

Untersuchungen zur strukturellen Plastizität von Nervenzellverbindungen als Basis für Lern- und Gedächtnisprozesse

Prof. Dr. Britta Qualmann

Lernvorgänge benötigen die Modifikation von synaptischer Stärke. Synaptische Verbindungen von Nervenzellen stellen besonders hochspezialisierte Zell-Zellkontakt- und -kommunikationsflächen dar. Die Modulation und Dynamik dieser funktionellen Verbindungen ist eine wesentliche Voraussetzung für Reorganisationsprozesse, die die Basis synaptischen Plastizität bilden, und ermöglicht so Lern- und Gedächtnisprozesse. Wir untersuchen daher die molekularen Grundlagen, die diese strukturellen Veränderungen und Anpassungen ermöglichen und sie mit der synaptischen Informationsübertragung verknüpfen.

Von elementarer Bedeutung für Lern- und Gedächtnisprozesse ist die enorme Plastizität in der neuronalen Informationsverarbeitung, für welche Modulationen von Struktur wie Funktion an der Kontaktstelle zwischen Nervenzellen unabdingbar sind. Diese asymmetrisch aufgebauten Zell-Zell-Kontakte, die chemischen Synapsen, ermöglichen eine gerichtete Signalübertragung und sind von zentraler Bedeutung für die kognitiven und integrativen Leistungen des Gehirns. An den Synapsen setzt die Calcium-abhängige Verschmelzung von synaptischen Vesikeln mit der präsynaptischen Plasmamembran Botenstoffe frei, die nach ihrer Diffusion durch den synaptischen Spalt an der postsynaptischen Seite durch plasmamembranständige Neurotransmitter-Rezeptoren gebunden werden. Intrazellulär sind die Neurotransmitterrezeptoren im dichten Proteingerüst der sogenannten postsynaptischen Dichte (PSD) verankert. In diesen hochorganisierten Cytomatrixstrukturen, die den aktiven Zonen der präsynaptischen Neurotransmitterfreisetzung genau spiegelbildlich gegenüberliegen, sind Zelladhäsionsmoleküle, Rezeptorproteine, Ionenkanäle und Signaltransduktionsproteine in hoher Konzentration in ein Netzwerk aus cytoskelettalen Elementen und Adapter-Proteinen eingebettet. Diese komplexe, hochorganisierte Struktur der PSD darf allerdings nicht als statisch angesehen werden, denn um den Anforderungen von Wachstum, Adaptation und Plastizität gerecht werden zu können, sind dynamische Reorganisationen sowohl der intrazellulären Anteile als auch der Membran-integrierten Strukturen in Abhängigkeit von verschiedenen Stimuli unabdingbar. Die PSD ist in Neuronen des Zentralnervensystems von Säugetieren in vielen Fällen in besonderen morphologischen Strukturen, den dendritischen spines (Dornfortsätzen) untergebracht. Dynamische Reorganisationen des Cytoskeletts und des Membranrezeptorbesatzes in spines stellen synaptische Plastizitätsmechanismen dar, welche zusammen als strukturelle Basis für Lern- und Gedächtnisfunktionen betrachtet werden.

Aus der erfolgreichen Umsetzung unseres Arbeitsprogramms soll ausgehend von Proteininteraktionen der postsynaptischen Cytomatrixkomponenten der ProSAP/Shank-Familie ersichtlich werden, wie Verknüpfungen zwischen Aktincytoskelettdynamik, spezialisierten Cytomatrixkomponenten der PSD, Rezeptor-vermittelter Endocytose und endosomalem Rezeptorrecycling koordinative Funktionen übernehmen, die für Ausbildung, Reifung, Erhalt, Funktion und plastische Modulation von postsynaptischen Nervenendigungen wesentlich sind.

Dieses Projekt wird somit nicht nur zu einem vertieften Verständnis der individuellen, beteiligten Prozesse führen, sondern vor allem auch Erkenntnisse über deren komplexes Zusammenspiel liefern und so wesentliche Einsichten in die molekularen Mechanismen gewähren, die der Plastizität des Gehirns zu Grunde liegen.

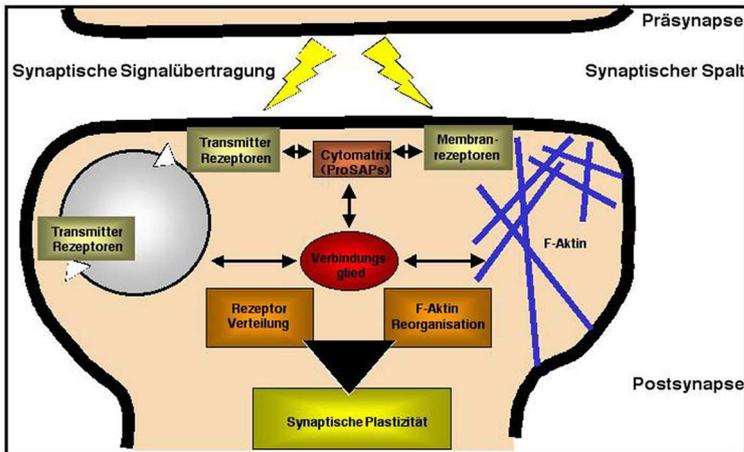


Abbildung 1. Die Signalübertragung von der präsynaptischen (Signal-sendenden) zur postsynaptischen (Signal-empfangenden) Zelle wird durch Veränderung der Verfügbarkeit von Neurotransmitterrezeptoren auf der postsynaptischen Membran sowie durch Reorganisation der postsynaptischen Cytomatrixstrukturen und des Aktincytoskeletts moduliert (synaptische Plastizität). Diese Prozesse sind miteinander koordiniert und stellen molekulare Grundlagen für Lernen und Gedächtnis dar, da sie veränderliche Bewertungen einlaufender Signale erlauben.