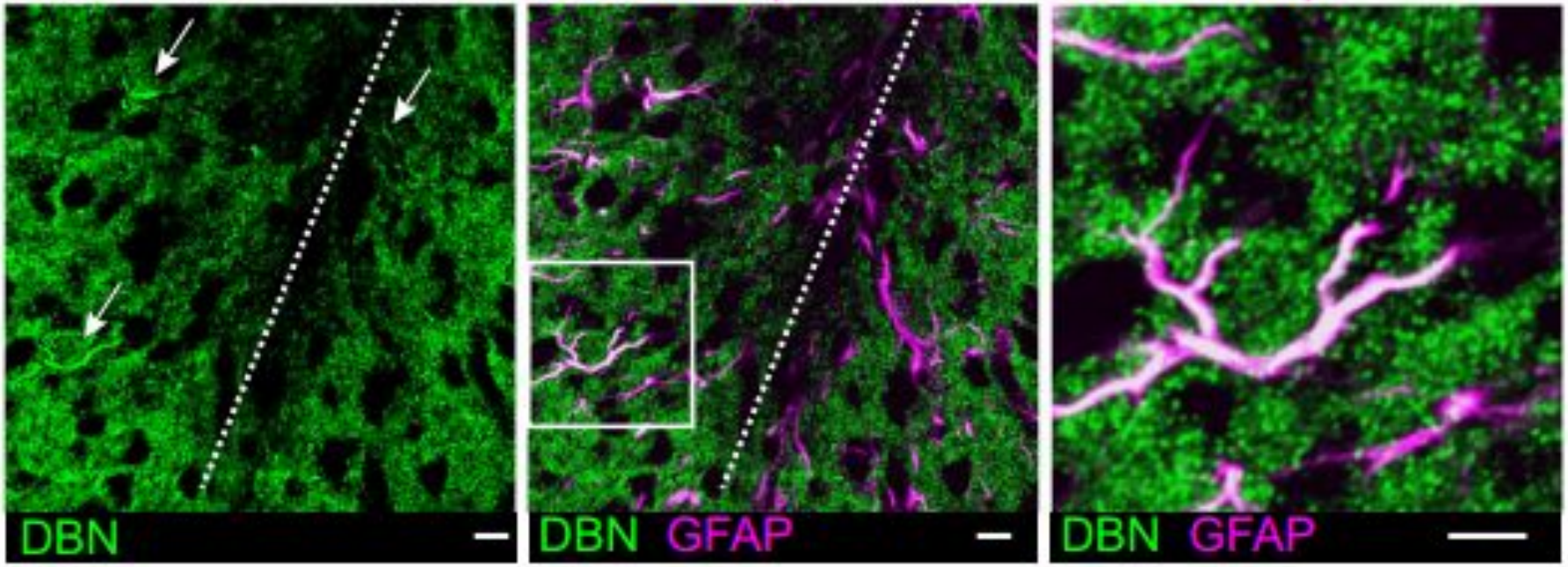
ПОВЫШЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ DBN ПРИ ТРАВМЕ



