Grundlagen der Neurobiologie

- Neurowissenschaften:
 - Historischer Rückblick
 - Neurowissenschaften heute
- Neuronen und Glia (Zellbiologie)
- Prinzipien der Nervenreizleitung
- Prinzipien der synaptischen Kommunikation
- Neurotransmitter und Rezeptoren

Prinzipien der synaptischen Kommunikation: Lernziele

Synapsentypen:

elektrische und chemische Synapsen

Signaltransduktion an der chemischen Synapse

- allg. Morphologie/Zellbiologie
- Klassifikation von Synapsentypen
- Elementare Schritte der Signaltransduktion
- Molek. Mechanismen der Transmitterfreisetzung
- Postsynaptische Signale
 - Postsynaptische Potentiale
 - Metabotrope Signaltransduktion
- Lebenszyzklus eines Neurotransmitters
- Synaptische Integration

Synapsen

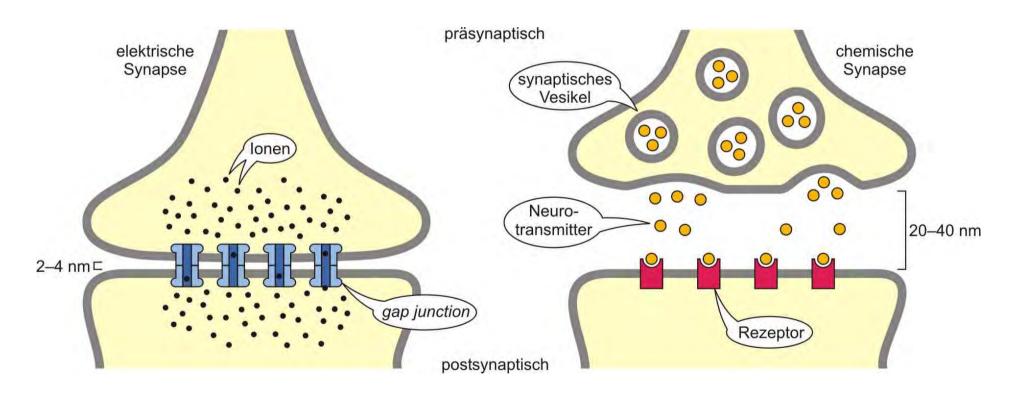
Definition: von griech. synapsis = Verbindung

• spezialisierte morphologische Kontaktstellen zwischen Nervenzellen, bzw. zw. Nervenzellen und muskulären oder sekretorischen Effektorzellen

2 Typen von Synapsen:

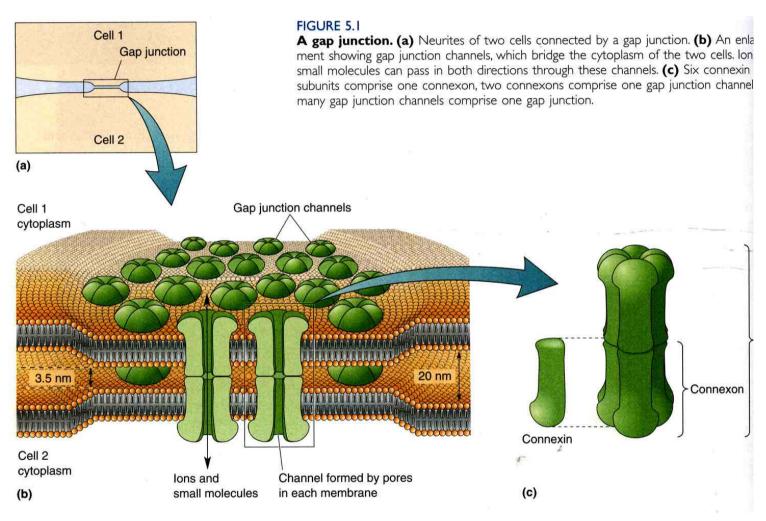
- elektrische Synapsen: Poren (gap junctions) ermöglichen elektrische Kommunikation.
- chemische Synapsen: Ausschüttung von Signalstoffen (Neurotransmitter) ermöglicht eine Erregungsübertragung.

Informationsübertragung an der Synapse



Signalübertragung: elektrisch bidirektional Signalübertragung: elektrisch-chemisch-elektrisch unidirektional

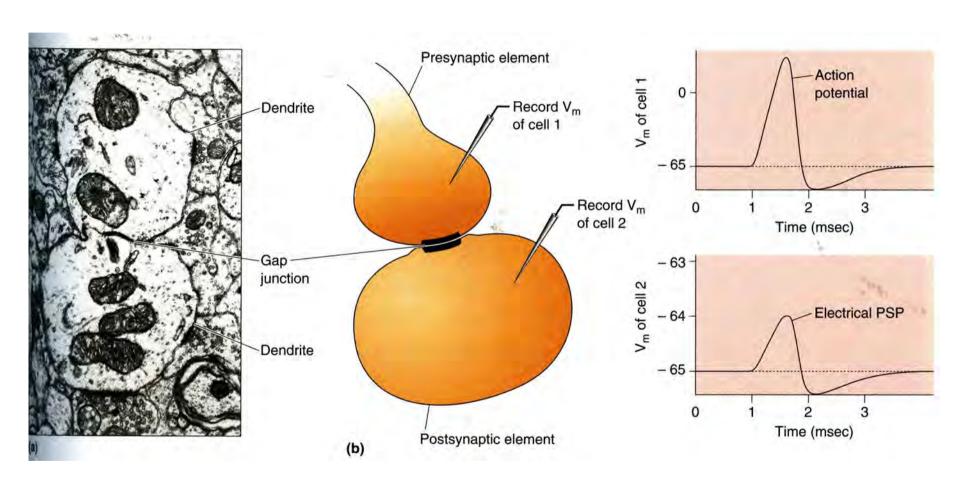
Elektrische Synapsen im Detail



gap junction Kanal

- Durchlässig für Ionen (z. B. Na+, Ca²+) und kleine Moleküle ≤1 kD,
- z. B. cAMP, IP₃, Aminosäuren, Nukleotide.
- → bidirektionales Signal, Kopplung der durch gap juctions verb. Zellen

Elektrische Synapsen im Detail



dendro-dendritische gap junction Synapse → Synchronisation

PSP: postsynaptisches Potential

- vom Betrag her sehr klein: ca 1 mV
- einzelnes PSP reicht nicht aus für Generierung eines Aktionspotentials

Elektrische Synapsen: Funktionen

Elektrische Synapsen ermöglichen extrem schnelle Signalübertragung, da sie elektrisch gekoppelt sind.

→ Synchronisierte Kopplung und Regulation von Zellverbänden

Invertebraten und Fische: Elektrische Synapsen überbrücken sensorische Neuronen und Motorneuronen um sehr rasche Fluchtreflexe auszulösen.

Vertebraten:

CNS: eher selten (Beispiel: Retina) wichtig für **Synchronisation von Neuronenpopulationen** (Kopplung von Dendriten: dendrodendritische Synapsen) einzelne PSPs sind sehr klein→Summation multipler Inputs

ausserhalb des CNS: Koordinierte Kontraktion von Kardiomyozyten und Muskelzellen des Darms (Peristaltik).

Regulation der gap junction Kopplung durch einen Neurotransmitter

Mitte: Retina Neuron,
gefüllt mit Lucifer yellow
→ Diffusion über gap junctions
in gekoppeltem Neuronenverband

Behandlung mit Dopamin

vor Lucifer yellow Injektion

→ gap junctions geschlossen

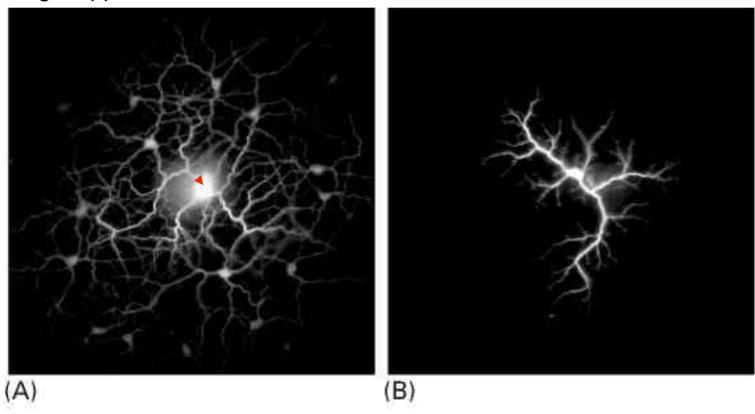


Figure 19–18. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Otto Loewi 1920er: experimenteller Nachweis der chemischen Signaltransduktion an der Synapse

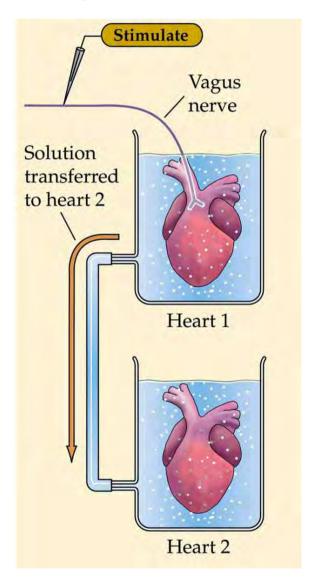
Experimente am Froschherz:

- 1. elektrische Stimulation des Vagusnerves
- → Herzfrequenz sinkt.
- 2. Transfer der Lösung auf ein zweites Herz
- → Herzfrequenz sinkt ebenfalls.

Lösung muss einen Stoff enthalten haben der durch elektrische Stimulation des Vagusnerv ausgeschüttet wurde.

= "Vagusstoff" = Acetylcholin, wirkt über muskarinischen mAChR (GPCR) des Herzmuskels.

(nAChR des Muskels, siehe später)



Quelle: Purves, Neurobiology (textbook)

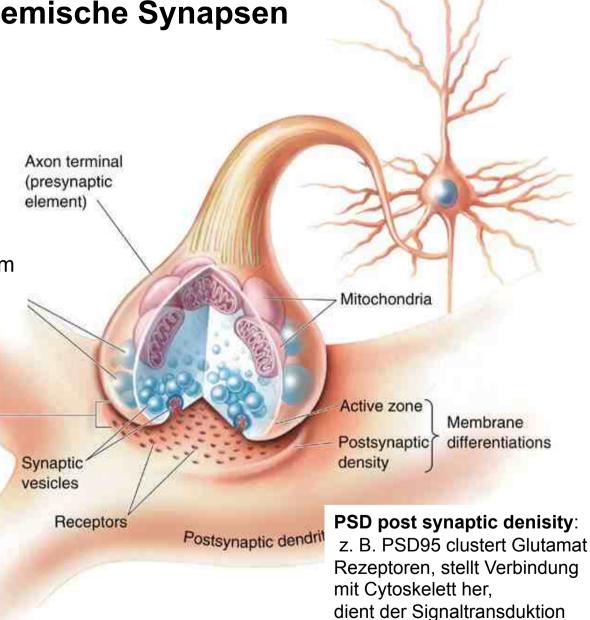
Chemische Synapsen

Sekretorsiche Granula 100 nm enthalten Neuropolypeptide

synapt. Spalt:

20-50 nm gefüllt mit Proteinen der extrazellulären Matrix ECM

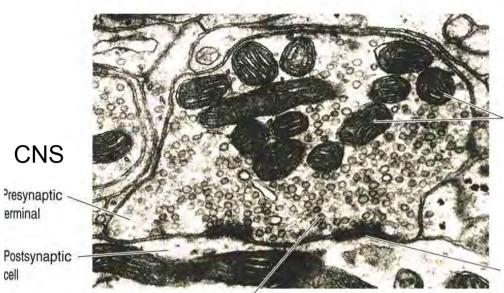
synapt. Vesikel 50nm enthalten niedermolekulare "klassische" Neurotransmitter



e.g. Aktivierung von Kinasen

Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd Ed, Bear, Connors, and Paradiso Copyris

