

Kontaktstellen im Rampenlicht

Im menschlichen Gehirn kommunizieren rund 100 Milliarden Nervenzellen über schätzungsweise 100 Billionen Kontakte miteinander: die so genannten Synapsen. Dieser enorme Informationsaustausch liegt sämtlichen Hirnfunktionen zu Grunde. Der Neurobiologe **Nils Brose**, Direktor am Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin in Göttingen, und sein Mitarbeiter **Ludwig Kolb** erläutern, wie die Signalübertragung zellbiologisch vor sich geht – und was geschieht, wenn sie gestört wird.

VON NILS BROSE UND LUDWIG KOLB



Nervenzellen übermitteln Informationen in Form von elektrischen Impulsen, so genannten Aktionspotenzialen. Um diese Signale an andere Neurone weiterzugeben, nutzen sie spezialisierte Kontaktstellen, für die der britische Physiologe und Nobelpreisträger Charles S. Sherrington (1857–1952) den Begriff Synapse prägte (von griechisch *syn* für zusammen und *haptain* für ergreifen, fassen). Synapsen bilden sich in der Regel zwischen dem Ende des Axons (des längsten Fortsatzes) der sendenden Nervenzelle und dem Zellkörper, einem Dendriten oder einem so genannten Dorn (einem kleinen Fortsatz auf einem Dendriten) der empfangenden Zelle.

Meist erfolgt die Signalübertragung an den Synapsen jedoch nicht über einen direkten elektrischen Kontakt, wie es etwa bei einer Steckdose der Fall ist. Vielmehr sind Sender und Empfänger durch einen schmalen Spalt voneinander getrennt. Deshalb muss jedes von einer Nervenzelle weitergegebene Aktionspotenzial vorübergehend in ein chemisches Signal umgewandelt werden: Bei elektrischer Aktivierung schüttet die Senderzelle Neurotransmitter aus, die über den synaptischen Spalt zur Empfängerzelle gelangen. Dort binden diese Botenstoffe an Rezeptorproteine, was eine Reaktionskette im Zellinneren in Gang setzt. Letztlich entsteht dadurch in der nachgeschalteten Nervenzelle erneut ein elektrisches Signal (siehe Grafik S. 62).

»Warum so kompliziert?«, mag man sich fragen. Schließlich kostet das Zusammenspiel elektrischer und chemischer Signale wertvolle Zeit, die in kritischen Situationen – beispielsweise auf der Flucht vor einer Gefahr – über Leben und Tod entscheiden kann. Außerdem müssten die hochkomplexen zellulären und biochemischen Prozesse während der Signalübertragung prinzipiell fehleranfälliger sein.

Tatsächlich gibt es auch rein elektrische Synapsen (siehe G&G 12/2005, S. 52). Sie zeichnen sich durch eine extrem schnelle Signalweiterleitung aus und kommen vor allem dann zum Einsatz, wenn es gilt, die Aktivität größerer Nervenzellgruppen zu synchronisieren. Besonders häufig treten sie in niederen Tieren wie Krebsen auf, wo sie etwa die Bewegungen bei Fluchtreaktionen koordinieren. Im Verlauf der Evolution haben chemische Synapsen offenbar jedoch an Bedeutung gewonnen. Bei erwachsenen Menschen übersteigt ihre Zahl jene elektrischer Kontakte um ein Vielfaches.

Der wesentliche Vorteil chemischer Synapsen liegt in ihrer großen Flexibilität. Fast alle der

zahlreichen Einzelschritte, die dort zur Signalweiterleitung beitragen, sind getrennt voneinander regulierbar. So lässt sich die Übertragung an chemischen Synapsen präzise auf die jeweiligen Bedürfnisse abstimmen. Diese als »synaptische Plastizität« bezeichnete Anpassungsfähigkeit des Nervensystems ist die Grundlage aller höheren Hirnleistungen, von der Schallortung bis zur Gedächtnisbildung.

Zu den plastischen Veränderungen tragen sowohl die sendenden (präsynaptischen) als auch die empfangenden (postsynaptischen) Teile chemischer Synapsen bei. Letztere sind für die meisten *langfristigen* Anpassungen der Übertragungsleistung verantwortlich. Hierzu zählen vor allem Modulationen der Rezeptoren für bestimmte Botenstoffe. Der veränderte Zustand hält selbst bei im Labor kultivierten Gewebeproben mehrere Stunden an – im intakten Gehirn besteht er unter Umständen ein Leben lang fort.