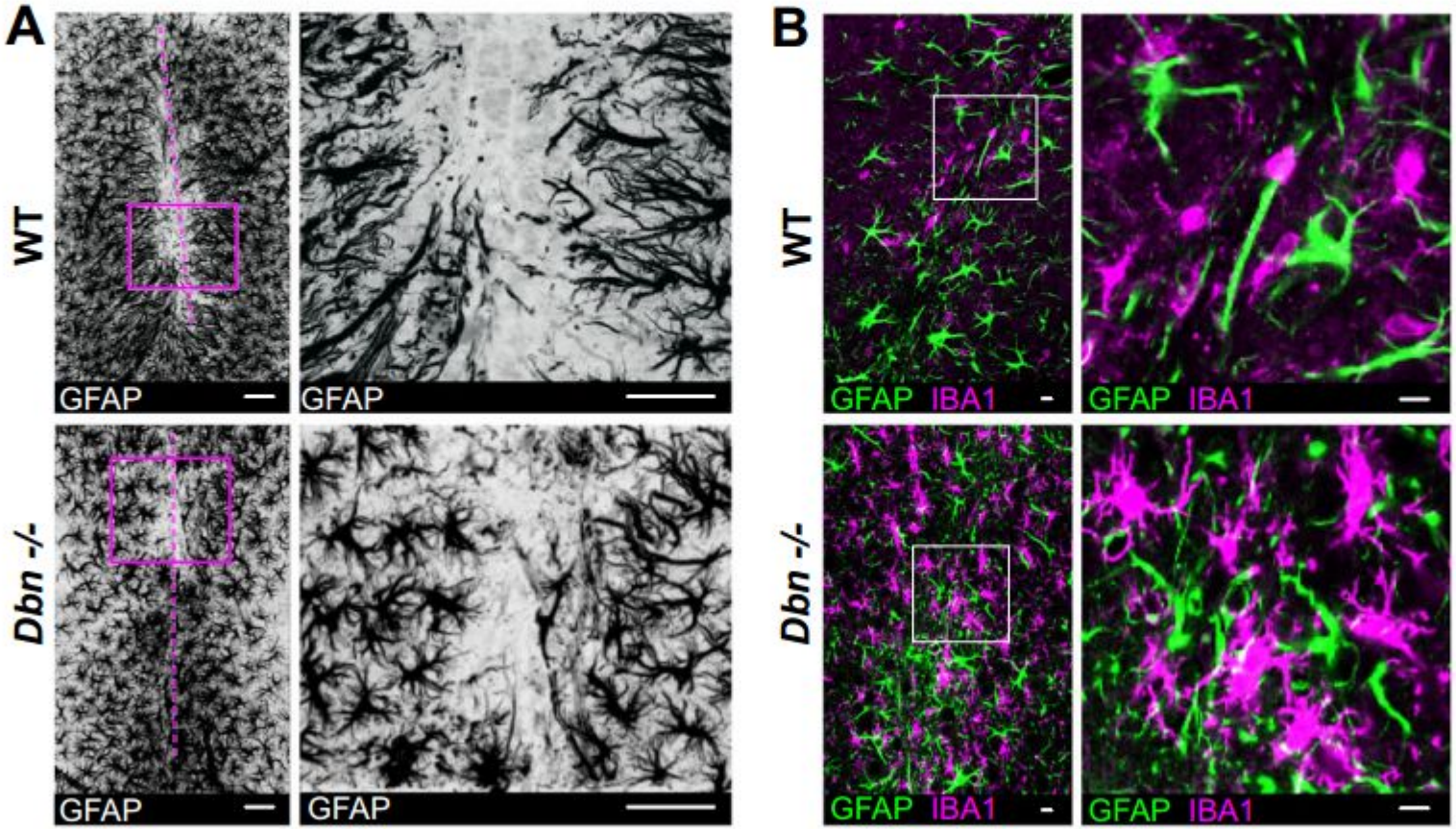




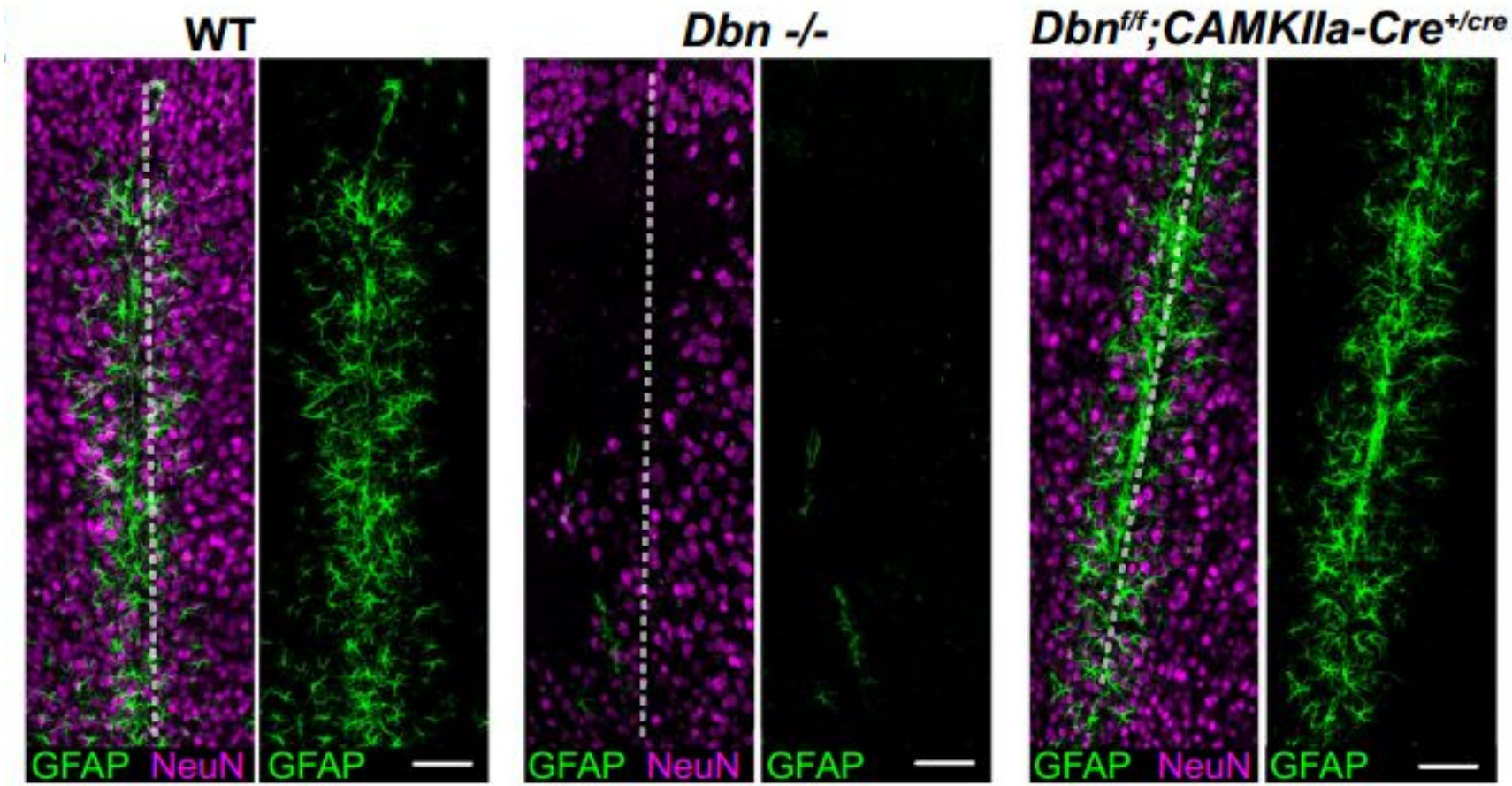
ЭКСПРЕССИЯ DBN В АСТРОЦИТАХ ПОСЛЕ ТРАВМЫ