Chemische Synapsen im EM-Bild



- Mitochondria

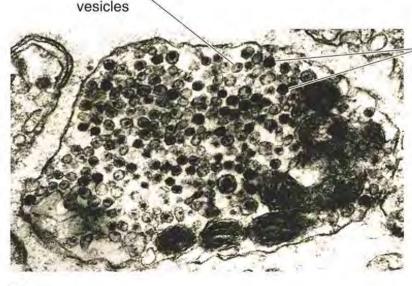
Aktive Zone (Vesikelfusionsbereich) mit prä- und postsynaptischen

Spezialisierungen

(elektronendicht, da proteinreich)

Synaptiache Vesikel: klein und "durchsichtig" im EM (nicht elektronendicht)

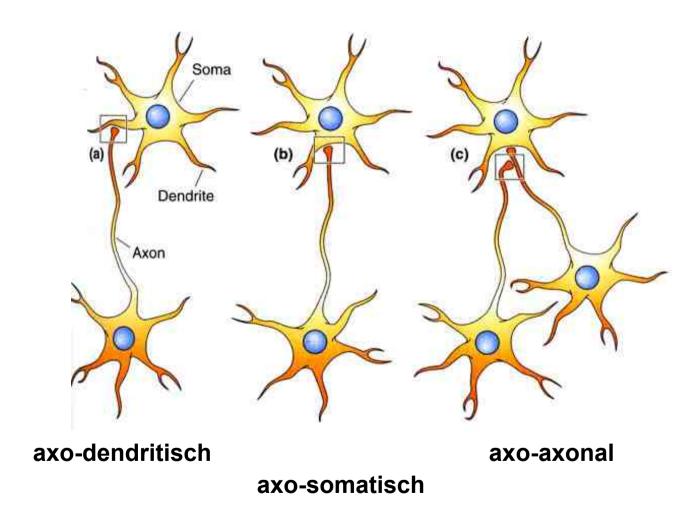




Dense core granula (=sekt. Granula) groß, elektronendicht mit Neuropeptiden (Peptid-Transmitter)

Grundregel: i. A.1 Transmitter/Synapse ...aber es gibt auch Synapsen mit Kotransmittern, z.B. ein klassischer Transmitter und ein Peptidtransmitter

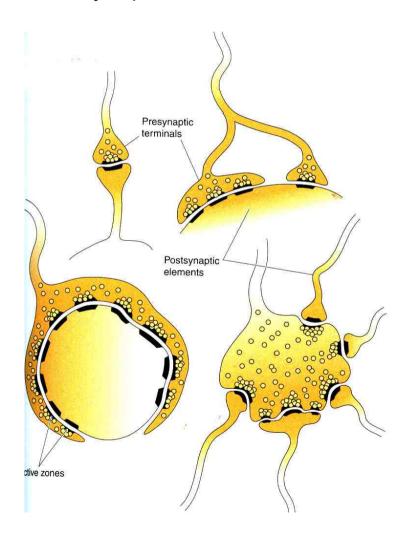
Klassifikation von Synapsen I



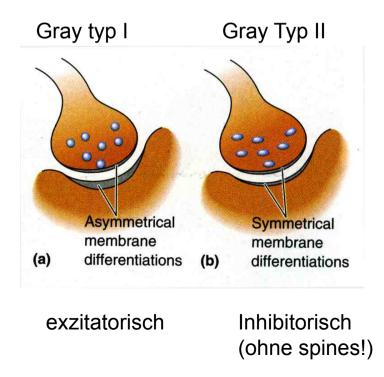
(nicht gezeigt,da selten im ZNS: dendrodendritisch→ Gap junctions)

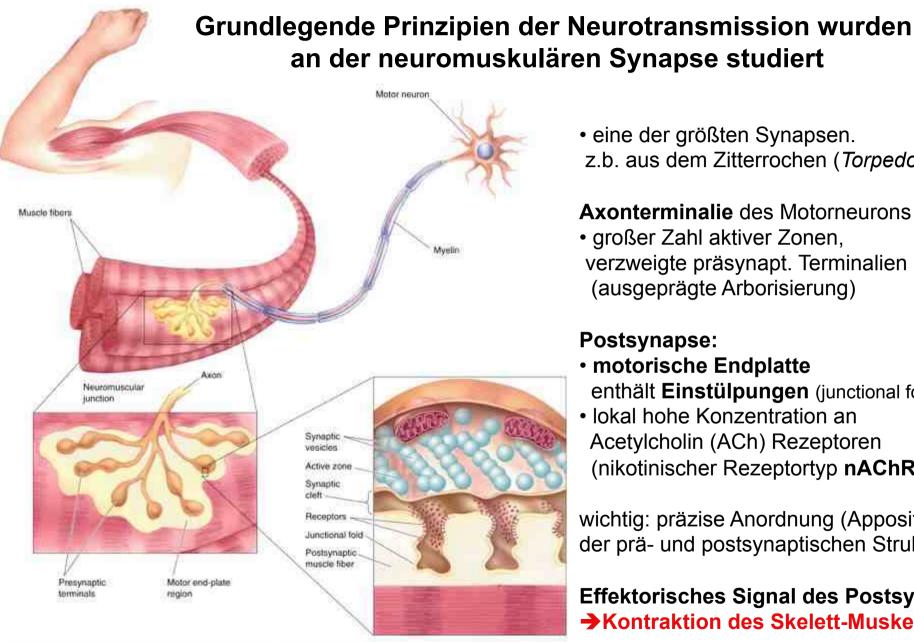
Synapsen können in Form und Größe variieren:

- große Synapsen haben mehrere aktive Zonen
- Postsynapse ist nicht automatisch eine Spinestruktur



2 Katergorien von synaptischen Membrandifferenzierungen:





• eine der größten Synapsen. z.b. aus dem Zitterrochen (*Torpedo*)

Axonterminalie des Motorneurons mit

 großer Zahl aktiver Zonen, verzweigte präsynapt. Terminalien (ausgeprägte Arborisierung)

Postsynapse:

- motorische Endplatte enthält Einstülpungen (junctional folds)
- lokal hohe Konzentration an Acetylcholin (ACh) Rezeptoren (nikotinischer Rezeptortyp **nAChR**)

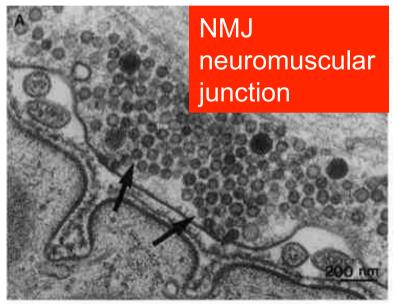
wichtig: präzise Anordnung (Apposition) der prä- und postsynaptischen Strukturen

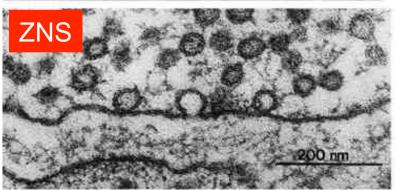
Effektorisches Signal des Postsynapse:

→ Kontraktion des Skelett-Muskels

Neuroscience: Exploring the Brain, 3rd Ed, Bear, Connors, and Paradiso Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins

ZNS- und Neuromuskuläre Synapsen





NMJ:

1Aktionspotential führt zu koordinierter Freisetzung von 50-100 SV. Sicherheitsfaktor: jedes (auch ein suboptimales) Aktionspotential führt zur Muskel-Kontraktion

ZNS:

1Aktionspotential führt zur Freisetzung von 1-3 SV.

Klinische Relevanz:

vielfältige Krankheitsbilder bei Transmissionsstörungen an der NMJ (z. B. **Myastenia gravis** und andere Myastenien)

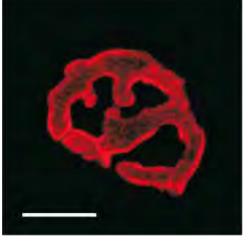
AChR an der NMJ: Angriffspunkt für Gifte und Pharmaka

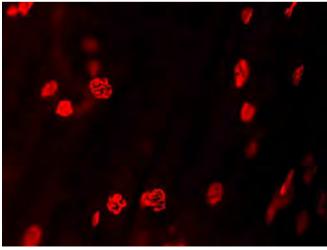
z B Schlangengifte α -Bungarotoxin, Cobratoxin oder Pfleilgifte (Curare) binden an nikotinischen nACh-Rezeptor und blockieren die meuromuskuläre Reizleitung

- → Lähmung, Atemstillstand (Diaphragma bewegt sich nicht mehr).
- **→**Experimentell:
- → Fluoreszenzmarkiertes α-Bungarotoxin (BTX) färbt die postsyn. Rezeptorcluster auf den Muskelfasern (siehe Bild Mitte und rechts).



Bungarus mulicinctus (BTX, peptiderges Toxin)





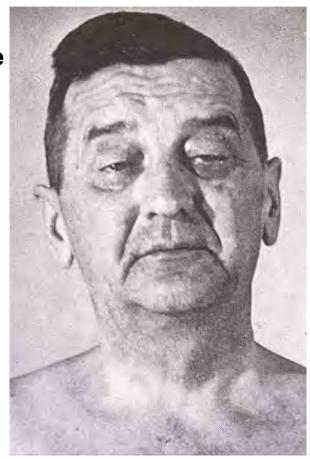
Symptome bei Myasthenia gravis

Symptome u.a.:

- belastungsabhängige Muskelschwäche (rasche Ermüdung)
- hängende Augenlieder
- Sehstörungen (Doppelbilder)

Therapie

- Acetyl-Cholinesterase-Inhibitor
- Immunsuppressiva wie Glucocortikoide



molekulare Ursachen: Autoantikörper gegen nikotinischen ACh-Rezeptor

- → dadurch beschleunigter Abbau des Kanals,
- → reduzierte Rezeptordichte an der Postsynpase

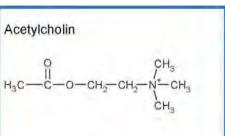
Elementare Schritte der synaptischen Signaltransduktion

- Synthese des Neurotransmitters
- Verpacken des Neurotransmitters in Vesikel
- Ankunft des Aktionspotentials in der Präsynapse triggert die Transmitterfreisetzung: Fusion mit der präsynaptischen Membran.
- Transmitter wird in den synaptischen Spalt ausgeschüttet
- Binden des Neurotransmitters an postsynaptischen Rezeptor bewirkt ein elektrisches oder biochem. Signal in der Postsynapse.
- Entfernen des Neurotransmitters aus dem synaptischen Spalt

Strukturen einiger nicht-peptiderger Neurotransmitter

Amine

Aminosäuren



Aus Müller-Esterl, Biochemie, @ 2004 Elsevier Gmbi-

Catecholamine

biogene **Amine**

Weitere: Purine, z. B. ATP

Niedermolekulare,

nicht-peptiderge,

="klassische" Transmitter

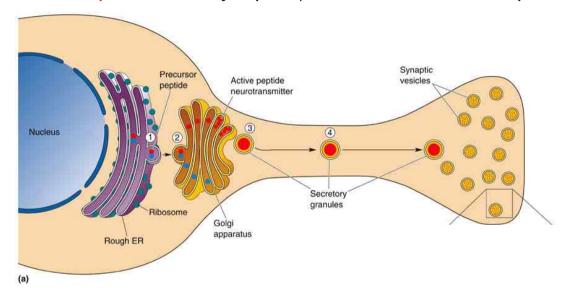
Peptiderge Neurotransmitter

Beispiele hochmolekularer "nichtklassischer" Transmitter:

- Enkephalin (Schmerz)
- Endorphine (Schmerz)
- Substance P (Schmerz)
- Neuropeptide Y (Hypothalamus)
- Somatostatin (= growth hormone GH)
- Neurohormone (e.g. Oxytocin, Vasopressin, Hypothalamus)
- Thyrotropin releasing homone TRH etc.

