

Press release

Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

Dr. Christoph R. Nothdurft

08/24/2000

<http://idw-online.de/en/news23745>

Research results, Scientific Publications
Biology, Chemistry, Information technology, Medicine, Nutrition / healthcare / nursing
transregional, national

Neue Erkenntnisse über Prozesse bei der Signalübertragung zwischen Nervenzellen

Göttinger Max-Planck-Wissenschaftler messen die Kalziumempfindlichkeit bei der Fusion synaptischer Vesikel. Die Kommunikation zwischen Nervenzellen bildet die wesentliche Grundlage der Funktion unseres Gehirns. Zellen geben ihre Signale an andere Zellen weiter, so werden Sinneseindrücke verarbeitet und so entstehen Gedanken. Die Signalübertragung erfolgt dabei meist nur in einer Richtung, über sogenannte Synapsen. Einlaufende Signale bewirken, dass aus sogenannten Vesikeln Übertragungssubstanzen ausgeschüttet werden, die in der nachgeschalteten Zelle ein neues Signal erzeugen. Göttinger Forscher aus der Abteilung des Nobelpreisträgers Erwin Neher konnten jetzt das intrazelluläre Kalziumionen-Signal bestimmen, das die Verschmelzung synaptischer Vesikel einleitet. Die Kenntnis von Zeitverlauf und Stärke dieses Signals trägt dazu bei, die Prozesse der Informationsübertragung zwischen Nervenzellen besser zu verstehen. (Schneggenburger, R. and Neher, E. (2000). Intracellular calcium dependence of transmitter release rates at a fast central synapse. *Nature* 406, 889-893.)

Das menschliche Gehirn besteht aus mehr als 100 Milliarden Nervenzellen, die in komplexen Netzwerken miteinander verschaltet sind und über hochspezialisierte Kontaktstellen (sogenannte "Synapsen") miteinander kommunizieren. Die schnelle und zuverlässige Signalübertragung zwischen den Nervenzellen ist die Grundlage eines funktionierenden Gehirns. Die Signalübertragung selbst ist ein komplizierter Vorgang mit vielen, zum Teil noch ungeklärten Einzelprozessen. Auf einen dieser Prozesse hat jetzt die Göttinger Forschergruppe etwas mehr Licht geworfen.

An der Synapse nähern sich zwei Nervenzellen bis auf ca. 20 nm (1 nm = 1 Nanometer = 1 Millionstel Millimeter) aneinander an. Um ein Signal zu übertragen, setzt die eine (die "aussendende") Zelle einen Transmitterstoff frei, der bei der anderen (der "empfangenden" Zelle) ein neues Signal erzeugt. Nach den gängigen Vorstellungen öffnet dabei eine elektrische Entladung ("Aktionspotential") in der aussendenden Zelle Ionenkanäle, durch die Kalziumionen (Ca^{2+}) in das Zellinnere einströmen. Auf der Innenseite der Zellhülle bindet Ca^{2+} dann an einen noch nicht eindeutig identifizierten Ca^{2+} Rezeptorkomplex, wodurch die Verschmelzung kleiner (30-40 nm Durchmesser), in der Nervenendigung vorhandener, synaptischer Vesikel mit der Plasmamembran ausgelöst wird. Dadurch gelangt ein in den Vesikeln gespeicherter Überträgerstoff in den synaptischen Spalt. Der Überträgerstoff aktiviert Ionenkanäle in der empfangenden Nervenzelle und beeinflusst so ihr Membranpotential. Sind diese Änderungen groß genug, wird bei der "empfangenden" Zelle ein neues Aktionspotential ausgelöst.

Obwohl die Grundzüge dieser Signalkette bereits durch bahnbrechende Arbeiten, u.a. von Sir Bernhard Katz, in den 60er Jahren deutlich wurden, sind jedoch entscheidende Teilschritte der synaptischen Übertragung noch unbekannt. So ist bisher weder geklärt, aus welchem Grunde normalerweise nur ein kleiner Teil der insgesamt zur Verfügung stehenden Transmittervesikel mit der Membran verschmilzt, noch ist bekannt, welche Konzentration das Ca^{2+} in der Zelle erreichen muss, damit Vesikel überhaupt wirksam mit der Plasmamembran verschmelzen können.