Neuronales Feintuning

Präsynaptische Plastizitätsmechanismen wie vermehrte Ausschüttung des Neurotransmitters dauern hingegen oft nur einige hundert Millisekunden an und fast nie länger als ein paar Minuten. Sie helfen etwa bei der Ortung einer Schallquelle oder beim Anpassen an besonders starke oder schwache Sinnesreize. Auch das Arbeitsgedächtnis, mit dessen Hilfe Sie sich am Ende dieses Satzes hoffentlich noch an seinen Anfang erinnern, nutzt diesen Plastizitätsmechanismus. Schnell ein hupendes Auto lokalisieren, beim Zappen vor dem Fernseher nicht den Überblick verlieren oder einem anfliegenden Schneeball ausweichen – das alles wäre ohne präsynaptische Kurzzeitplastizität nicht möglich.

Erst in den letzten Jahren ist es Wissenschaftlern gelungen, die dabei ablaufenden hochkomplexen zellulären und molekularen Prozesse zu verstehen. Im sendenden Teil einer typischen Synapse im Gehirn befinden sich meist mehrere hundert Vesikel: kleine membranumhüllte Bläschen, die Neurotransmittermoleküle enthalten. Sie durchlaufen dort einen komplizierten Zyklus von Verschmelzungs- und Abspaltungsreaktionen, in deren Verlauf sie die Transmittermoleküle in den synaptischen Spalt freisetzen (siehe Grafik S. 63).

Spezielle Transportproteine füllen die synaptischen Vesikel mit Botenstoff. Die Bläschen wandern dann zur »aktiven Zone« der Zelle am synaptischen Spalt. Dort durchlaufen sie einen Reifungsprozess, das Priming. Erst danach sind die Vesikel in der Lage, auf ein elektrisches Signal hin