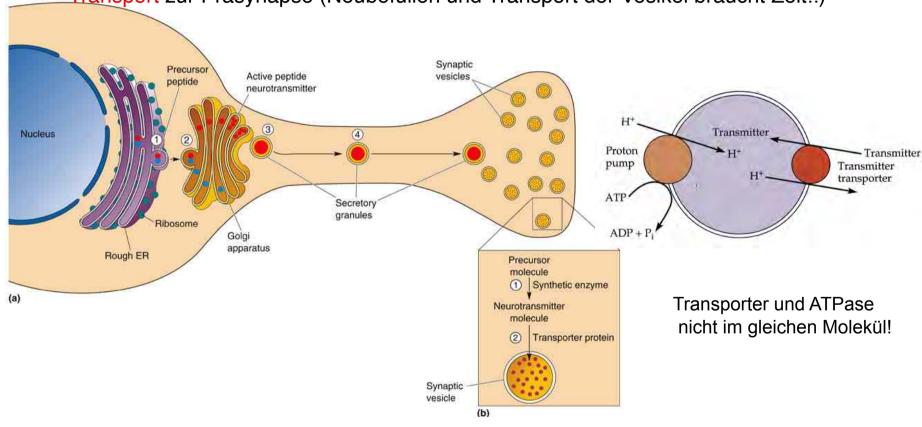
Neurotransmitter Synthese und Speicherung

1) Neuropeptide werden im ER synthetisiert, prozessiert und im Golgi in sekretorische Granula, sogenannte DCVs (dense core vesicles) verpackt → schneller axonaler Transport zur Präsynapse (Neubefüllen und Transport der Vesikel braucht Zeit!!)



Neurotransmitter Synthese und Speicherung

 Neuropeptide werden im ER synthetisiert, prozessiert und im Golgi in sekretorische Granula, sogenannte DCVs (dense core vesicles) verpackt → schneller axonaler Transport zur Präsynapse (Neubefüllen und Transport der Vesikel braucht Zeit!!)



2) Niedermolekulare NT werden lokal im Cytoplasma der Präsynapse synthetisiert und durch vesikuläre Transporter in die SV importiert. ATP-getriebene Protonenpumpe baut H+-Gradienten auf, der zum Import von Transmitter in die SV benützt wird (Antiporterprinzip).

Sekretion der Neuropeptide

Unterliegt etwas anderen Mechanismen als bei niedermolekularen, "klassischen" Transmittern:

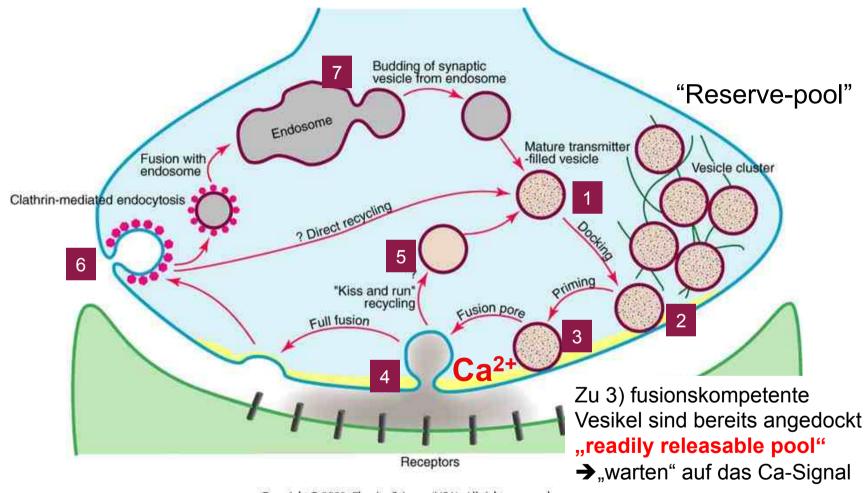
 erfolgt über Exocytose von dense core vesicles nach "bursts" von Aktionspotentialen (mehrere hochfrequente APs), während synaptisceh Vesikel (SV) auf einzelne Aktionspotentiale hin sekretiert werden können.

(es ist daher bei DCVs ein Ca²⁺ Anstieg in der gesamten Präsynapse und nicht nur in Mikrodomänen wie bei SV erforderlich.)

- Regeneration des dense core Vesikelpools ist langsam (da Protein de novo Synthese erforderlich)
- → Basale, schnelle Neurotransmission: über SV
- → Peptiderge Transmission: nach burst Stimulation über DCV

Synaptische Vesikel werden recycled

(synaptic vesicle cycle)

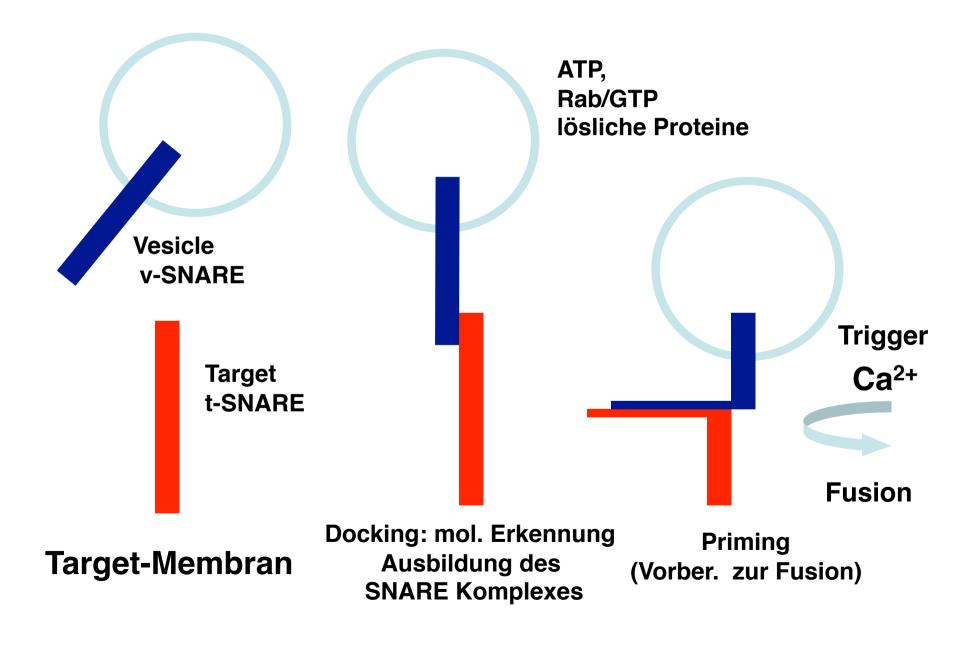


Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

Vesikelmembran mit ihren komplexen Proteinen wird wiederaufgenommen Befüllen mit Transmitter erfolgt lokal an der Präsynapse

→ wichtig für schnelle Bereitstellung neuer SV

SNARE-vermittelte Vesikelfusion: Stofftransport zw. vesikulären Zellkompartimenten





THE 2013 NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE



The Nobel Assembly at Karolinska Institutet has awarded

The 2013 Nobel Prize in Physiology or Medicine

jointly to

James E. Rothman, Randy W. Schekman and Thomas C. Südhof

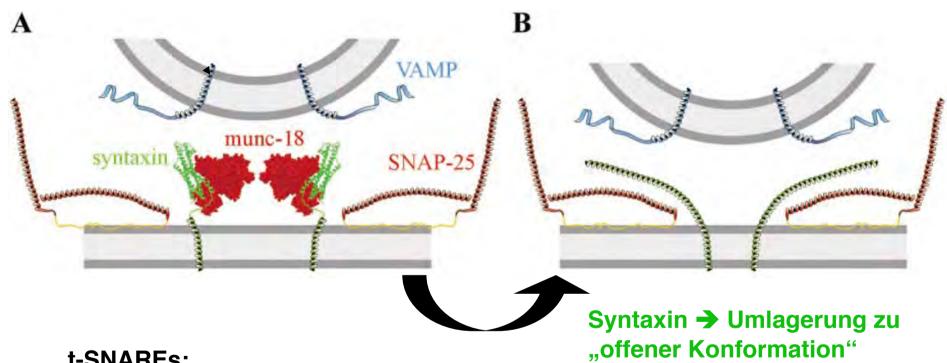
for their discoveries of machinery regulating vesicle traffic, a major transport system in our cells



Vesikelfusion: Molekulare Komponenten

v-SNARE:

VAMP = Synaptobrevin



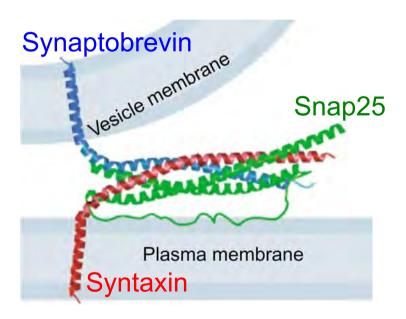
t-SNAREs:

Syntaxin: integr. TM-Protein Snap 25, membran-assoziert

- -Rückfaltung einer der beiden Helices von SNAP 25
- -munc18 diffundiert zunächst ab, aber stabilisiert in einem späteren Schritt den SNARE-Komplex (Doppelfunktion),

Munc-18 essentielle Komponente, Munc18-KO lethal

Vesikelfusion II

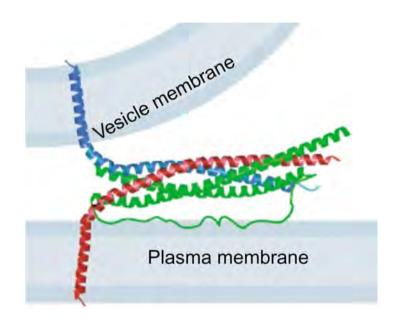


- Rückfaltung einer der beiden Helices von SNAP 25
- Reißverschluß-artige Verdrillung vom Ende her
- → Ausbildung eines 4-Helix-bündels:
- 2 Helices aus SNAP 25,
- je eine Helix aus Synaptobrevin und Synatxin.
- → Hydrophohlbe WW, Leucinzippermechanismus:hochkooperativ

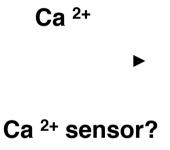
Schließen des "Reissverschlusses": → Annäherung von Vesikel und Membran

Vesikelfusion II

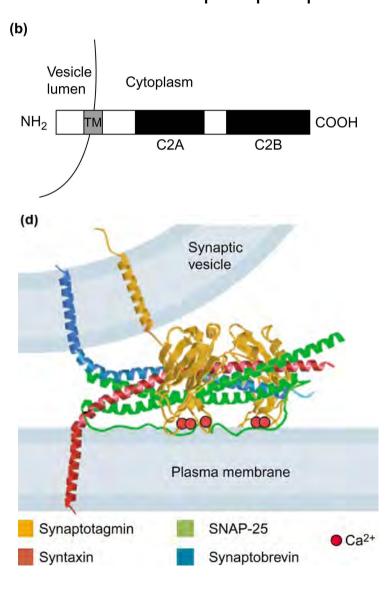
Synaptotagmin sitzt in der Vesikelmembran und wirkt als Ca²⁺ Sensor (C2 Domänen): umwickelt Helixbündel nach Ca²⁺ Bindung. Loopregionen der Ca²⁺ Bindedomänen interagieren über Ca²⁺ mit Membranphospholipiden



Ca 2+



- Rückfaltung einer der beiden Helices von SNAP 25
- Reißverschluß-artige Verdrillung vom Ende her → Ausbildung eines 4-Helix-bündels:
- 2 Helices aus SNAP 25, je eine Helix aus Synaptobrevin und Synatxin.
- → Hydrophobe WW, Leucinzippermechanismus





Synaptobrevin

Synaptobrevin

SNAP-25

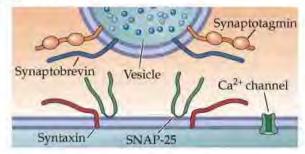
Syntaxin

Presynaptic plasma membrane

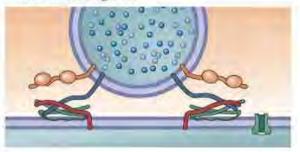
Trigger der Vesikelfusion ist lokaler Ca2+ Einstrom in unmittelbarer Nachbarschaft zu gedockten Vesikeln über Voltage dependent Ca²⁺ Channels