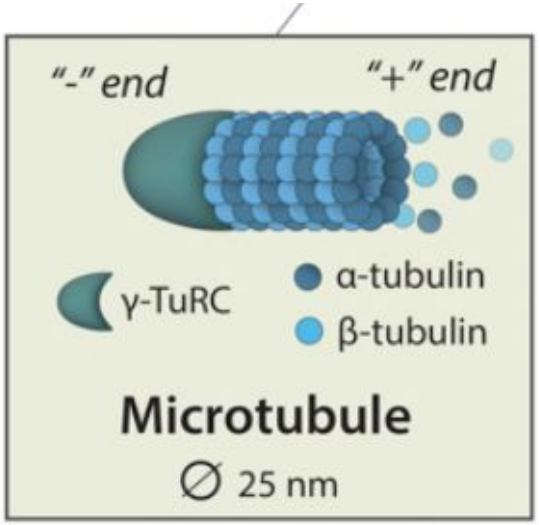


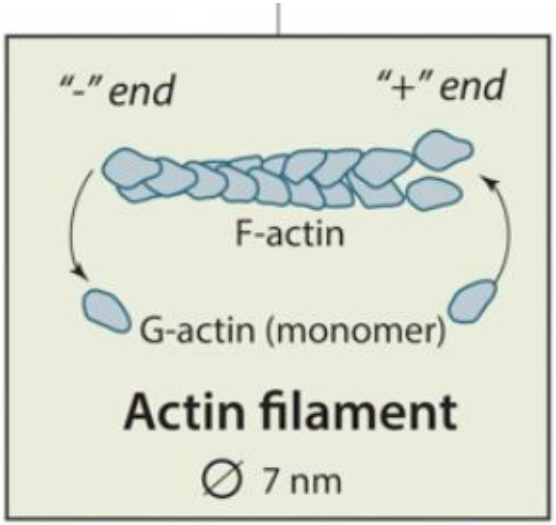
DBN НЕОБХОДИМ ДЛЯ ОРАЗОВАНИЯ ГЛИАЛЬНОГО РУБЦА

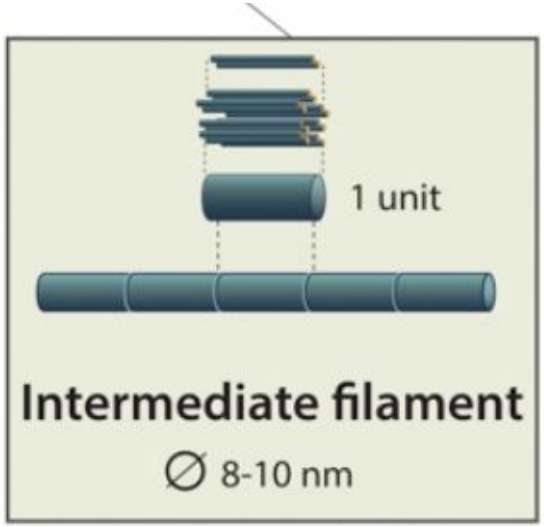


DBN НЕОБХОДИМ ДЛЯ ОРАЗОВАНИЯ ГЛИАЛЬНОГО РУБЦА



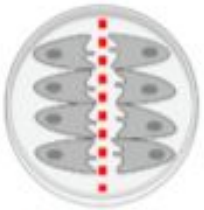




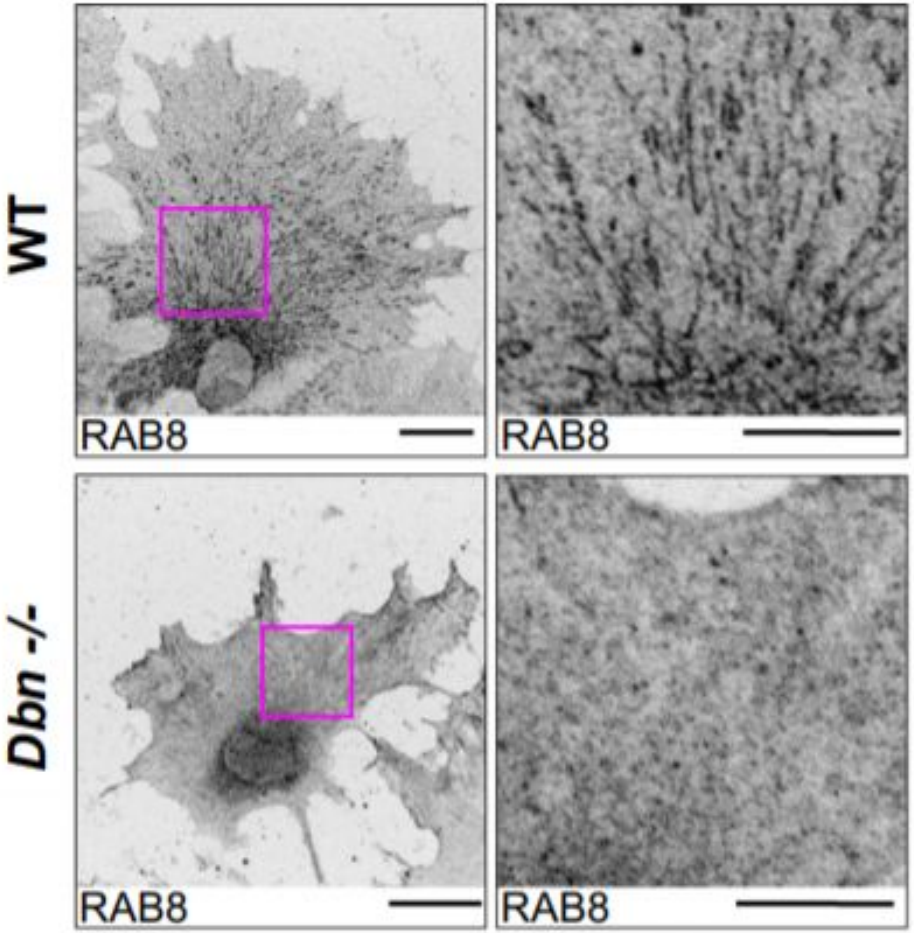


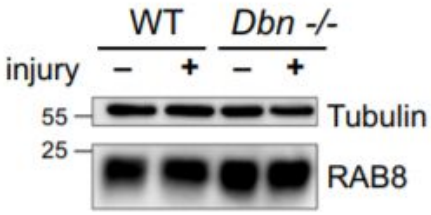
Белки ПФ
астро

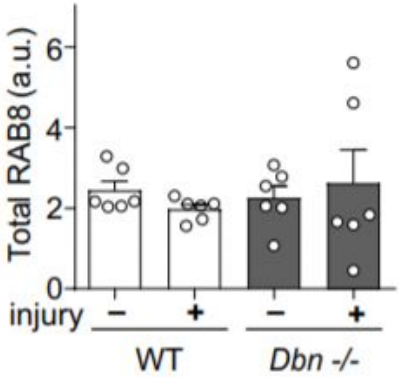
DBN НЕОБХОДИМ ДЛЯ ОРАЗОВАНИЯ КОМПАРТМЕНТА КАНАЛЬЦЕВ

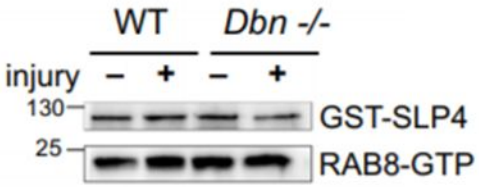


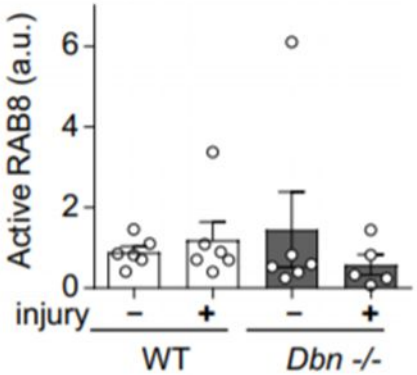
24h post injury





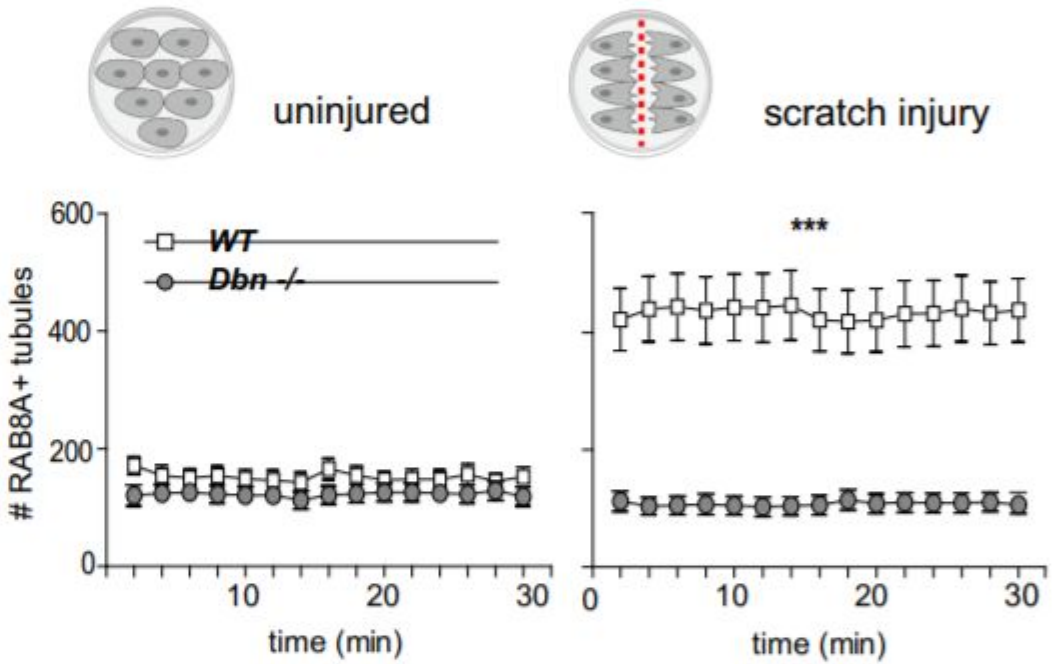




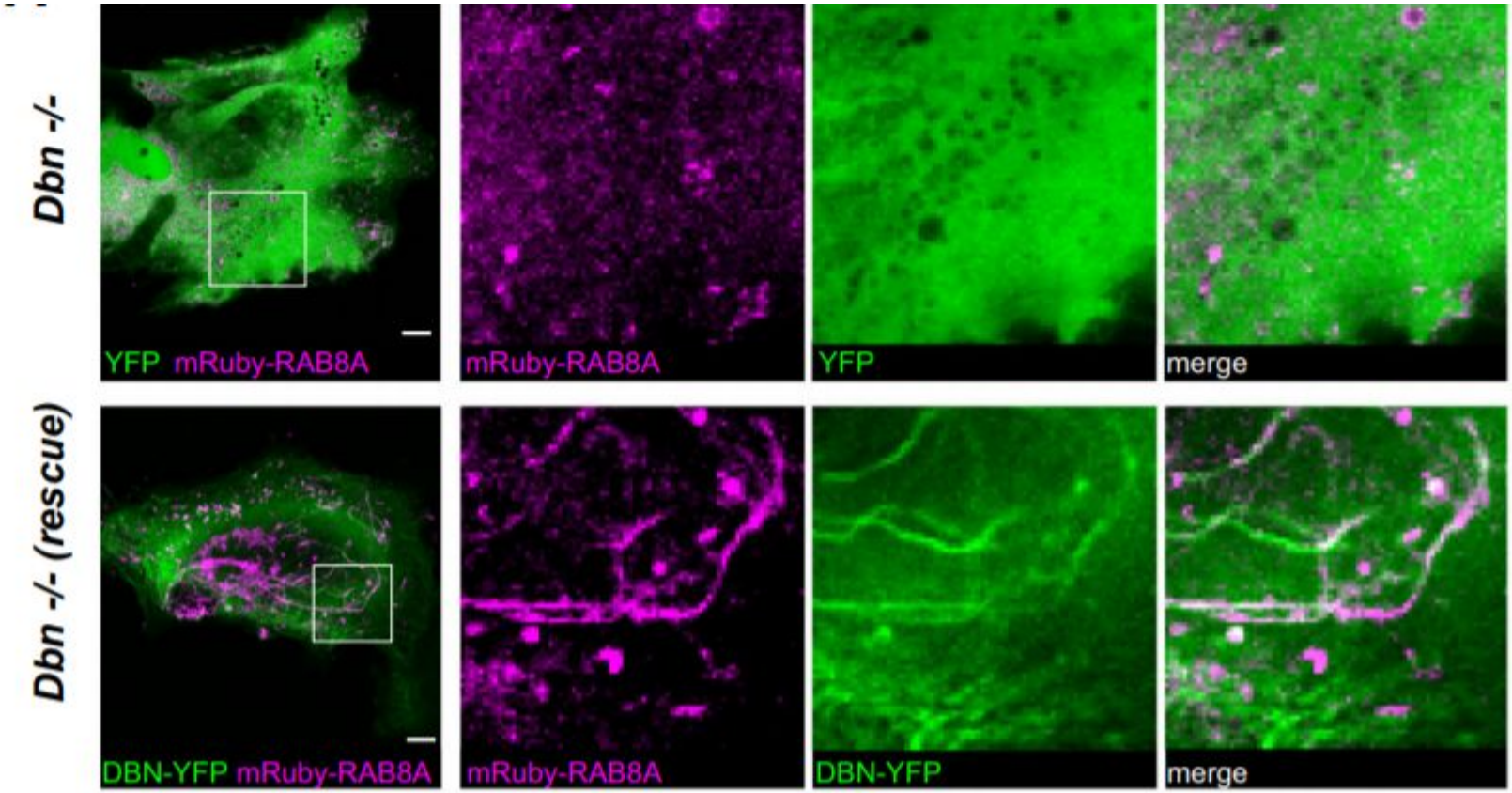


DBN НЕОБХОДИМ ДЛЯ ОРАЗОВАНИЯ КОМПАРТМЕНТА КАНАЛЬЦЕВ

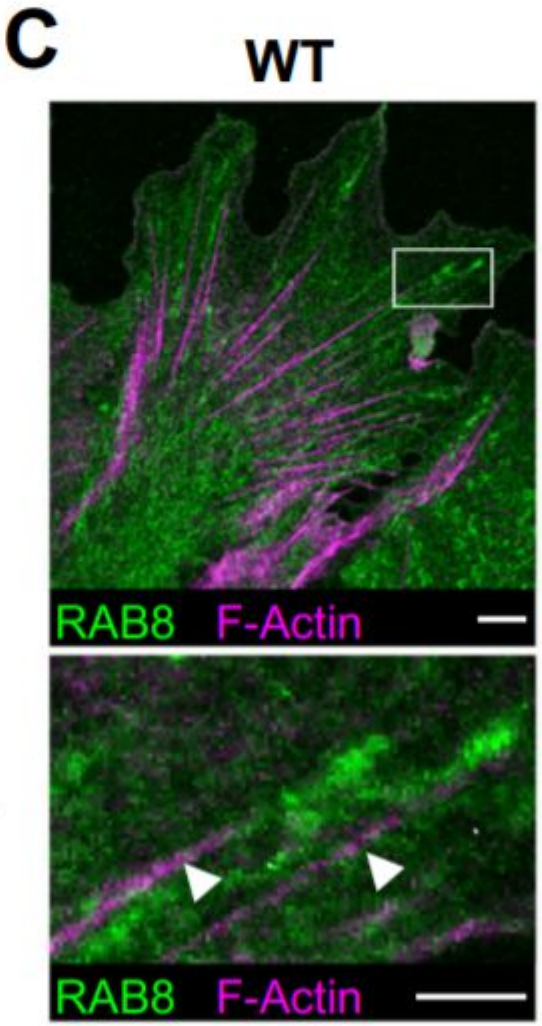
ФИЛЬМ (3): ПРИЖИЗНЕННОЕ
постоянные во времени
образования


uninjured
scratch injury
WT
Dbn -/-
***
RAB8A+ tubules
600
400
200
0
10
20
30
time (min)
0
10
20
30
time (min)