AUF EINEN BLICK

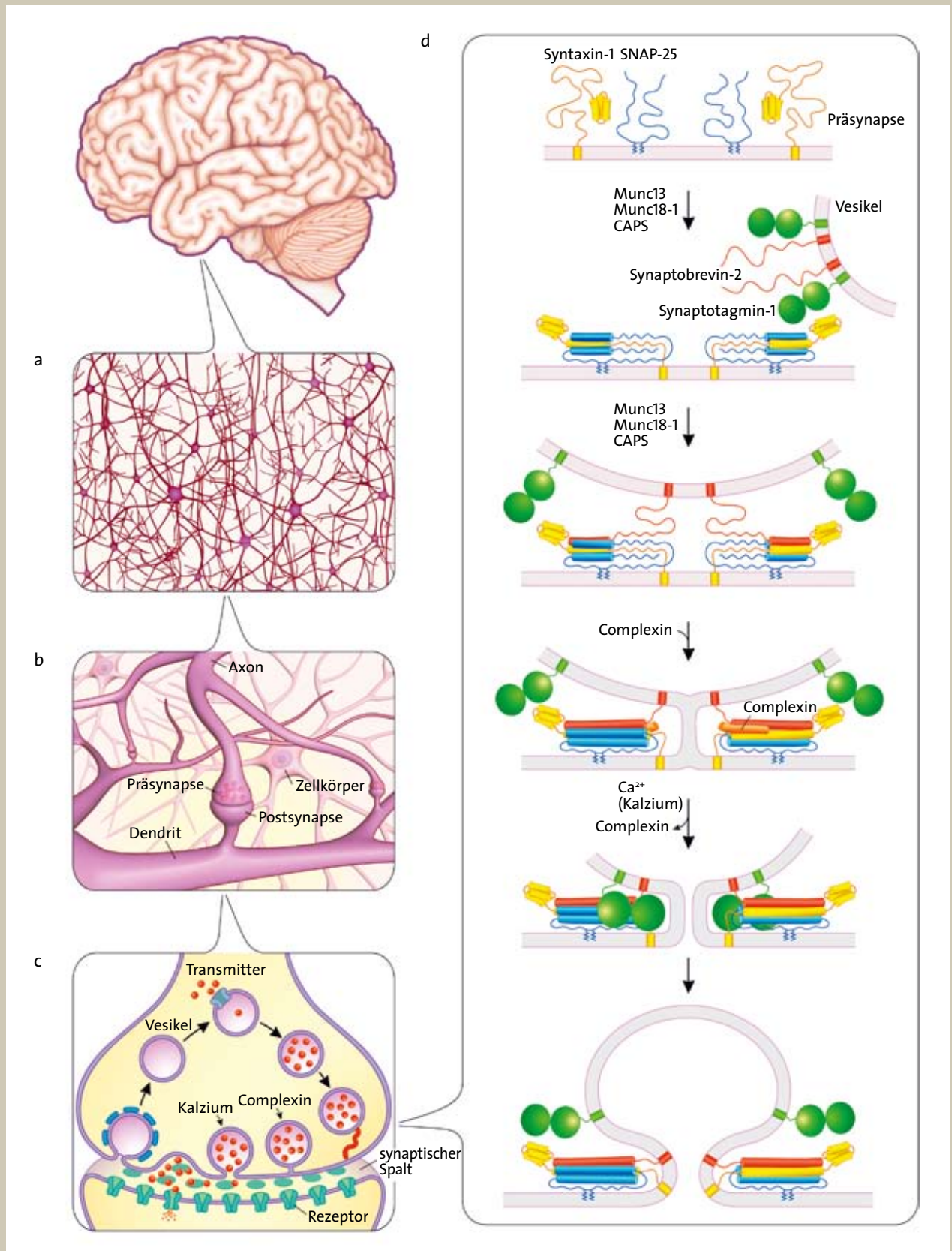
Chemische Kommunikation

1 Synaptische Kontakte zwischen Neuronen stellen sicher, dass das menschliche Nervensystem Informationen effizient weiterleitet und verarbeitet.

2 An einer Synapse setzt ein eintreffender elektrischer Impuls Botenstoffe aus Vesikeln frei. Die Moleküle gelangen über den synaptischen Spalt auf die gegenüberliegende Seite und binden dort an Rezeptoren. Das löst ein neues elektrisches Signal im nachgeschalteten Neuron aus.

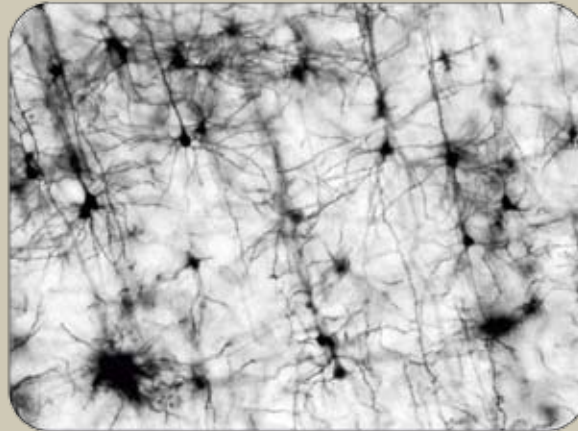
3 Störungen einzelner an der Transmitterfreisetzung beteiligter Proteine sind an verschiedenen Erkrankungen beteiligt, etwa an Schizophrenie, Depressionen oder ADHS.