Quelle: Purves

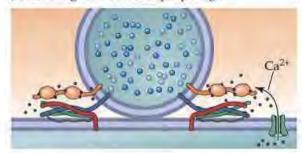
(B) (1) Vesicle docks



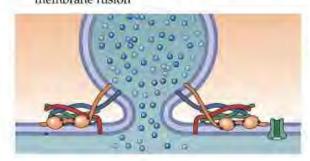
(2) SNARE complexes form to pull membranes together



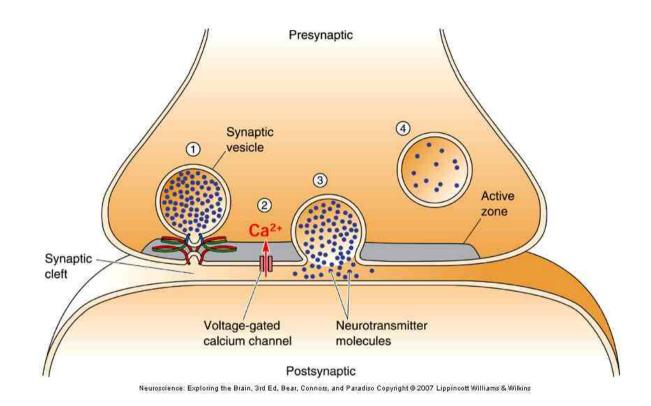
(3) Entering Ca2+ binds to synaptotagmin



(4) Ca²⁺-bound synaptotagmin catalyzes membrane fusion



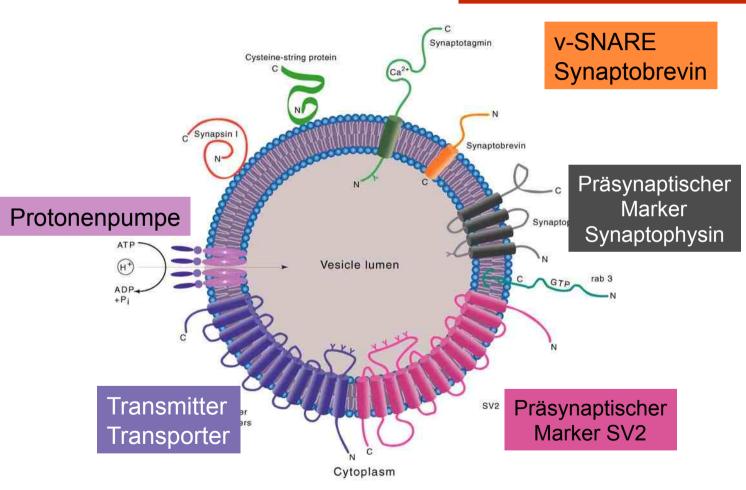
Transmitterfreisetzung durch Ca²⁺ getriggerte Exocytose



- Auslöser: <u>Lokaler Einstrom von Ca²⁺ durch spannungsabhängige</u>
 Ca²⁺Kanäle (VDCC, voltage dependent calcium channels)
- Aktionspotential depolarisiert Präsynapse → Öffnen der Ca²+Kanäle
- Verschmelzen der SV mit Membran (Exocytose) führt zu Transmitterausschüttung
- Extrem schnell: nur ca. 60 µs nach Öffnen der Ca²+Kanäle!

Struktur und Topologie der wichtigsten synaptischen Vesikelproteine

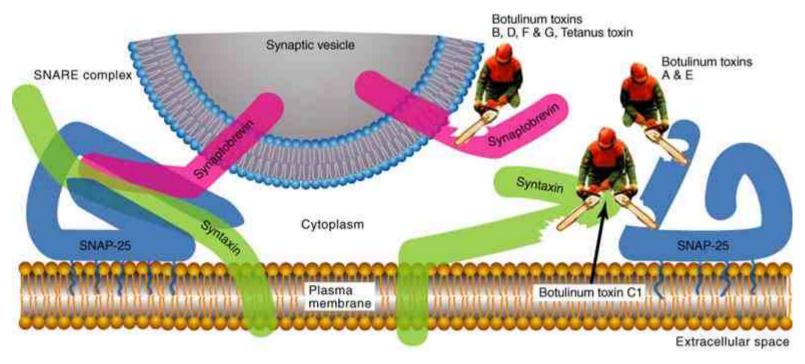
Ca ²⁺ Sensor Synaptotagmin



Copyright @ 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

Ein SV enthält viele Proteine, es lohnt sich also diese zu recyceln......

Wirkungweise bakterieller Neurotoxine



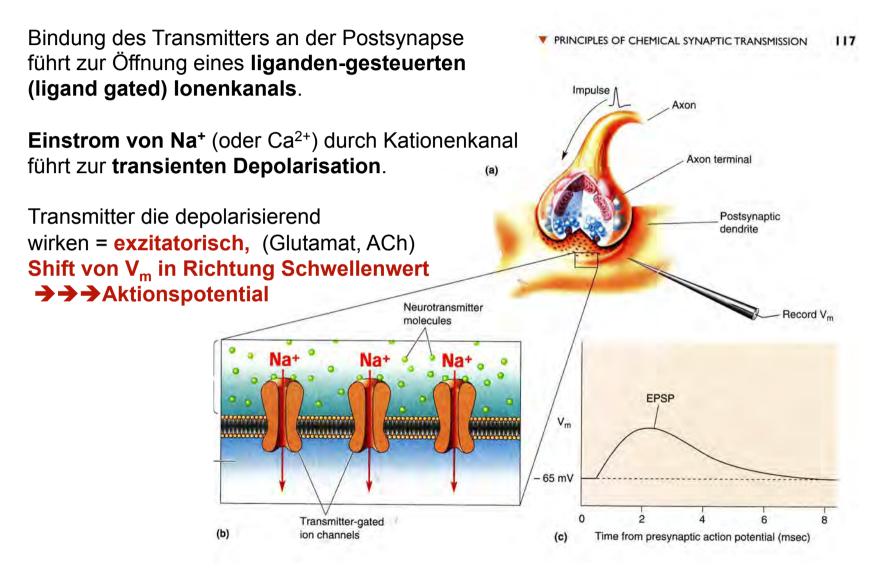
Copyright @ 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

Botulinumtoxine (Botox) und Tetanustoxin aus Clostridien sind **sequenzspezifische Proteasen**, die SNARE Proteine zerschneiden! → unterbinden NT Freisetzung, neurotoxisch

Elementare Schritte der synaptischen Signaltransduktion

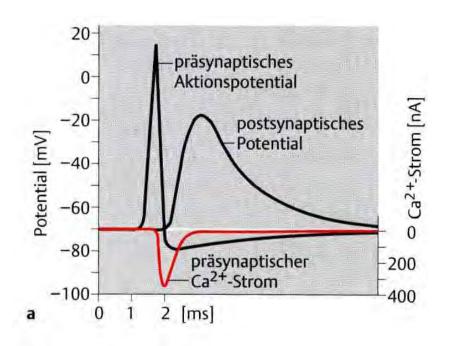
- Synthese des Neurotransmitters
- Verpacken des Neurotransmitters in Vesikel
- Ankunft des Aktionspotentials in der Präsynapse triggert die Transmitterfreisetzung: Fusion mit der präsynaptischen Membran.
- Transmitter wird in den synaptischen Spalt ausgeschüttet
- Binden des Neurotransmitters an postsynaptischen Rezeptor bewirkt ein elektrisches oder biochem. Signal in der Postsynapse.
- Entfernen des Neurotransmitters aus dem synaptischen Spalt

Neurotransmitter öffnen Kanäle und verändern das Membranpotential: Depolarisation

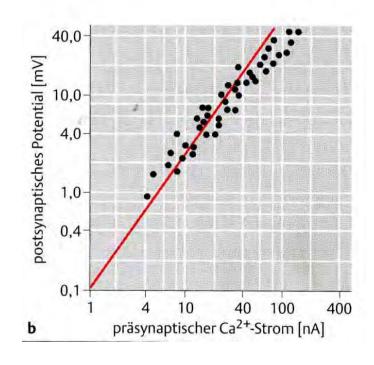


EPSP: exzitatorisches postsynaptisches Potential

Rolle von Ca²⁺ bei der synaptischen Übertragung



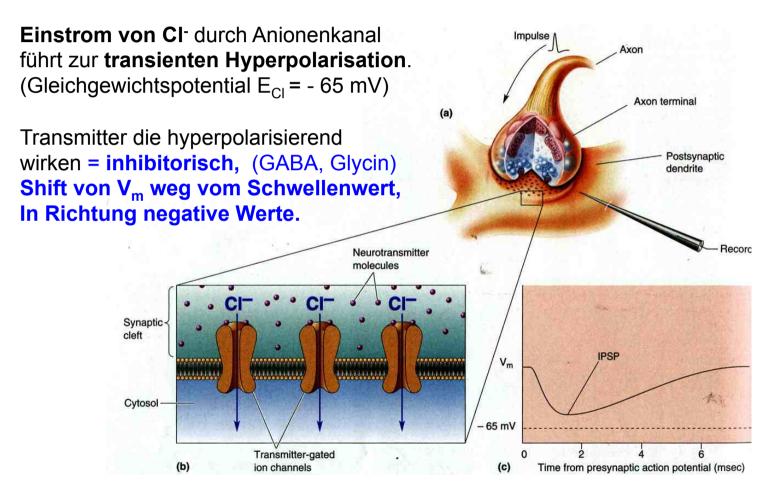
Ca²⁺-Einstrom und PSP sind leicht verzögert gegenüber Aktionspotential (ms-Bereich)



Je größer der Ca²⁺-Einstrom an der Präsynapse desto größer die Amplitude des postsynaptischen Potentials

Quelle: Reichert Abb. 3.11

Neurotransmitter öffnen Kanäle und verändern das Membranpotential: Hyperpolarisation



IPSP: inhibitorisches postsynaptisches Potential

Zusammenfassung zu PSPs

Die transmitterabhängige Öffnung von Ionenkanälen in der postsynaptischen Membran führt zur Ausbildung von Iokalen postsynaptischen Potentialen.

Postsynaptische Potentiale können exzitatorisch (EPSP) oder inhibitorisch sein (IPSP).

An der Neuromuskulären Endplatte wird das <u>exzitatorische</u> Endpattenpotential **EPP** generiert

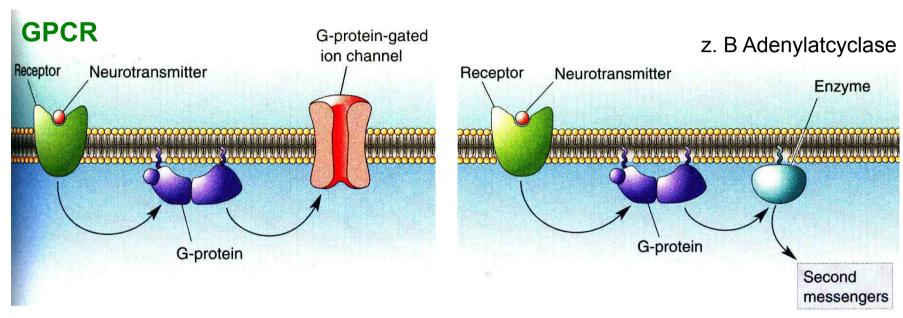
Aktionspotential:

- dient der Fortleitung des Nervenimpulses intrazellulär entlang des Axons eines Neurons.
- Frequenz-moduliert

Synaptisches Potential:

- dient der interzellulären Kommunikation zwischen Neuronen.
- Amplituden-moduliert (prop. zum Ca²⁺-Signal an der Präsynapse)

Neurotransmitter aktivieren nicht nur Ionenkanäle sondern auch metabotrope G-Protein gekoppelte Rezeptoren GPCRs



Kinetik: ca 100-1000x langsamer als lonenkanalöffnung (benötigt Sekunden, während lonenkanäle in ms reagieren)

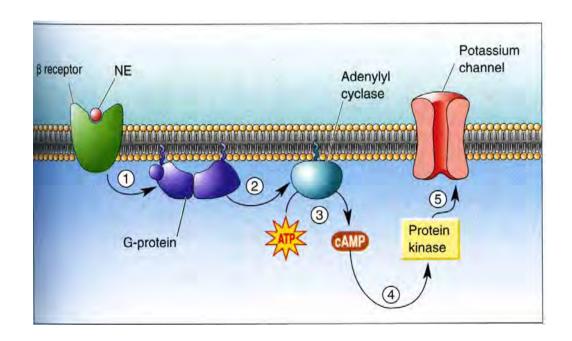
z. B. cAMP

VERA Aktivierung,
Phosph. von Kanälen

Veränderung der
Gatingeigenschaften von
Kanälen

Modulation von Kanaleigenschaften

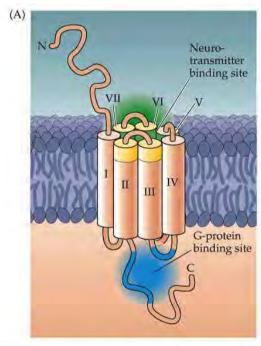
Viele Neurotransmitter aktivieren Ionenkanäle nicht direkt, sondern beeinflussen ihre Eigenschaften durch second messenger Wege, z. B durch spezifische Phosphorylierung der cytoplasmatischen Domänen→ Kanäle öffnen oder schließen sich.