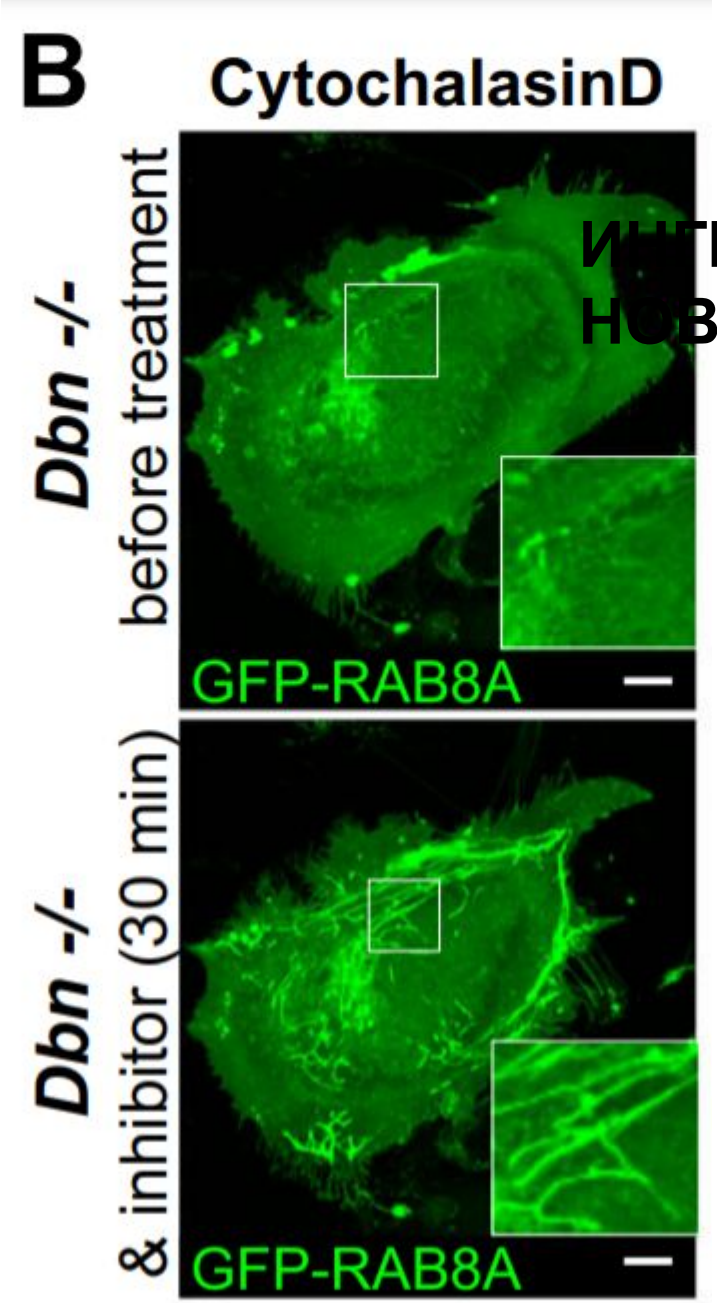
ЭКСПРЕССИЯ DBN (трансфекция DBN-YFP) ВОССТАНАВЛИВАЕТ ФОРМИРОВАНИЕ КАНАЛЬЦЕВ



АФ В ОРГАНИЗАЦИИ ТРУБЧАТЫХ ЭНДОСОМ

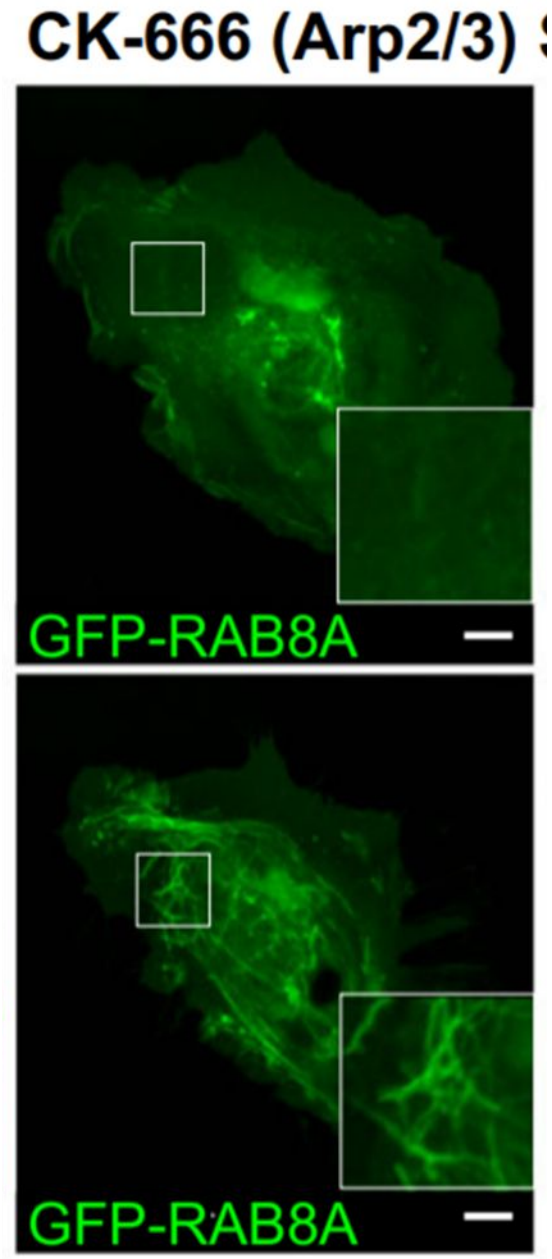


ОРГАНИЗАЦИЯ АКТИНА: СЕТИ / ПУЧКИ



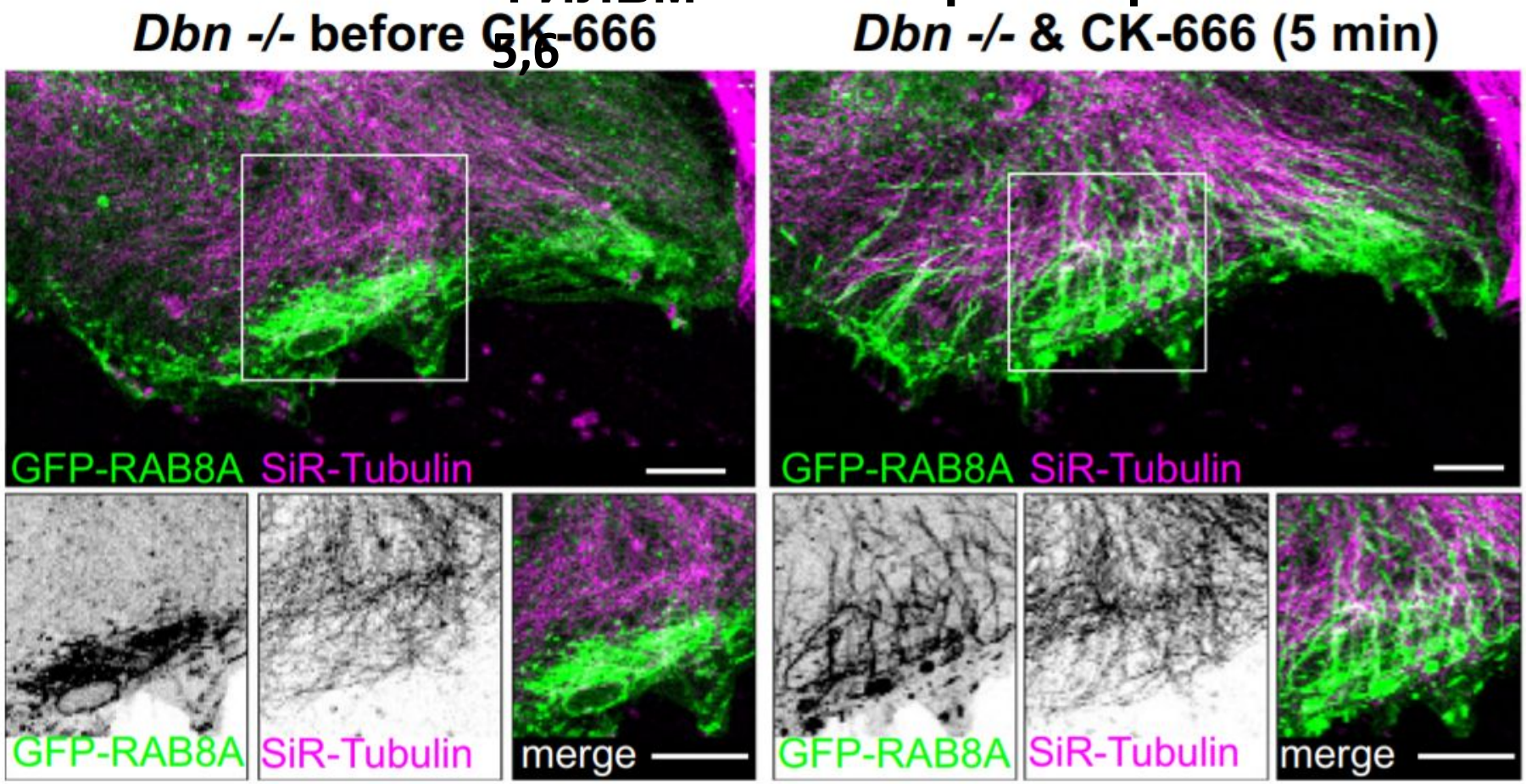
ИНГИБИРОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ НОВЫХ АФ