Zoom ins Gehirn

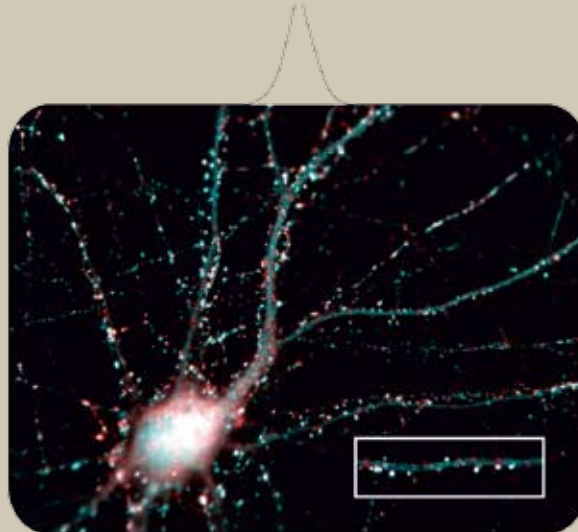


Nervenzellen und Synapsen

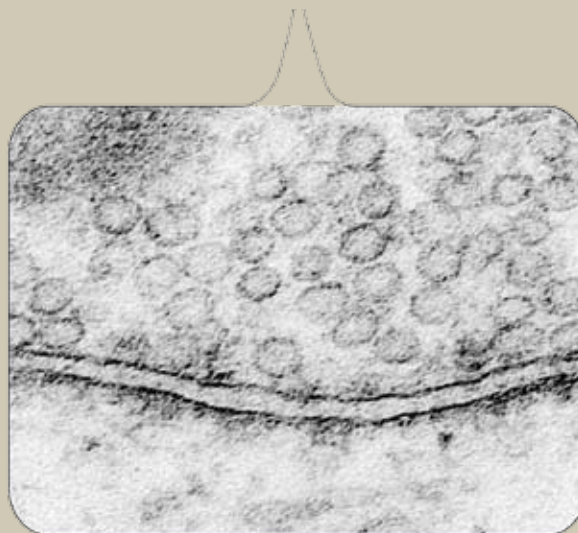
Das menschliche Gehirn besteht aus etwa 100 Milliarden Nervenzellen (a), deren 30 bis 80 Mikrometer große Zellkörper über sendende und empfangende Fortsätze miteinander verbunden sind: Axone und Dendriten (b). An den einige hundert Nanometer großen Kontaktstellen, den Synapsen, findet die Informationsübertragung zwischen Neuronen statt. Erreicht ein elektrisches Signal die Präsynapse, führt dies zur Freisetzung von Botenstoffen, den Neurotransmittern, die durch den synaptischen Spalt zur Postsynapse gelangen und dort erneut ein elektrisches Signal auslösen. Um Neurotransmitter auszuschießen, fusionieren synaptische Vesikel mit der Zellmembran (c). Die etwa 40 Nanometer großen Bläschen enthalten die Transmittermoleküle und setzen sie nach Verschmelzung mit der Zellohülle in den synaptischen Spalt frei. Danach werden die Vesikel durch einen als Endozytose bezeichneten Prozess zurückgewonnen. Die Fusion der synaptischen Vesikel mit der Zellmembran wird von den SNARE-Proteinen Synaptobrevin-2, Syntaxin-1 und SNAP-25 gesteuert (d). Zahlreiche Kontrollproteine wie Munc13, Munc18-1, CAPS und Complexin regulieren deren Funktion und ermöglichen so eine präzise, effektive und flexible Transmitterfreisetzung.



Die Nervenzellen in diesem Schnittpräparat aus der Großhirnrinde wurden mit Hilfe eines Verfahrens angefärbt, das auf den italienischen Arzt und Nobelpreisträger Camillo Golgi (1843–1926) zurückgeht.



Entlang der Dendriten einer Nervenzelle befinden sich zahlreiche Synapsen, die hier mit Hilfe fluoreszierender Antikörper sichtbar gemacht wurden. Die vom hell leuchtenden Zellkörper ausgehenden Dendriten sind schwach gefärbt. Die Synapsen an den Dendriten erscheinen als intensiv leuchtende Punkte (siehe Ausschnittvergrößerung im Bild).



Erst unter dem Elektronenmikroskop werden die typischen Merkmale von Synapsen sichtbar: Im sendenden, präsynaptischen Teil sieht man zahlreiche synaptische Vesikel (im Bild oben). Er ist durch einen Spalt vom empfangenden, postsynaptischen Teil der Synapse getrennt.

Vorsicht, Gift!

Mehrere hochtoxische Substanzen greifen jene Proteine an, die an der Vesikelfusion beteiligt sind, und blockieren dadurch die Neurotransmitterfreisetzung. So verhindert das bei Wundstarrkrampf entstehende Tetanustoxin oder das in verdorbenem Fleisch vorkommende Botulinumtoxin (»Botox«) die Bildung des SNARE-Komplexes.

Ein Großteil unseres Wissens über die molekularen postsynaptischen Mechanismen verdanken wir dem US-amerikanischen Neurowissenschaftler **Eric Kandel**, der im Jahr 2000 für seine Erkenntnisse den Nobelpreis für Medizin erhielt (siehe G&G 4/2006, S. 62 und G&G 5/2008, S. 64).

QUELLEN

Jahn, R., Scheller, R.H.: SNAREs – Engines for Membrane Fusion. In: Nature Reviews Molecular Cell Biology 7, S. 631–643, 2006.

Südhof, T.C., Rothman, J.E.: Membrane Fusion: Grappling with SNARE and SM Proteins. In: Science 323, S. 474–477, 2009.

Wojcik, S.M., Brose, N.: Regulation of Membrane Fusion in Synaptic Excitation-Secretion Coupling: Speed and Accuracy Matter. In: Neuron 55, S. 11–24, 2007.

ihren Inhalt durch Verschmelzen mit der Zellmembran in den Spalt abzugeben. Die fusionierten Membranteile gelangen durch »Endozytose« ins Zellinnere, wo sie für den Aufbau neuer synaptischer Vesikel zur Verfügung stehen.

Der komplexe Zyklus aus Vesikelfusion und Endozytose läuft relativ langsam ab. Es können mehrere Minuten verstreichen, bis ein einzelnes Vesikel wieder für einen neuen Einsatz bereit ist. Da aber manche Synapsen zeitweise Hunderte synaptischer Vesikel pro Sekunde verbrauchen, halten sie ständig sehr viele reife transmittergefüllte Bläschen bereit und beschleunigen den Priming-Prozess bei sehr starkem oder länger andauerndem Feuern. Auf diese Weise funktionieren sie auch noch bei hoher Belastung zuverlässig. Erst wenn die Aktivität so hoch ist, dass die Rate der Vesikelfusion die des Priming übersteigt, erschöpft sich das Reservoir an Vesikeln, bis die Synapse schließlich versagt.