Nach Stimulation durch Norepinephrin (via β-andrenergen Rezeptor) kommt es zur **Phosphoryliereung** eines dendritischen K⁺ Kanals, der sich sodann schliesst.

Konsequenz: Generelle K⁺ Permeabilität des Dendriten nimmt ab, der dendritische Membranwiderstand und die Längenkonstante steigen. Zelle wird leichter erregbar, auch entfernte Synapsen haben eine höhere Chance dass das lokale EPSP überschwellig ist.

Metabotrope Neurotransmitterrezeptoren GPCRs



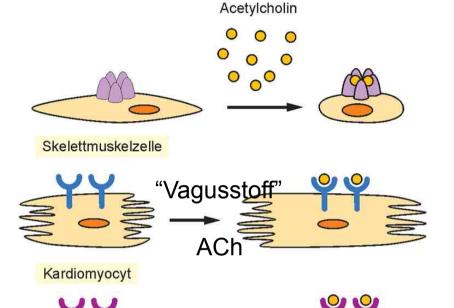
mAChR Receptor Glutamate GABAR Dopamine NE, Epi Histamine Purines Muscarinic Serotonin Receptor subtype GABA_RR1 D1_A HI 5-HT 1 MI Class I 0.1 A type GABA_BR2 $D1_B$ H2 mGlu R1 0.2 5-HT 2 AI M2 **B**1 D2 H3 5-HT 3 A2a M3 mGlu R5 β2 D3 5-HT 4 A2b M4 Class II D4 β3 5-HT 5 A3 M5 mGlu R2 5-HT 6 P type mGlu R3 5-HT 7 P2x Class III P2y mGlu R4 P2z mGlu R6 P2t mGlu R7 P2u mGlu R8

NEUROSCIENCE, Fourth Edition, Figure 6.5 Quelle: Purves

Zelltyp-spezifische Antwort auf einen Liganden: ACh

nicotinischer Acetylcholin Rezeptor nAChR Ionenkanal

muscarinischer Acetylcholin Rezeptor mAChR GPCR



sekretorische

Vesikel

Aus Müller-Esterl, Biochemie, © 2004 Elsevier GmbH

Kontraktion des Skelettmuskels

Relaxation der Kardiomyozyten

Sekretion von
Epinephrin =
Adrenalin
(Nebennierenrinde)

Reaktionsvielfalt der zellulären Antwort auf Acetylcholin

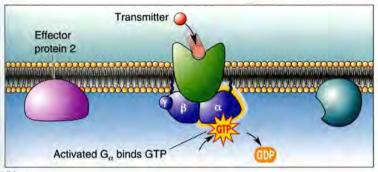
• Diversität von Rezeptortypen (Ionenkanal, GPCR)

Drüsenzelle

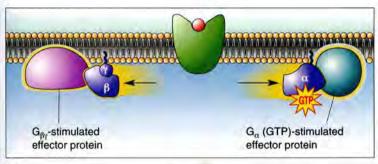
• Diversität nachgeschalteter Signalwege, bei gleichem Rezeptortyp (mAChR)

Effector protein 2 Base of the company of the comp

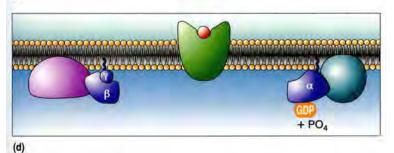
(a



(b)

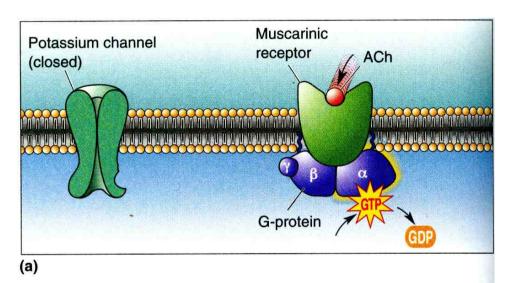


(c)



Sowohl α als auch $\beta\gamma$ -Untereinheit aktivieren Effektorproteine

Short cut pathway: βγ "gated" direkt einen lonenkanal



Beispiel: "Vagusstoff"

Aktivierung des mAChR

des "glatten" Herzmuskels

→ K⁺ Kanäle werden geöffnet

→ Verlangsamung der Schlagfr.

Potassium channel (open)

ACh

GIP

GIP

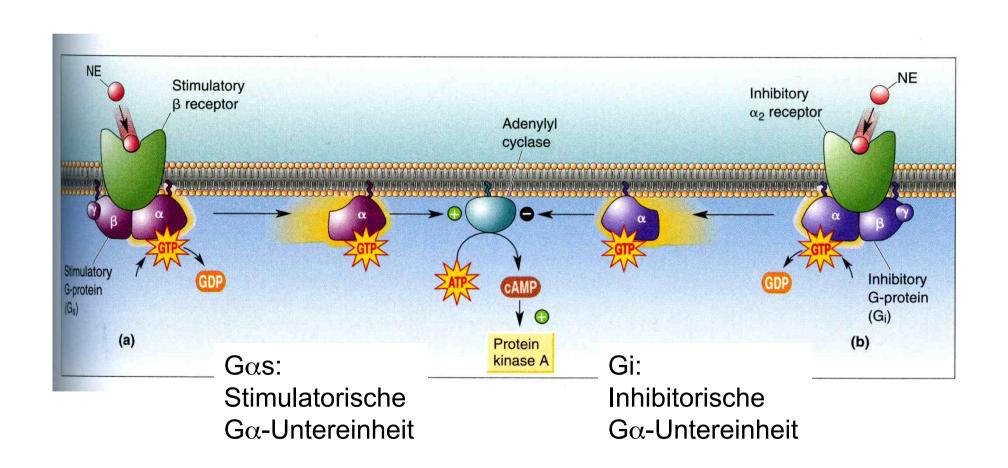
Kinetik:

Kanalöffnung 30-100 ms nach Binden des Transmitters

Signal lokal begrenzt:
 βγ-Untereinheit diffundiert
 lateral in der Membran

anderes Beispiel: GABA_B-R öffnen ebenfalls K⁺-Kanäle

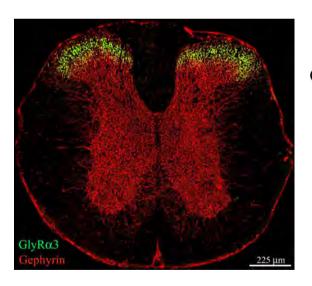
Aktivierung einer Signalkaskade über Sekundärintermediate: Aktivierung oder Inhibition der Adenylatcyclase



Beispiel für die Modulation eines Ionenkanals durch Phosphorylierung:

Mechanismus der Inflammatorische Sensitisierung durch Prostaglandine in der Peripherie und im Rückenmark

Zentrales Target im Rückenmark: GlyRα3

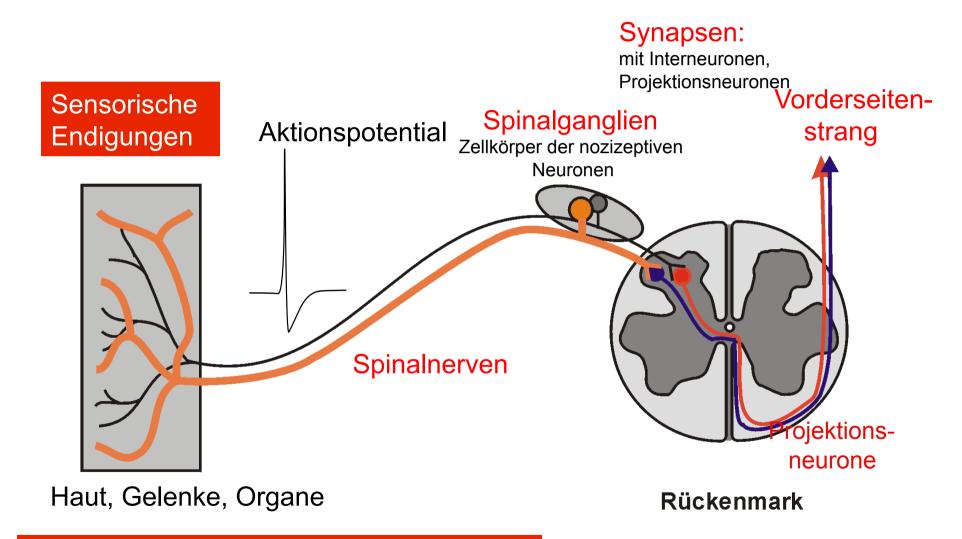


GlyR α3: An Essential Target for Spinal PGE₂-Mediated Inflammatory Pain Sensitization

Robert J. Harvey, ^{1,8*} Ulrike B. Depner, ^{2*} Heinz Wässle, ³ Seifollah Ahmadi, ² Cornelia Heindl, ² Heiko Reinold, ² Trevor G. Smart, ⁴ Kirsten Harvey, ¹ Burkhard Schütz, ⁵ Osama M. Abo-Salem, ⁵ Andreas Zimmer, ⁵ Pierrick Poisbeau, ⁶ Hans Welzl, ⁷ David P. Wolfer, ⁷ Heinrich Betz, ⁸† Hanns Ulrich Zeilhofer, ² Ulrike Müller ⁸†

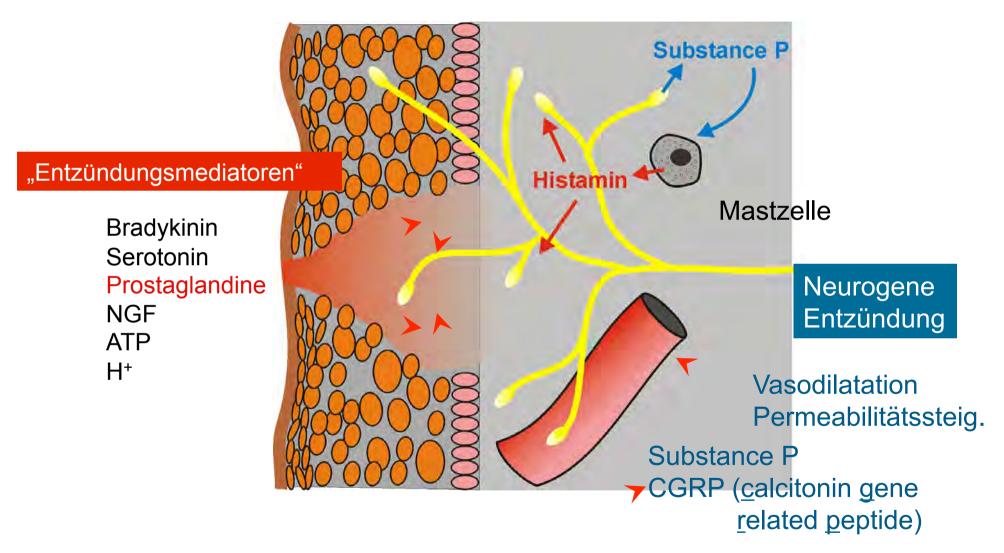
Science 304, 884 (2004)

Schmerzreizleitung: von der Peripherie zum Rückenmark



Nozizeptoren: periphere Nervenendigungen, nozizeptiver afferenter Neuronen

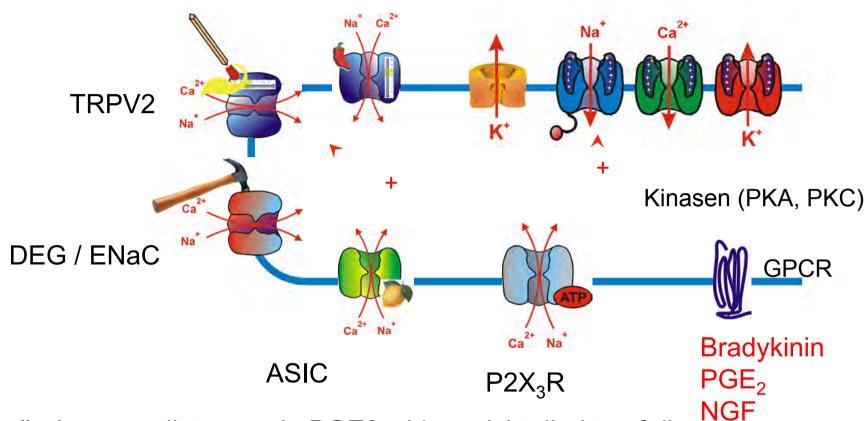
Nozizeptoren veränderen ihre Umgebung und werden selber moduliert



Entzündungsreaktionen gehen mit erhöhter Schmerzsensitivität einher!!

