

Einfluss der extrazellulären Matrix des Gehirns auf die synaptische Plastizität und Aktivität des neuronalen Netzwerks

Frischknecht

ECM und Plastizität

Förderprogramm 2011 der Schram-Stiftung

Projektnummer: T287/21796/2011

Dr. Renato Frischknecht
Leibniz Institut für Neurobiologie
Brenneckestr.6
39118 Magdeburg

Tel: +49-391-6263-93361

Fax: +49-391-6263-93319

Einfluss der extrazellulären Matrix des Gehirns auf die synaptische Plastizität und Aktivität des neuronalen Netzwerks

Die Funktion des Gehirns basiert auf der Signalübertragung zwischen Neuronen, welche zusammen ein neuronales Netzwerk bilden. Diese Signalübertragung findet an spezialisierten Zell-Zell Kontakten statt, den chemischen Synapsen. Sie werden nach einem spezifischen Bauplan zwischen bestimmten Neuronen ausgebildet und stabilisiert. Dabei spielen Proteine eine wichtige Rolle, welche sich zwischen den Zellen anlagern, um ein dichtes molekulares Netzwerk zu bilden, die sogenannte extrazelluläre Matrix (EZM). Während der Lernprozesse werden neuronale Netzwerke jedoch verändert, was über eine Verstärkung oder Abschwächung einiger Synapsen geschieht.

Wir gehen deshalb der Frage nach, welche Rolle der Abbau der EZM bei der Modulierung von neuronalen Netzwerken spielt und welche Moleküle dabei beteiligt sind.

Während der Hirnentwicklung werden nach einem vorbestimmten Bauplan Neuronen aus unterschiedlichen Hirnregionen miteinander verknüpft und bilden ein neuronales Netzwerk. Diese Verknüpfungen werden durch spezialisierte Zell-Zell Kontakte hergestellt, den sog. Synapsen. Diese übertragen Signale von einer Zelle zur nächsten. Zum Ende einer Entwicklungsperiode lagern sich bestimmte Proteine in den Zell-Zwischenräumen und um die Synapsen an, um die sogenannte extrazelluläre Matrix (EZM) zu bilden (Bild 1A/B/C). Diese EZM beendet durch ihren wachstumshemmenden Einfluss die hochdynamische (plastische) Phase der Entwicklung, indem sie die synaptischen Kontakte und damit die neuronalen Netzwerke stabilisiert.

„Lernt“ das Gehirn, werden die Synapsen moduliert und damit auch die gebildeten neuronalen Netzwerke verändert. Dies steht im Widerspruch zu der stabilisierenden Wirkung der EZM und lässt vermuten, dass die EZM während dieser Lernprozesse umgebaut wird. Tatsächlich lässt

Einfluss der extrazellulären Matrix des Gehirns auf die synaptische Plastizität und Aktivität des neuronalen Netzwerks

Frischknecht

ECM und Plastizität

sich durch experimentelles Entfernen der EZM eine plastische Phase wie während der oben erwähnten Entwicklungsperiode wieder herstellen, das heißt das Gehirn quasi juvenilisieren. In einer von uns kürzlich veröffentlichten Arbeit konnten wir zudem zeigen, dass Entfernen der EZM zu einer veränderten Signalübertragung an Synapsen führt, also die Zell-Zell Kommunikation beeinflusst. Wir wollen in diesem Projekt erforschen

- inwiefern neuronale Netzwerke durch die EZM stabilisiert werden,
- wie die EZM bei Lernprozessen verändert wird
- und welche Faktoren dabei eine Rolle spielen.

Ein ideales Modellsystem zur Erforschung einfacher neuronaler Netzwerke sind sog. Multi-Electrode Arrays. Dabei werden neuronale Aktivitäten durch 64 Elektroden an unterschiedlichen Orten gleichzeitig gemessen. Anhand dieser Messungen kann viel über den Status, die Synchronität und die Verknüpfung des Netzwerkes ausgesagt werden, die Netzwerkaktivität vor und nach experimentellem Entfernen der EZM verglichen oder auch die Netzwerkstabilität nach elektrischer oder chemischer Stimulation der Neuronen mit oder ohne EZM analysiert werden.

Zudem stellt sich die Frage, ob und ggf. durch welche Mechanismen im „lernenden Gehirn“ die EZM tatsächlich ohne äußeren Eingriff zurückgebildet wird (Bild 1C). Im Gehirn wird eine Vielzahl sogenannter Proteasen gebildet, dies sind Proteine, welche darauf spezialisiert sind, andere Proteine zu spalten (Bild 1B, 1C). Wir wollen überprüfen, ob Proteasen während laufender Lernprozesse aktiv werden, diese die EZM lokal abbauen und die Synapsenfunktion beeinflussen und eine Veränderung des neuronalen Netzwerkes begünstigen. Weiteres Projektziel ist folglich die Identifikation solcher Proteasen.