Aufwändige Verschmelzung

Das Priming synaptischer Vesikel und ihre Fusion mit der Zellmembran werden durch einen komplizierten Proteinapparat gesteuert, dessen Aufbau und Funktion Forscher in den letzten 20 Jahren entschlüsselten (siehe Grafik S. 62). Für die Fusionsreaktion selbst sind drei Proteine verantwortlich, von denen eines, Synaptobrevin-2, in der Oberfläche des Vesikels verankert ist, während die anderen beiden, Syntaxin-1 und SNAP-25, in der Zellmembran sitzen. Der Biochemiker Reinhard Jahn vom Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen wies 1998 nach, dass sich diese drei Proteine während des Primings wie ein Reißverschluss zu einem stabilen Gebilde zusammenlagern können, der als SNARE-Komplex bezeichnet wird. Dieser Vorgang liefert die nötige Energie, um die Vesikel- und Zellmembranen zu verschmelzen. Allerdings sind allein durch SNARE-Komplexe vermittelte Fusionsreaktionen zu langsam für eine effektive Synapsentätigkeit, weshalb weitere Proteine das Ganze bei Bedarf beschleunigen.

Unsere eigenen Forschungen wie auch die von Kollegen haben gezeigt, dass zunächst drei Proteine die Zusammenlagerung des SNARE-Komplexes steuern: Munc18-1, Munc13 und CAPS. In einem nächsten Schritt bindet ein weiteres Protein, Complexin, an den bereits teilweise zusammengesetzten Komplex und bereitet ihn für die Fusion vor. Diese wird dann durch die elektrische Aktivierung der Präsynapse und den darauf folgenden Einstrom von Kalziumionen ausgelöst.

Erst kürzlich entdeckte der deutsch-amerikanische Molekularbiologe Thomas Südhof von der Stanford University in Kalifornien, dass das »Sensorprotein« Synaptotagmin-1 die Hauptrolle bei dieser Fusion spielt. Es bindet gleichzeitig Kalziumionen, die Vesikelmembran, die Zellmembran und den SNARE-Komplex, was schließlich Vesikel- und Zellmembran verschmelzen lässt. Allerdings sind die Anpassungsfähigkeit und Effektivität des Vorgangs vom exakten Wechselspiel vieler verschiedener Proteinkomponenten abhängig. Wird es gestört – etwa durch Mutation eines für die Transmitterfreisetzung wichtigen Gens –, sind die Folgen oft katastrophal.

Immer mehr Studien weisen einen Zusammenhang zwischen genetischen Veränderungen präsynaptischer Proteine und verschiedenen Erkrankungen beim Menschen nach. So sind etwa Variationen im SNAP-25-Gen für bestimmte Formen von ADHS (Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung) mitverantwortlich. Wahrscheinlich verringern diese Genvarianten die SNAP-25-Produktion in den Nervenzellen. Da dieses Protein für die Fusion synaptischer Vesikel notwendig ist, hindert sein Verlust die Signalübertragung an den Kontaktstellen. Dabei ist allerdings noch unklar, welche Gehirnregionen besonders beeinträchtigt sind.

Eine teilweise Blockade der Complexin-Funktion scheint bei verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen eine Rolle zu spielen. Bereits vor über zehn Jahren entdeckte der britische Psychiater Paul Harrison von der Oxford University, dass schizophrene Patienten über ungewöhnlich wenig Complexin im Gehirn verfügen.

Inzwischen gehen viele Neurologen und Psychiater davon aus, dass nicht nur einige Schizophrenieformen, sondern auch bestimmte Symptome der huntingtonschen Krankheit, von Depressionen oder von bipolaren Störungen auf Complexin-Mangel zurückzuführen sind. Unsere eigenen Arbeiten an Mäusen mit Mutationen in Complexin-Genen zeigen, dass eine Abnahme der Complexin-Produktion in Nervenzellen die Transmitterfreisetzung an Synapsen auf vielfältige Weise stören kann. Abhängig davon, welche Hirnregionen von dem Complexin-Verlust betroffen sind, resultieren daraus unterschiedliche Krankheitssymptome. ~

Nils Brose ist Biochemiker und Direktor der Abteilung Molekulare Neurobiologie am Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin in Göttingen. Ludwig Kolb ist dort Mitarbeiter und steuert die Infografiken bei.