Quelle: adaptiert nach Prof. Stephan Frings, Zoologisches Inst., Univ. Heidelberg

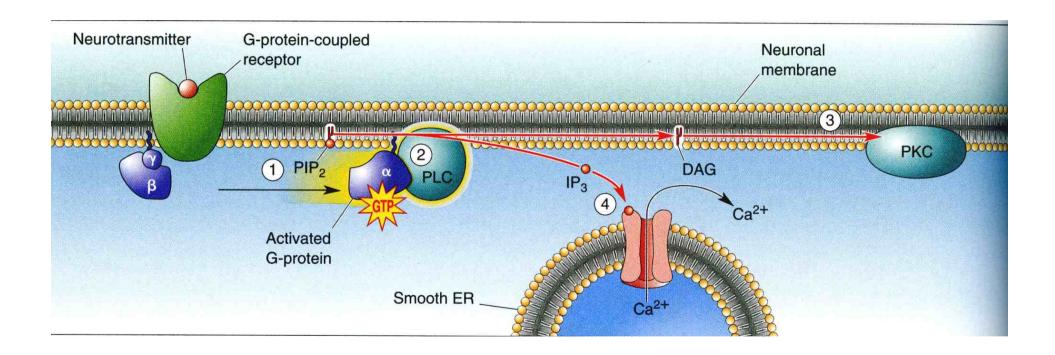
Mechanismen der Sensitisierung von Nozizeptoren



- Entzündungsmediatoren wie PGE2 wirken nicht direkt auf die Transduktionskanäle sondern über spezifische Rezeptoren (EP Rezeptoren) an den periphären Nervenendigungen.
- Über nachgeschaltete Signalwege (Kinasen, second messenger) modulieren sie die Öffnungseigenschaften der Ionenkanäle und erleichtern ihre Erregbarkeit → periphäre Sensitisierung

Aktivierung einer Signalkaskade über Sekundärintermediate: Aktivierung von Phospholipase Cβ:

→ Aktivierung von PKC und Ca²⁺ ↑

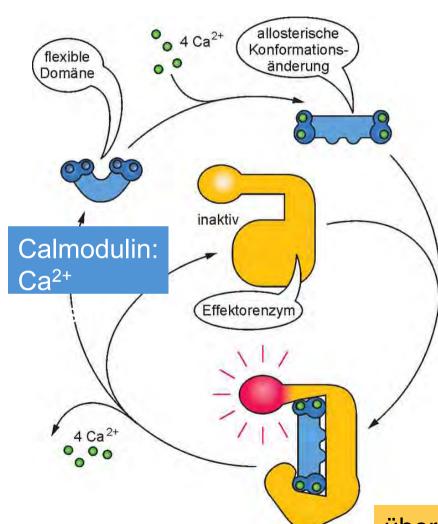


Ca²⁺ Signal induziert Proteinphosphorylierung:

- 1) Phosph. von Ionenkanälen durch PKC
- 2) Aktivierung der Ca-Calmodulin abhängigen Kinase CaMKII
 - → Phosph. von Ionenkanälen und Transkriptionsfaktoren

_

Calmodulin: fungiert als intrazellulärer Sensor der Ca²⁺-Konzentration und aktiviert Effektor-Proteine



Wichtigster Effektor von Calmodulin:

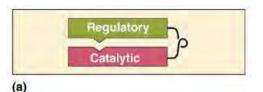
Ca²⁺-Calmodulin-abh. **CaM-Kinasen** große Kinasefamilie, Ser/Threo-spez.

CaM-Kinase II:

Multifunktionelle Kinase, Substrate sind u.a. Ca²⁺ Ionenkanäle Enzyme wie Adenylatcyclase Transkriptionsfaktoren wie CREB

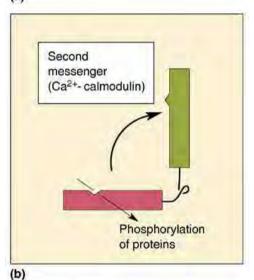
über 40 Effektoren: u. a. Kinasen, Synthetasen

aktiv

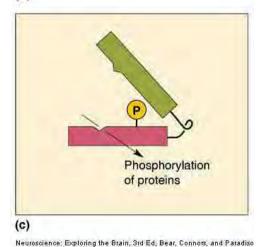


CaMKinase:

-regulatorische und katalytische Domäne



Ca²⁺-Calmodulin Bindung bewirkt Konformationsänderung, die Autophosphorylierung induziert.

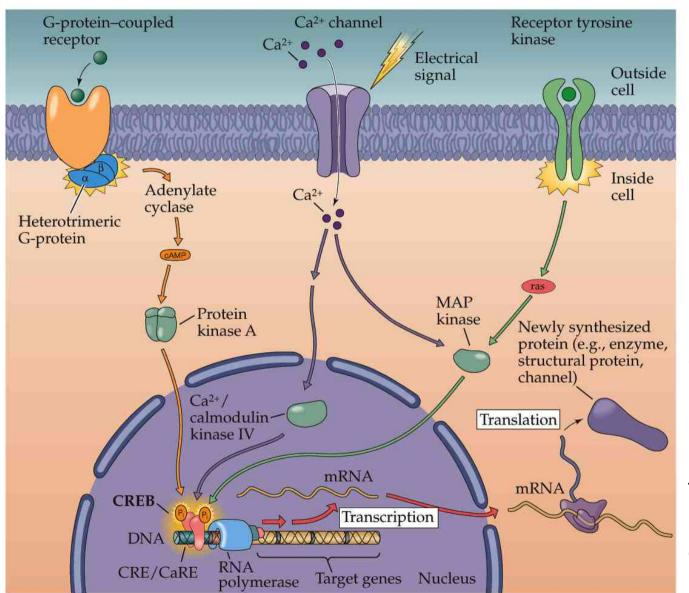


Quelle: Abb 25.26 Baer

Autophosphorylierung bewirkt anhaltende Aktivierung der Postsynapse → wichtig bei Lernprozessen

CaMKinase bleibt auch in Abwesenheit des transienten Ca²⁺-CaM-Signals aktiv: ("Scharnier kann sicht nicht schließen")

Transkriptionelle Regulation durch CREB über mehrere Kinasen



CREB Target Gene: e.g. c-fos, BDNF

Knockout von
CamKII oder CREB
führt zu
Beeinträchtigungen
des räumlichen
Lernvermögens und
des Gedächtnises.

NEUROSCIENCE, Fourth Edition, Figure 7.11

Quelle: Purves

Elementare Schritte der synaptischen Signaltransduktion

- Synthese des Neurotransmitters
- Verpacken des Neurotransmitters in Vesikel
- Ankunft des Aktionspotentials in der Präsynapse triggert die Transmitterfreisetzung: Fusion mit der präsynaptischen Membran.
- Transmitter wird in den synaptischen Spalt ausgeschüttet
- Binden des Neurotransmitters an postsynaptischen Rezeptor bewirkt ein elektrisches oder biochem. Signal in der Postsynapse.
- Signaltermination:
 Entfernen des Neurotransmitters aus dem synaptischen Spalt

Neurotransmitter: Aufnahme und Abbau

Diffusion: aus dem Synaptischen Spalt

– Wiederaufnahme:

- Neurotransmitter wird wieder in die Präsynapse aufgenommen: neuronale Transmitter-spezifische Plasmamembrantransporter
- Neurotransmitter wird durch Gliazellen aufgenommen:
 gliale Transmitter-spezifische Plasmamembrantransporter
- Enzymatischer Abbau des Transmitters im Cytosol der Präsynapse
- Enzymatischer Abbau des Transmitters im synaptischen Spalt

....siehe auch später: Transmittersysteme...

Weitere Regulationsmechanismen

- Autorezeptoren an der Präsynapse
 - Präsynaptische Rezeptoren: sensitiv gegenüber dem Neurotransmitter, welcher von der Präsynapse ausgeschüttet wird.
 - →Induzieren Signal, das die weitere Transmittersekretion inhibiert.
 - Wirken als "Sicherheitsventil" wenn bereits sehr hohe
 Konzentrationen an Transmitter im synaptischen Spalt vorliegen
- Desensitisierung:
 - postsynaptische Rezeptoren gehen in einen Zustand
 verminderter Empfindlichkeit über.
 (bei anhaltend hohen Ligandenkonzentrationen nimmt
 Öffnungswahrscheinlichkeit ab; Beispiel: olfaktorische Rezeptoren)
 - postsynaptische Rezeptoren werden internalisiert und abgebaut

Lebenszyklus eines Neurotransmitters

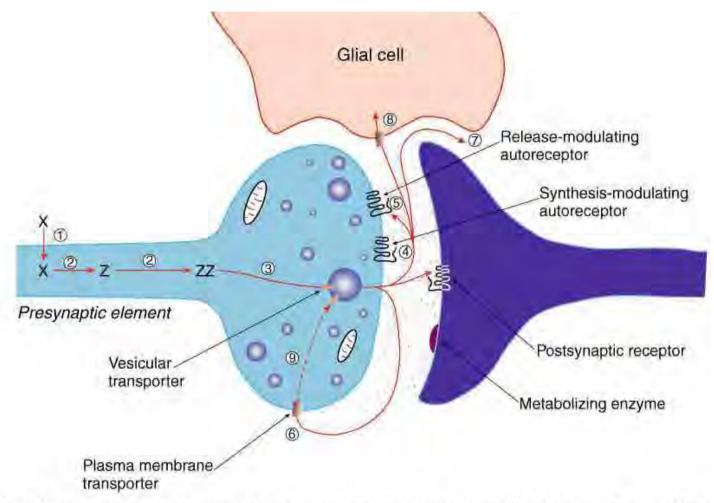
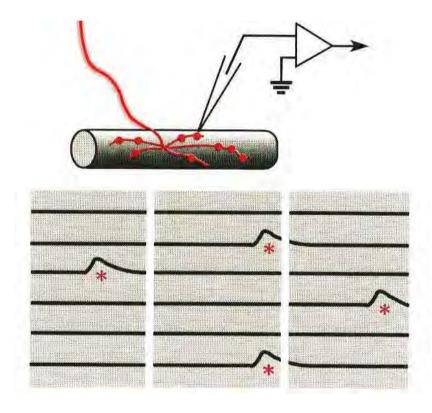


FIGURE 9.2 Schematic representation of the life cycle of a classic neurotransmitter. After accumulation of a precursor amino acid (X) into the neuron (step 1), the amino acid precursor is sequentially metabolized (step 2) to yield the mature transmitter (ZZ). The transmitter is then accumulated into vesicles by the vesicular transporter (step 3), where it is poised for release and protected from degradation. The released transmitter can interact with postsynaptic receptors (step 4) or autoreceptors (step 5) that regulate transmitter release, synthesis, or firing rate. Transmitter actions are terminated by means of a high-affinity membrane transporter (step 6) that is usually associated with the neuron that released the transmitter. Alternatively, the actions of the transmitter may be terminated by means of diffusion (step 7) or by accumulation into glia through a membrane transporter (step 8). When the transmitter is taken up by the neuron, it is subject to metabolic inactivation (step 9).