СМ ФИЛЬМ
(?)



ART2/3

ИЗБЫТОЧНАЯ ARP2/3-НУКЛЕАЦИЯ АКТИНА ПРЕПЯТСТВУЕТ АССОЦИИАЦИИ С МТ



Фильм 5,6

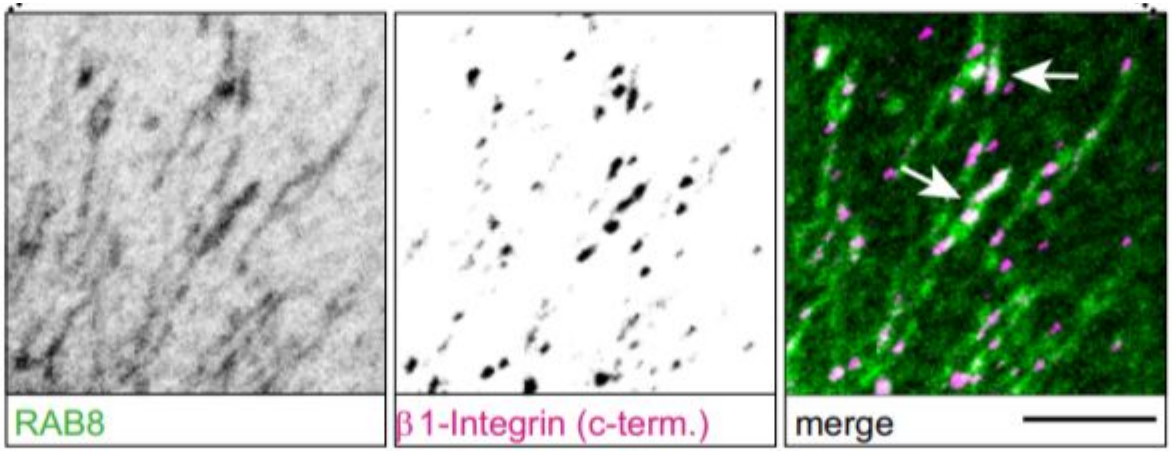
Таким образом, DBN контролирует перенос через мембрану RAB8, противодействуяARP2 / 3-зависимые сети актина, позволяющие транспортироватьтрубчатые мембраны вдоль микротрубочек. В свою очередь, ДБН-убытокнарушает нормальное равновесие актина и создает чрезмерноеАктивность ARP2 / 3, которая предотвращает образование трубчатых эндосом с помощью микротрубочек из везикул RAB8

ПРИ EFR-ИНДУЦИРОВАННОМ МАКРОПИНОЦИТОЗЕ (СМ)

ФИЛЬМ

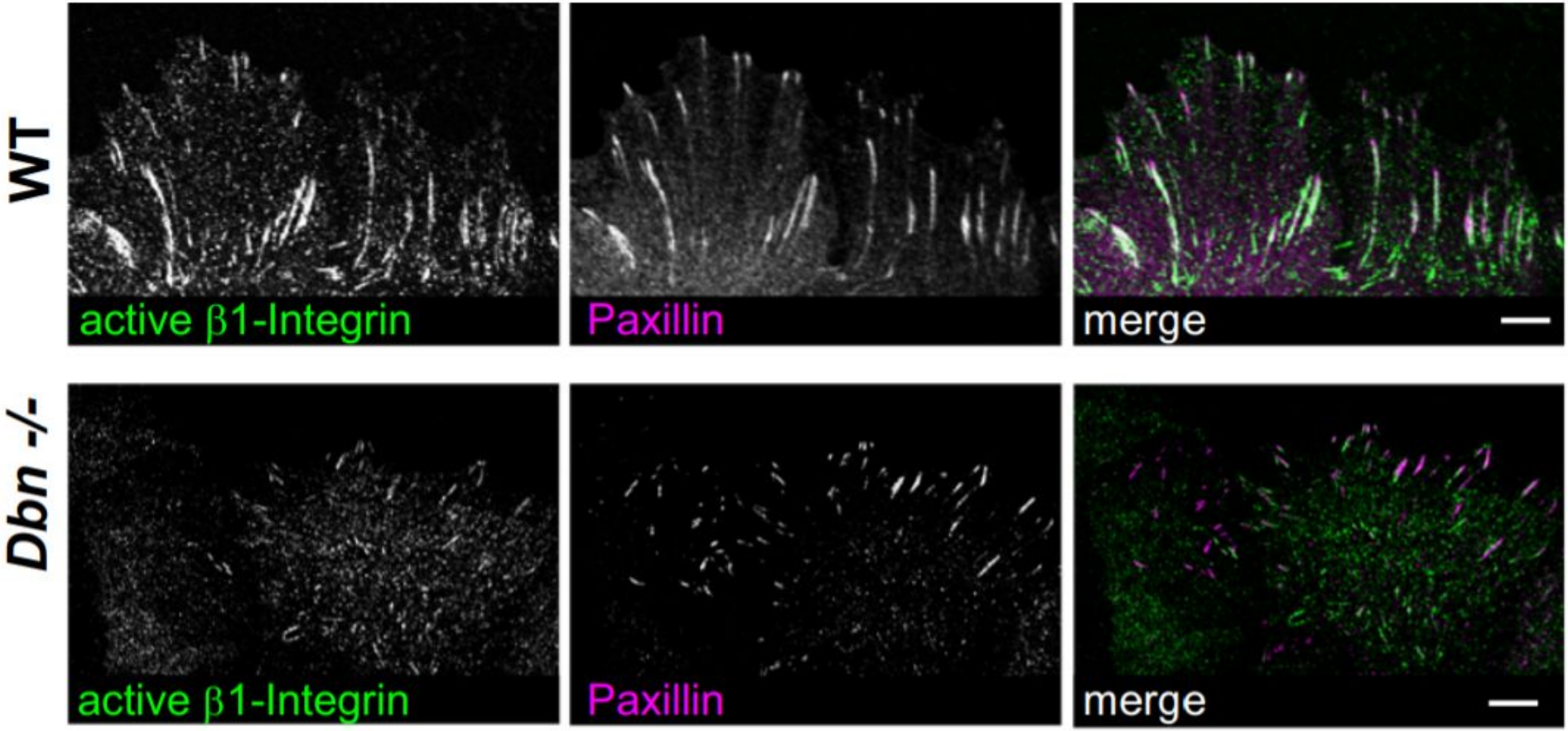
5,6

((ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ β1-ИНТЕГРИНА☺) ТРУБЧАТЫЕ ЭНДОСОМЫ ОБОГАЩЕНЫ