Dieser Frage hat sich eine Arbeitsgruppe um Ralf Schneggenburger und Erwin Neher am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen zugewandt. Sie benutzten dafür als Modellsystem eine spezielle synaptische

Verbindung zwischen zwei Nervenzellen in der Hörbahn von Ratten. Diese Synapse, der nach dem Morphologen Held benannte "Heldsche Kelch" (oder "Calyx") zeichnet sich durch die ungewöhnliche Größe der "aussendenden" Nervenendigung aus. Dies ermöglichte es den Forschern, feine Glaspipetten direkt auf die Nervenendigung aufzusetzen und im so genannten "patch-clamp" Verfahren elektrische Ströme in der Nervenendigung zu registrieren. Außerdem wird bei diesem Verfahren eine Verbindung zwischen dem Pipetteninnern und dem Innern der Nervenendigung hergestellt, so dass die Wissenschaftler fluoreszierende Farbstoffe und Kalzium-bindende Substanzen in das Zellinnere einführen konnten (s. Abbildung). Durch rasche Photolyse der kalziumbindenden Substanz konnten sie so die Kalziumkonzentration im Innern der Nervenendigung räumlich gleichmäßig anheben und über die Fluoreszenz des Kalzium-Indikatorfarbstoffes direkt die für die Vesikelfusion relevante Ca^{2+} Konzentration bestimmen. Gleichzeitig wurden mit einer weiteren "patch-clamp" Pipette die Signale in der empfangenden Nervenzelle gemessen (s. Abbildung) und daraus die Menge der Transmitterfreisetzung, also die Rate der Vesikelverschmelzung, abgeschätzt.

Die mit dieser Methode erstmals erhaltenen Einblicke in das intrazelluläre Kalziumsignal für die Vesikelverschmelzung in Nervenzellen sind in vielerlei Hinsicht überraschend. In ihrer jetzt erschienenen Veröffentlichung in Nature berichten Schneggenburger und Neher, dass bereits bei intrazellulären Kalziumkonzentrationen von ca. $10 \mu\text{M}$ (Mikromol) ein erheblicher Teil der fusionsbereiten Vesikeln zur Verschmelzung gelangt. Dieses Ergebnis, das zeitgleich von einer Arbeitsgruppe am Heidelberger Max-Planck-Institut für medizinische Forschung und an der Universität Amsterdam gefunden wurde (Bollmann, J.H., Sakmann, B. und Borst, J.G.G. (2000). Calcium sensitivity of glutamate release in a calyx-type terminal. Science 289, 953-957), zeigt dass die Kalzium-Empfindlichkeit der Vesikelfusion höher ist als aus vorhergehenden Studien erwartet wurde. Die jetzt gemessene Ca^{2+} Empfindlichkeit des Verschmelzungsprozesses wird es anderen Arbeitsgruppen erleichtern, die Gene zu identifizieren, die für den Ca^{2+} Rezeptorkomplex kodieren.

Schneggenburger und Neher fanden außerdem, dass während eines Aktionspotentials, also des natürlichen Stimulus in der aussendenden Zelle, nur ca. 10% aller fusionsbereiten Vesikel mit der Plasmamembran verschmelzen. Sie schlossen aus dieser relativ niedrigen Verschmelzungsrates, dass während eines Aktionspotentials nur ein kleiner Teil der Ca^{2+} -Rezeptorkomplexe mit Kalzium abgesättigt wird. Nervenzellen behalten also einen Großteil ihrer sekretionsbereiten Vesikel als Reserve zurück, um auch auf ein zweites, nachfolgendes Aktionspotential noch mit effektiver Transmitterausschüttung reagieren zu können. Die Modifizierbarkeit der Übertragungsstärke an Synapsen wird von vielen Forschern derzeit als die Grundlage des Lernens angesehen. Die jetzt vorliegenden Ergebnisse erlauben einen ersten Einblick, wie das intrazelluläre Kalziumsignal für die Vesikelverschmelzung zur Modifizierbarkeit der synaptischen Übertragungsstärke beiträgt.

Für Rückfragen:

Dr. Ralf Schneggenburger, Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Abt. Membranbiophysik, 37070 Göttingen; Tel.: 0551 201 1632; Fax: 0551 201 1688, eMail: rschneg@gwdg.de

Prof. Dr. Erwin Neher, Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Abt. Membranbiophysik, 37070 Göttingen; Tel.: 0551 201 1675; Fax: 0551 201 1688, eMail: eneher@gwdg.de

Diesen Text und ein Bild finden Sie auch im Internet unter dem URL
http://www.mpibpc.gwdg.de/abteilungen/293/PR/oo_04/kalzium.html

URL for press release: http://www.mpibpc.gwdg.de/abteilungen/293/PR/oo_05/kalzium.html