Die Transmitterfreisetzung erfolgt in Quanten

- Die Transmitterfreisetzung ist kein kontinuierlicher Prozess.
 Transmitter werden in elementaren multimolekularen Einheiten (= Quanten) ausgestoßen (=Inhalt eines Vesikels).
- Ein Quantum führt zur Ausbildung eines postsynaptischen Einheitspotentials, Das als <u>m</u>iniature <u>p</u>ostsynaptic <u>p</u>otential mPSP (= "mini") bezeichnet wird. Es gibt mEPSPs, mIPSPs und mEPPs (miniature end plate potentials an der NMJ). "Minis" treten spontan auf, auch in Abwesenheit eines Aktionspotentials.
- Das Gesamtzell-PSP besteht aus der Summe aller Miniaturpotentiale.
- Der Ca²⁺-Einstrom an der Präsynapse verändert nicht die Größe (Vesikelinhalt) der einzelnen freigesetzten Quanten, sondern die Wahrscheinlichkeit mit der ein konst. Quantum freigesetzt wird (Wahrscheinlichkeit der Vesikelfusion).
- Je größer der Ca²⁺-Einstrom desto mehr Transmitterquanten werden freigesetzt (= desto mehr Vesikel mit uniformen Inhalt fusionieren mit der präsyn. Membran).
- → Wie wurde das experimentell nachgewiesen?

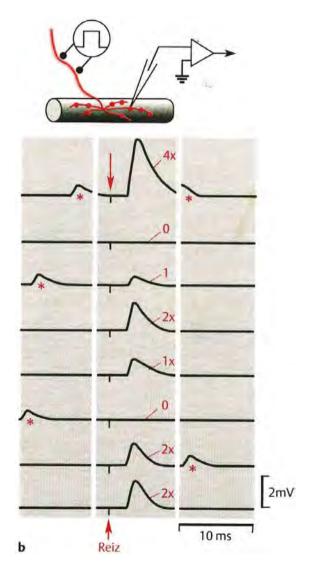
Einheitspotentiale an der neuromuskulären Endplatte

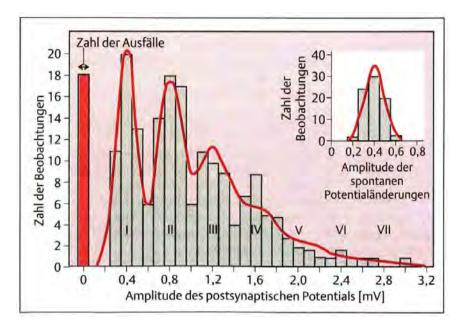


- Auch in Abwesenheit präsynaptischer Stimulierung treten spontan postsynaptische Miniaturpotentiale * auf (mEPPs= miniatur Endplatten Potentiale)
- Auftreten erfolgt spontan, stochastisch und mit geringer Frequenz.
- Amplitude ist konstant (im Mittel ca. 0,4 mV) = Quant

Quelle: Reichert Abb. 3.13

Einheitspotentiale an der neuromuskulären Endplatte





- Leichte präsynpt. Aktivierung (elektr.Stimulation) führt zu kleinen EPPs (endplate potentials)
- Histogramm: Amplitude dieser EPPs fluktuiert nicht kontinuierlich sondern schrittweise (0, 1x, 2x, 3x etc).
- Eine statistische Analyse zeigt, dass es sich um
 Vielfache des Einheitspotentials *,
 (welches als spontanes mEPP gemessen wurde) handelt.

Quelle: Reichert Abb. 3.14

Wie groß sind postsynaptische Elementarpotentiale?

Neuromuskuläre Endplatte:

- 1 Aktionspotential → Exozytose von ca. 50-100 synaptischen Vesikeln
 - → EPP von ca 40 mV.
 - → <u>Jedes</u> Aktionspotential führt zur Muskelkontraktion

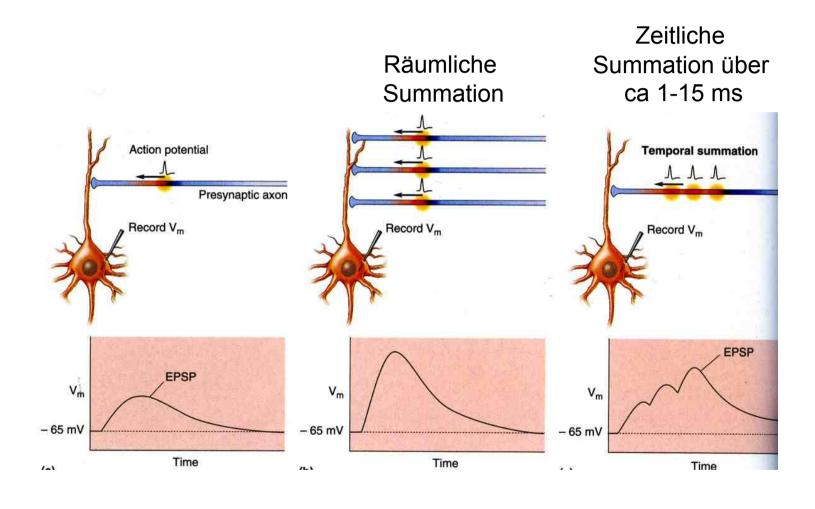
Säugerneuronen in CNS:

- 1 Aktionspotential → Exozytose von ca 1-3 synaptischen Vesikeln
 - → einzelne PSPs wesentlich kleiner, ca 0.2 mV
 - → viele Einzelpotentiale müssen summiert werden um Schwellenwert für Aktionspotential zu überschreiten.

Synaptische Integration

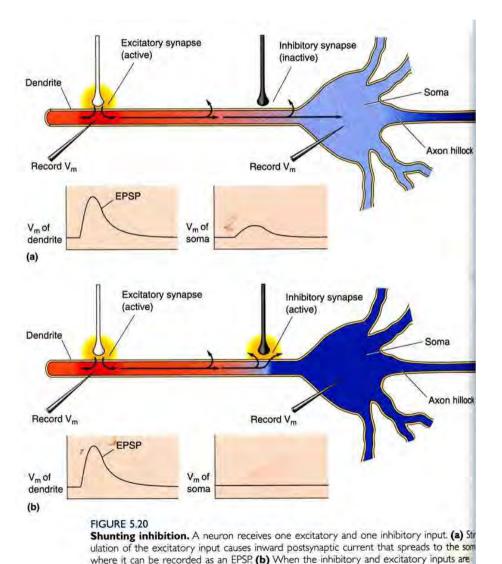
 Prozess bei dem multiple synaptische Potentiale innerhalb eines postsynaptischen Neurons aufsummiert ("verrechnet") werden.

Synaptische Integration I: EPSP Summation



Synaptische Integration II: Summation zweier entgegen gesetzter postsynaptischer Potentiale (EPSP und IPSP)

→ Abschwächung (= shunting inhibition)



stimulated together, the depolarizing current leaks out before it reaches the soma.

Vm ist auch im Soma überschwellig und kann ein AP auslösen

Vm ist im Soma Nicht mehr überschwellig

Abklingen der PSPs entlang des Dendriten (dendritische Kabeleigenschaften)

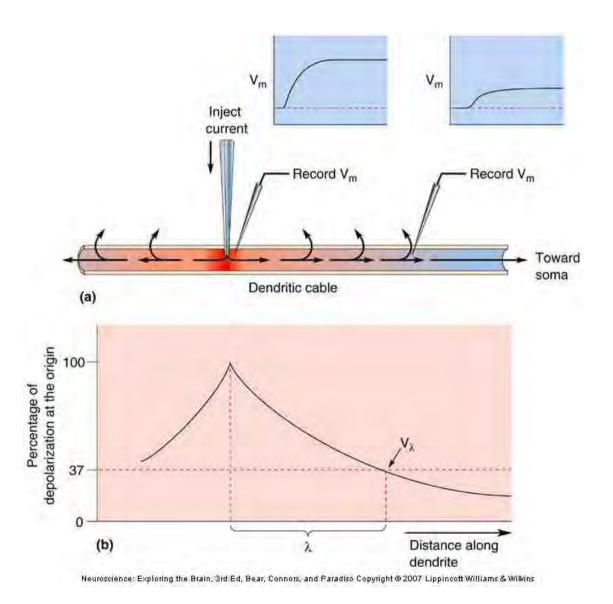
- Dendrit kann als Kabel betrachtet werden
- Membranspannung nimmt mit zunehmender Entfernung exponentiell ab.

•
$$V_x = V_0/e^{x/\lambda}$$

- Vx = Potential im Abstand X,
- Vo = Ausgangspotential
- Dendritische Längenkonstante λ:
 Kabellänge bei der Potential auf 1/e = 37% abgefallen ist.
- → Je größer λ, desto höher die Wahrscheinlichkeit daß eine entfernte Synapse ein Aktionspotential am Axonhügel auslösen kann.
- → Nicht alle Synapsen tragen gleich viel zur Auslösung eines Aktionspotential bei: nah am Soma ist besser als weit entfernt
- In der Realiät sind Dendriten extrem komplexe, hochverzweigte Strukturen, die entsprechend komplexe Leitungseigenschaften haben.

Abklingen der PSPs entlang des Dendriten

(dendritische Kabeleigeneschaften)



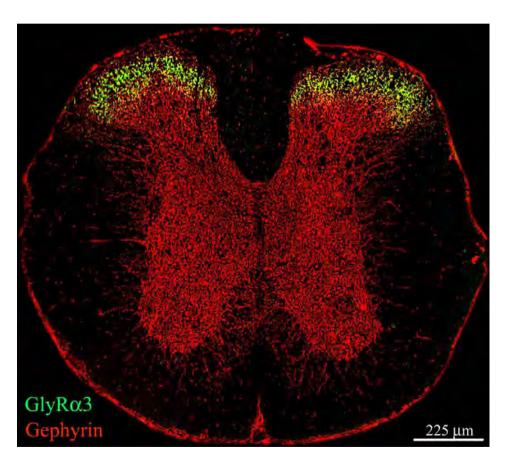
Zusammenfassung II

• Die Transmitterfreisetzung erfolgt in **Quanten**, was zur Ausbildung **postsynaptischer Einheitspotentiale /Miniaturpotentiale (mEPSP** etc) führt. Das Gesamtzell-PSP besteht aus der Summe der Miniaturpotentiale.

- Multiple synaptische Potentiale werden innerhalb eines postsynaptischen Neurons verrechnet: dendritische Integration.
 Diese Integration umfasst die räumliche und zeitliche Summation der individuellen Potentiale
- Das Membranpotential nimmt mit zunehmender Entfernung von der Postsynapse exponentiell ab. Nah am Soma befindliche Synapsen tragen daher mehr zum Erreichen des Schwellenwerts bei.

Zusatzfolien Nicht klausurrelevant

GlyRα3 ist spezifisch im dorsalen Horn des Rückenmarks lokalisiert Rolle für die Schmerzreizleitung?