Die aus dem Projekt gewonnenen Daten lassen bei erfolgreichem Verlauf auf die Wichtigkeit der EZM für die Verarbeitung von Informationen im Neuronalen Netzwerk und den Einfluss der Rückbildung der EZM bei Lernprozessen schließen.

Einfluss der extrazellulären Matrix des Gehirns auf die synaptische Plastizität und Aktivität des neuronalen Netzwerks

Frischknecht

ECM und Plastizität

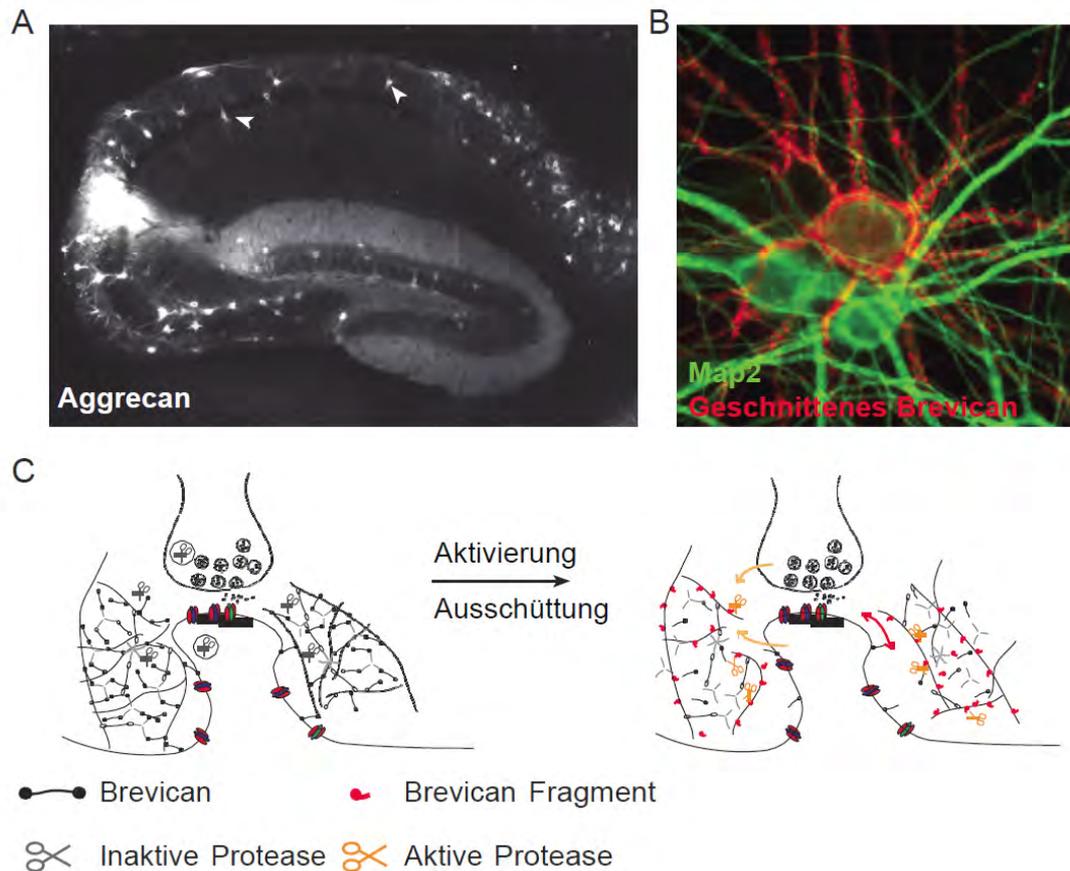


Bild: Bild **A** zeigt einen Schnitt der Hirnregion „Hippocampus“ einer Erwachsenen Ratte in dem das Extrazelluläre Matrixprotein Aggrecan angefärbt wurde. Die Pfeile markieren Zellen welche von einer sehr dichten Extrazelluläre Matrix umgeben sind. Das Bild **B** zeigt neuronale Zellen in einer höheren Auflösung. Hier wurde in grün das Zell-Skelett angefärbt (Map2) und in rot durch Proteasen geschnittenes Brevican (auch EZM Protein). Bild **C** zeigt das Schema einer mit extrazellulärer Matrix umgebener Synapse. Die EZM besteht aus einem Netzwerk von miteinander interagierenden Proteinen. Darin eingebettet sind möglicherweise inaktive Proteasen, dargestellt als Scheren. Alternativ könnten diese auch in Bläschen in der Synapse gelagert werden und bei hoher neuronaler Aktivität ausgeschüttet und aktiviert werden, was zu einer Spaltung von EZM Proteinen führt und so zu einer Veränderung derer Struktur (unten rechts).