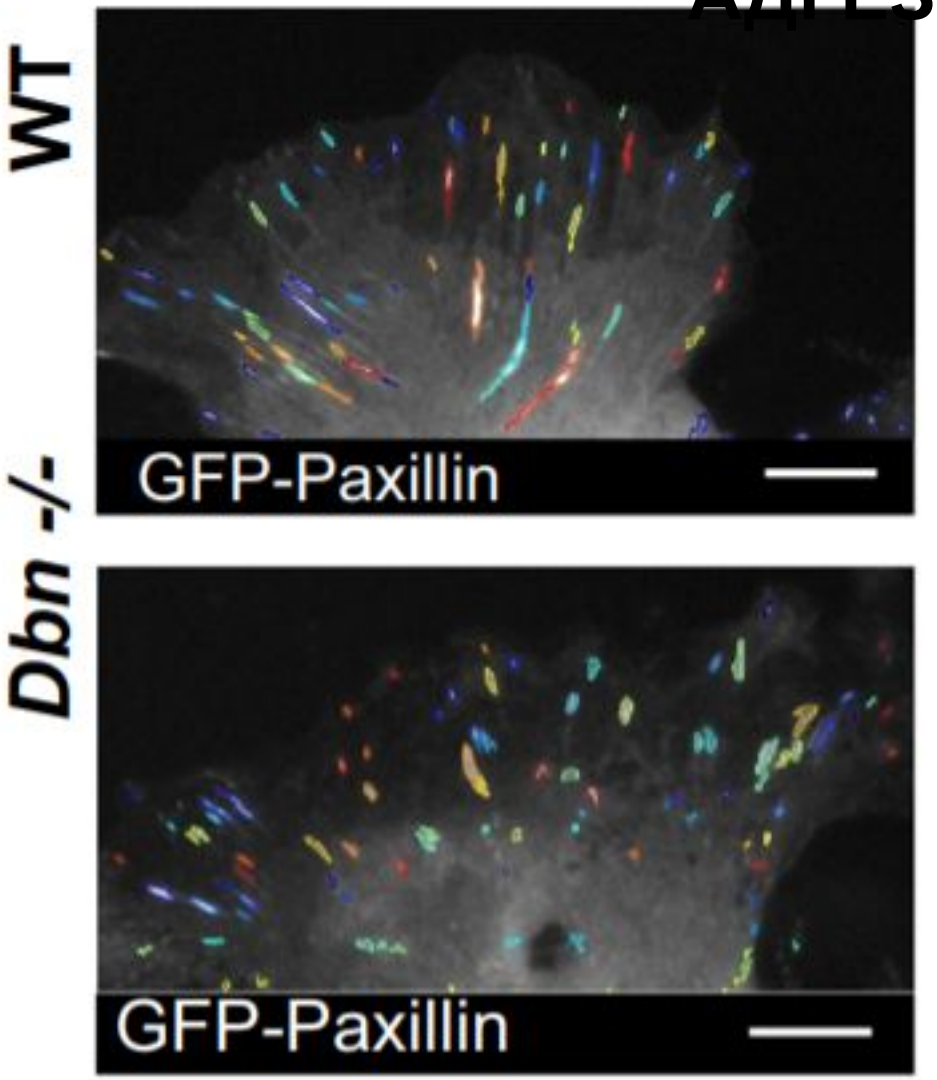


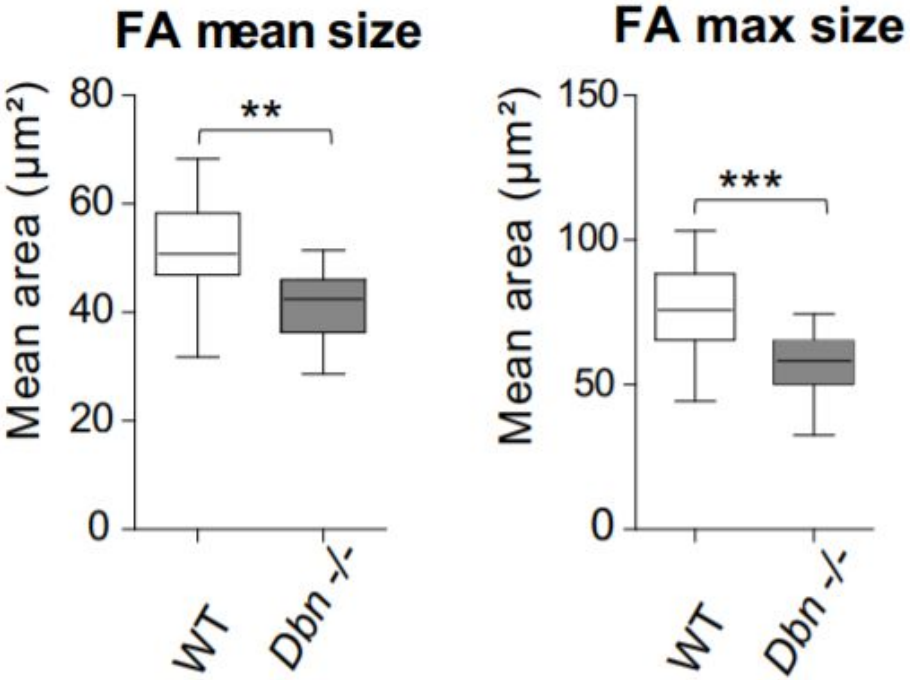
Мечен
время
активного β1-интегрина, а также внутриклеточногоадаптер паксиллин в зрелых очаговых спайках 40. Dbn - / - астроциты,напротив, обнаружено рассеянное мембранное распределение активныхβ1-интегрин с меньшими фокальными адгезиями паксиллин +

КОЛОКАЛИЗАЦИЯ β1-ИНТЕГРИНА С МОЛЕКУЛАМИ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ

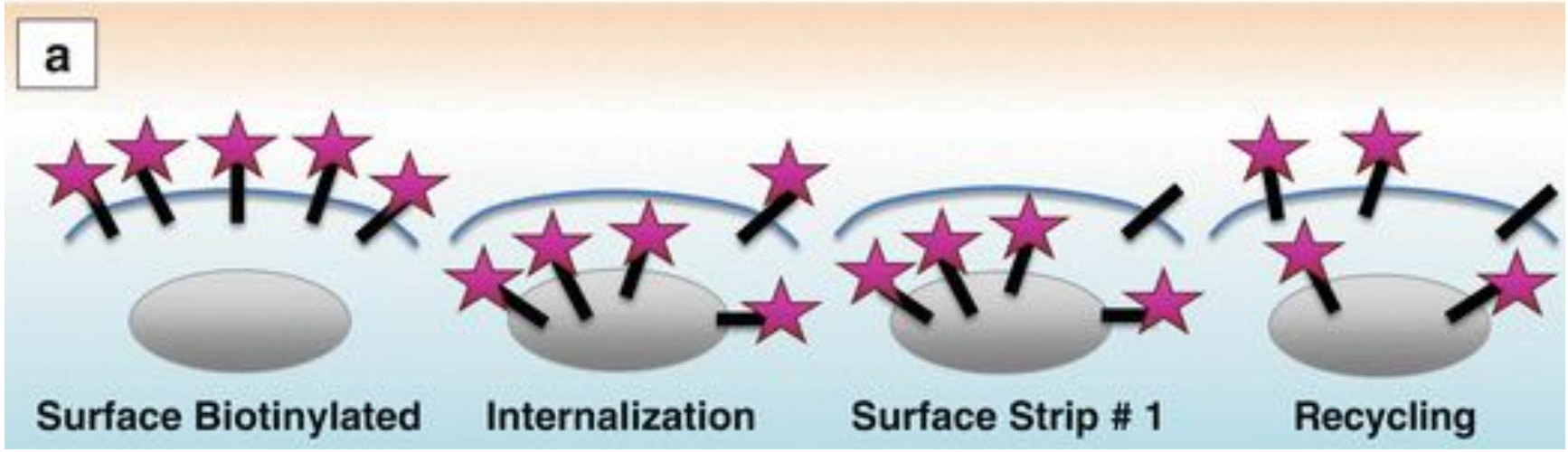


ПЛОЩАДИ ОЧАГОВ ФОКАЛЬНОЙ АДГЕЗИИ



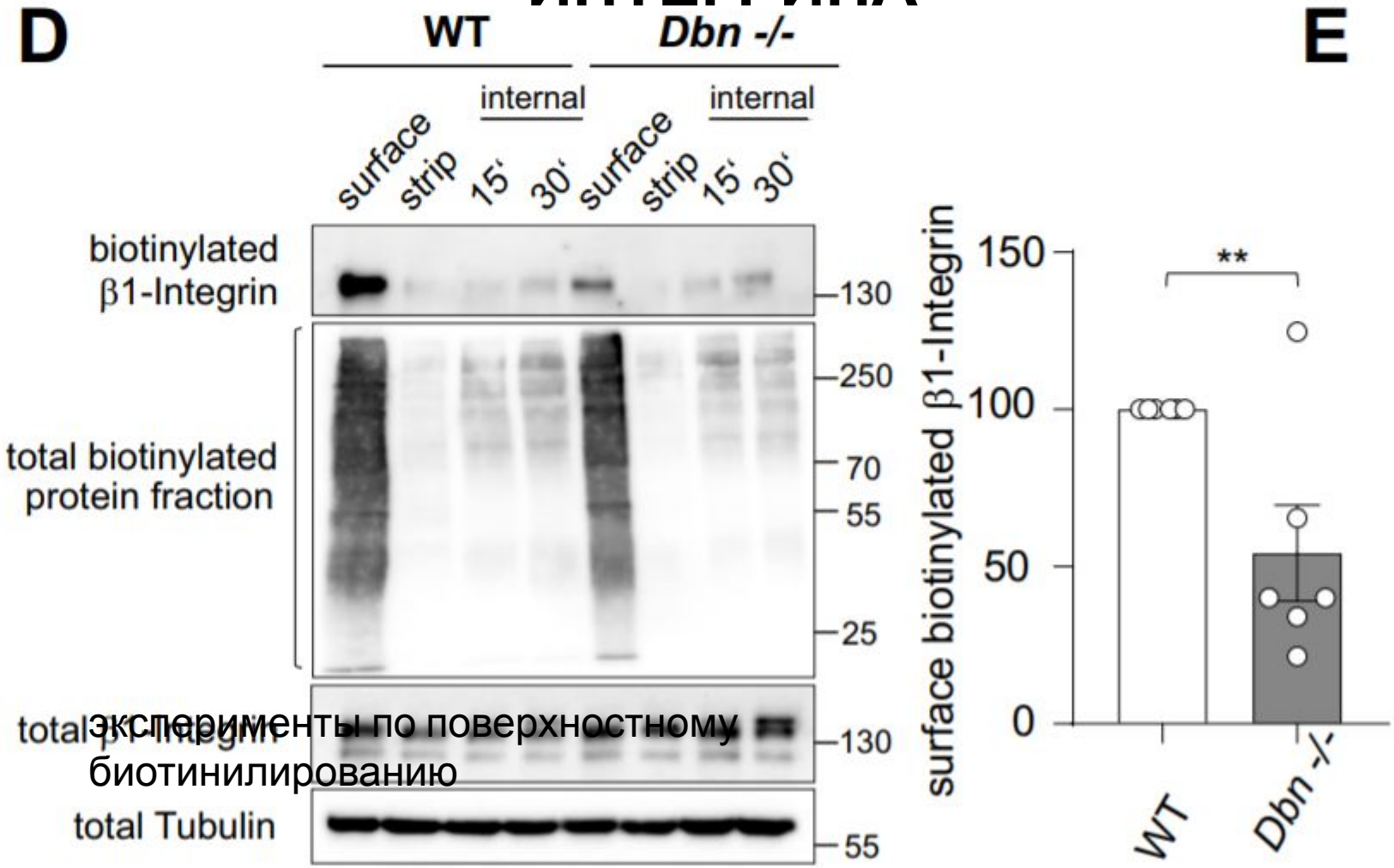


МЕТОД ПОВЕРХНОСТНОГО БИОТИЛИРОВАНИЯ



Crupi M. et al, 2015

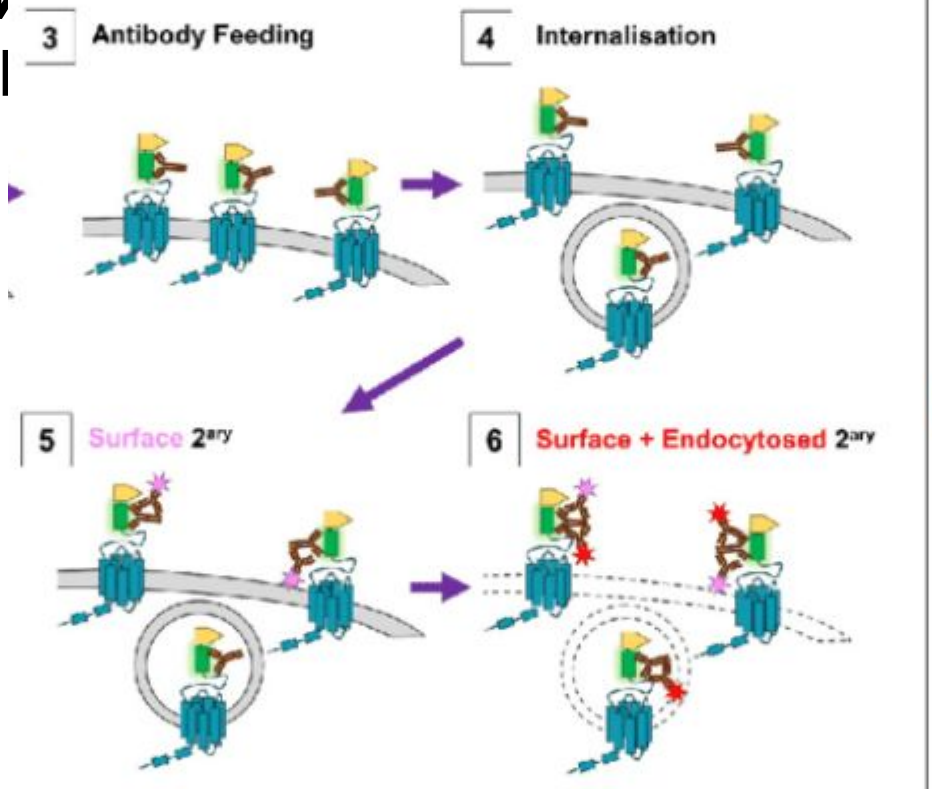
RAB8-КАНАЛЬЦЫ КАК ПУТЬ ТРАНСПОРТА β1-ИНТЕГРИНА