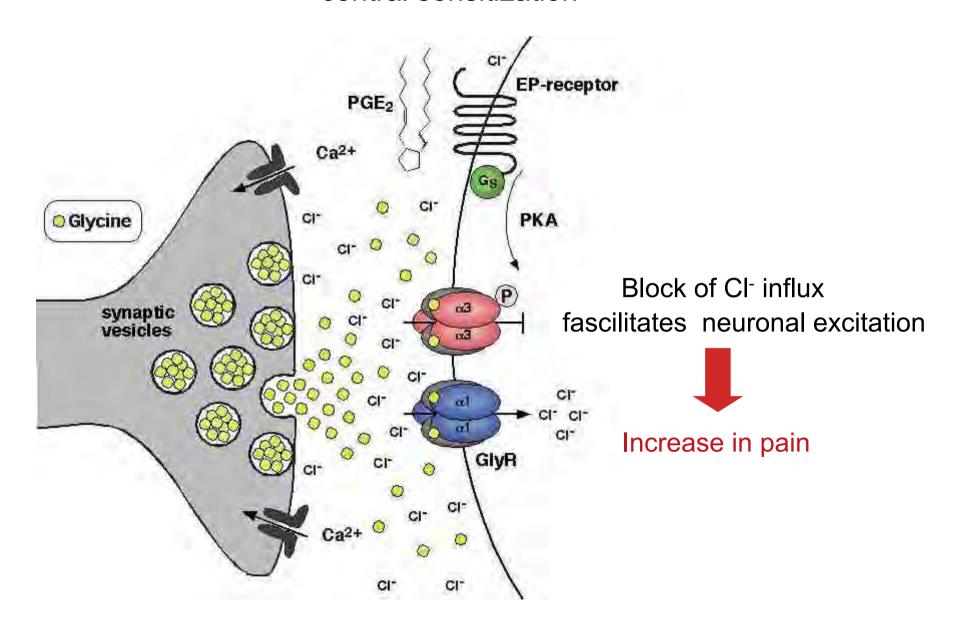


GlyR α 3: An Essential Target for Spinal PGE $_2$ -Mediated Inflammatory Pain Sensitization

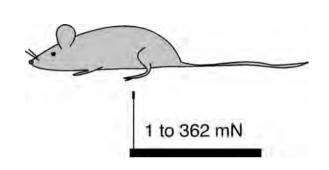
Robert J. Harvey,^{1,8*} Ulrike B. Depner,^{2*} Heinz Wässle,³ Seifollah Ahmadi,² Cornelia Heindl,² Heiko Reinold,² Trevor G. Smart,⁴ Kirsten Harvey,¹ Burkhard Schütz,⁵ Osama M. Abo-Salem,⁵ Andreas Zimmer,⁵ Pierrick Poisbeau,⁶ Hans Welzl,⁷ David P. Wolfer,⁷ Heinrich Betz,⁸† Hanns Ulrich Zeilhofer,² Ulrike Müller⁸†

Science 304, 884 (2004)

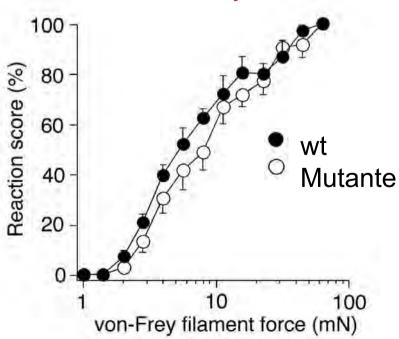
Model for mechanism of GlyRα3-mediated central sensitization



Messung der mechanschen und thermischen Reizreaktionskurven im Tiermodell

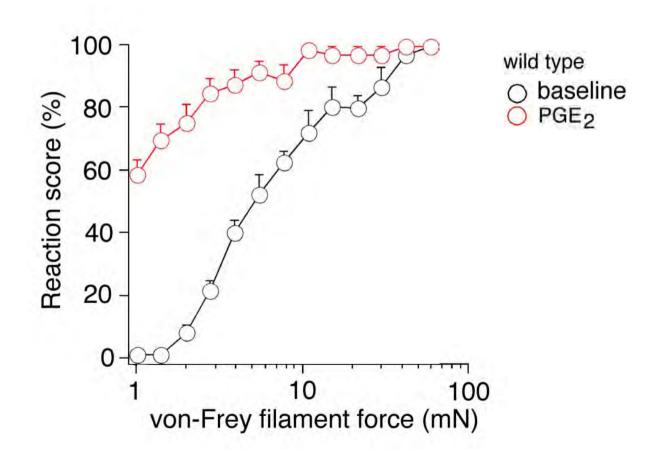


von Frey Test

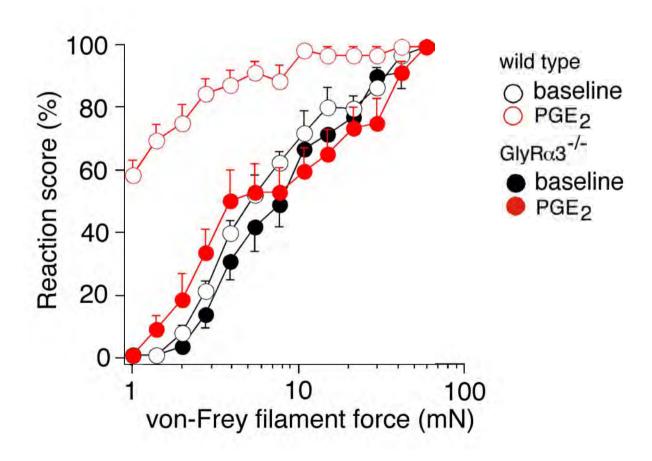




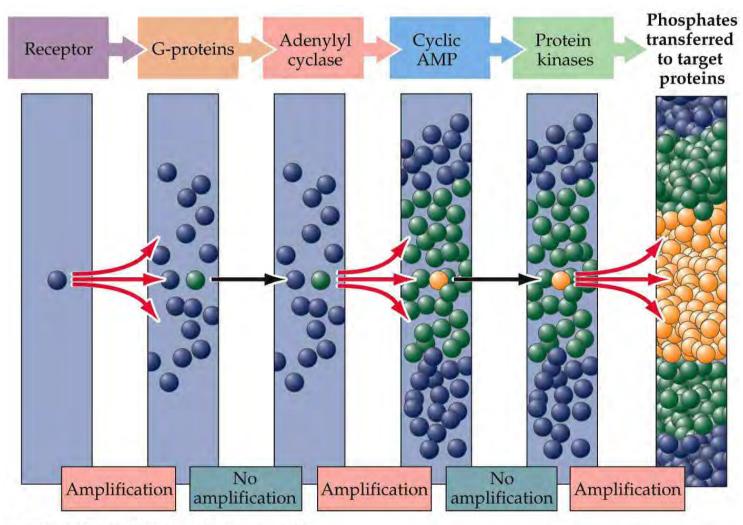
WT mice show Spinal Pain Sensitization induced by PGE₂ injection

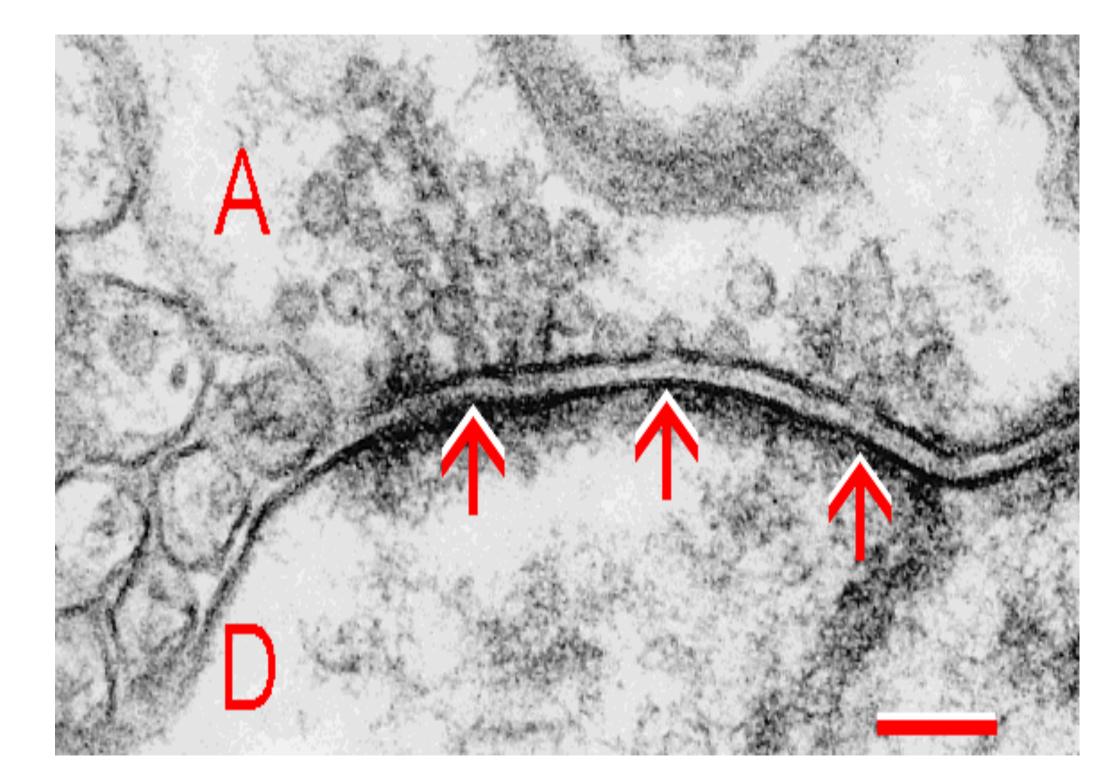


Lack of Spinal Pain Sensitization by PGE2 in GlyRα3^{-/-} Mice

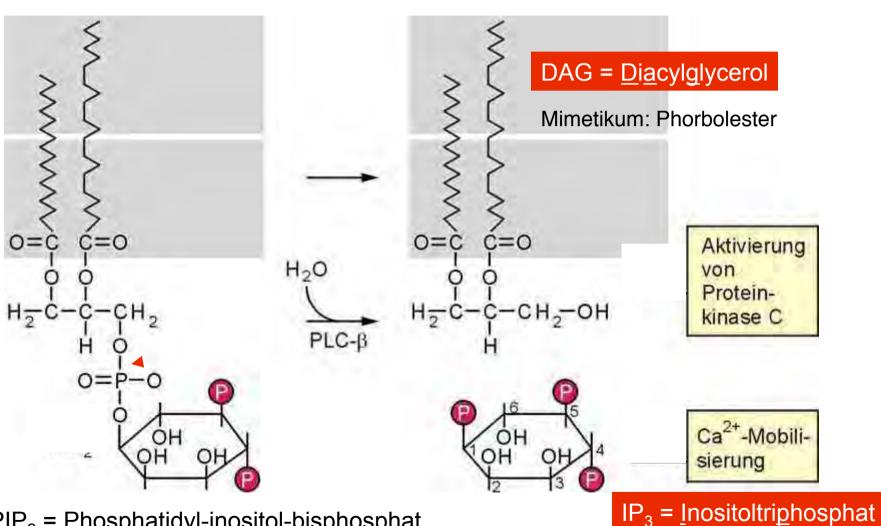


Amplifikation von Signaltransduktionswegen





Gq→ Aktivierung von Phospholipase C-β Trigger der Phosphoinositolkaskade

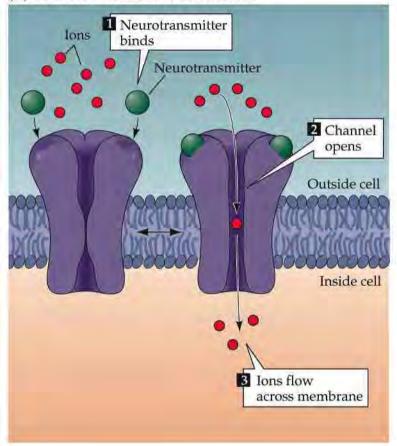


 $PIP_2 = \underline{P}hosphatidyl-\underline{i}nositol-bis\underline{p}hosphat$

Mimetikum: Ca-Ionophore z. B. Ionomycin

Abb 29.16 Müller-Esterl (Lehrbuch der Biochemie)

(A) LIGAND-GATED ION CHANNELS



(B) G-PROTEIN-COUPLED RECEPTORS