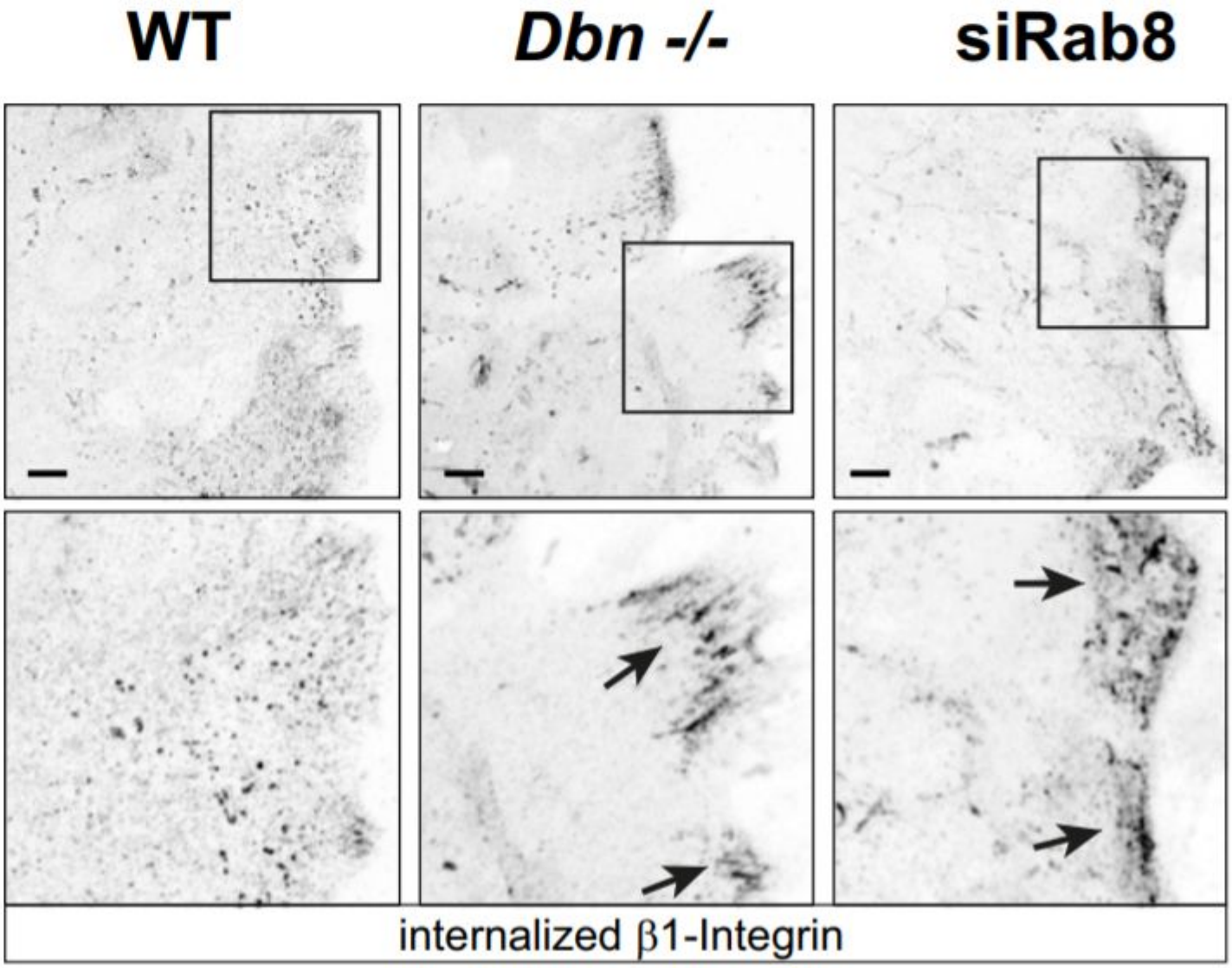


эксперименты по поверхностному биотинилированию

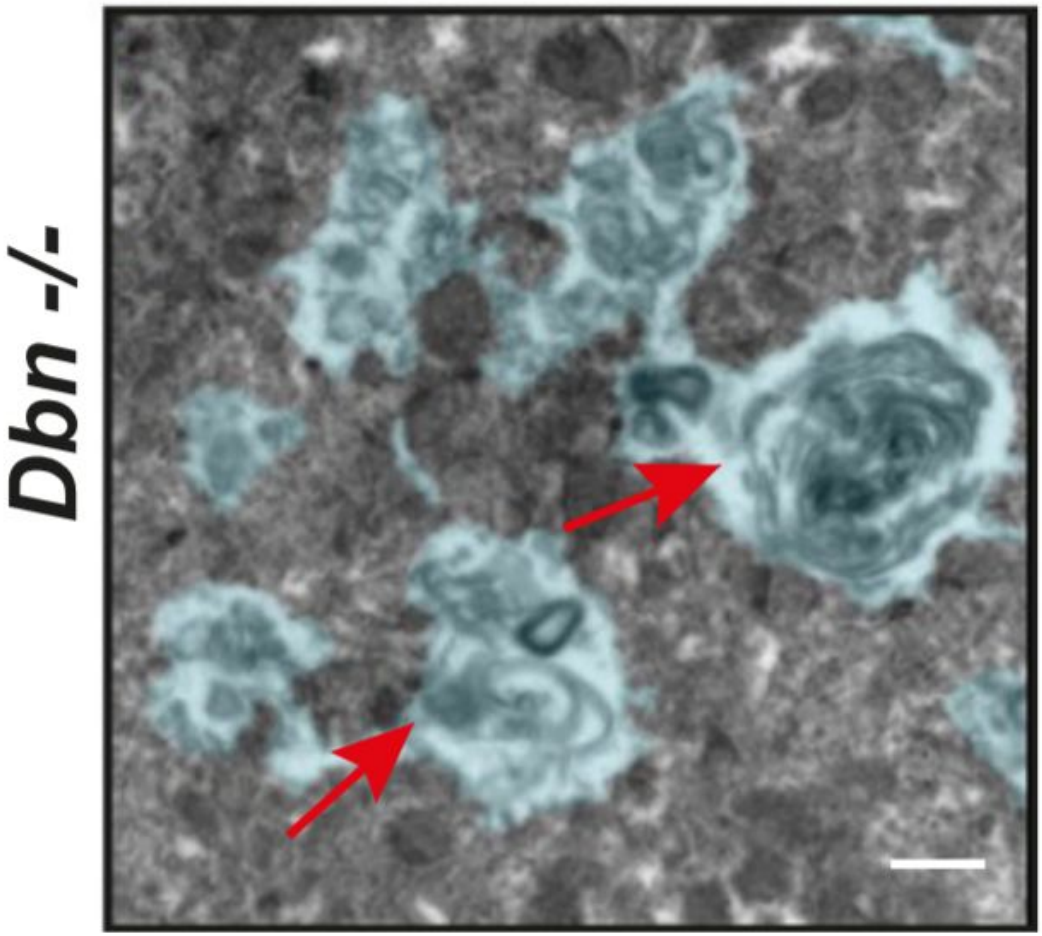
ЛИГАНД-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ЭНДОЦИТОЗ РЕЦЕПТОРА
ИНКУБАЦИЯ С ФЛУОРЕСЦЕНТО-МЕЧЕННЫМИ АНТИТЕЛАМИ
С ПОСЛЕДУЮЩИ ИТОЗА
ВПЛОТЬ ДО ЕДИ

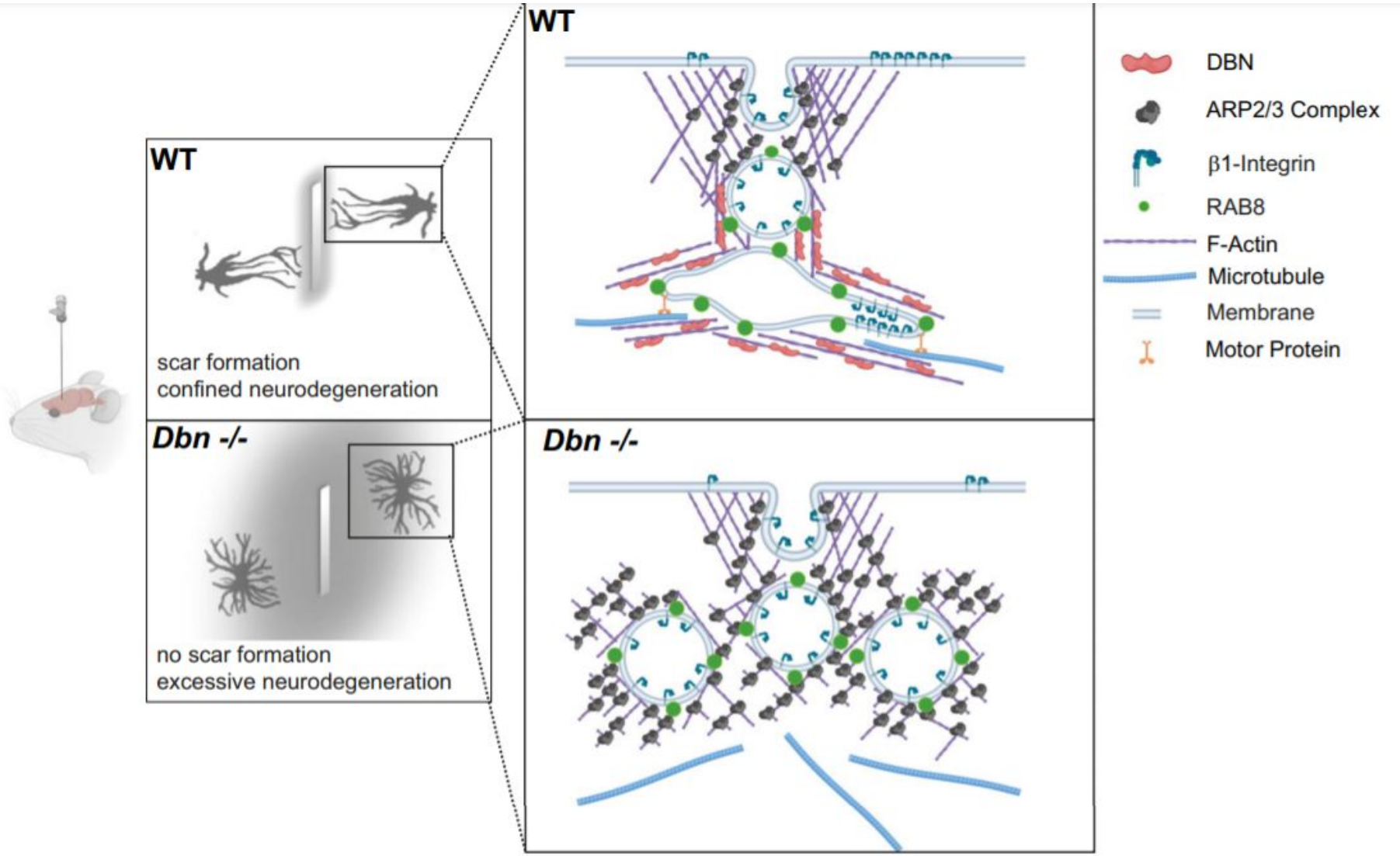
antibody-feeding




WT
Dbn -/-
siRab8
internalized β1-Integrin

ИЗБЫТОЧНОЕ НАКОПЛЕНИЕ МЕМБРАННОГО МАТЕРИАЛА В DBN- АСТРОЦИТАХ




WT
scar formation
confined neurodegeneration
Dbn -/-
no scar formation
excessive neurodegeneration
WT
Dbn -/-
DBN
ARP2/3 Complex
β1-Integrin
RAB8
F-Actin
Microtubule
Membrane
Motor Protein