

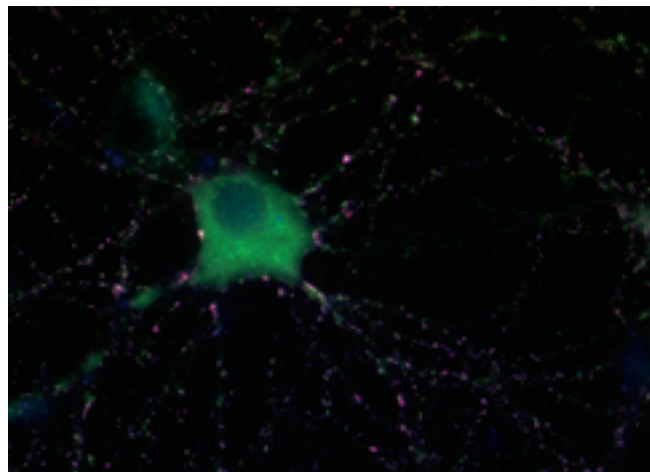


NEUROWISSENSCHAFTEN

Nervenzellen mit Vorratshaltung

Einem anfliegenden Schneeball ausweichen, ein hupendes Auto zu orten oder während konzentrierter Arbeit rasch einen störenden Telefonanruf zu beantworten: Solche Fähigkeiten erscheinen uns selbstverständlich. Doch dahinter stecken Nervenzellen und neuronale Mechanismen, die uns entsprechend schnell auf unerwartete Anforderungen reagieren und umschalten lassen: Was Hirn- und andere Nervenzellen so reaktionsbereit und jederzeit ansprechbar macht, haben jetzt Forscher der beiden Göttinger Max-Planck-Institute für experimentelle Medizin und für biophysikalische Chemie unter der Leitung der Neurobiologen Nils Brose und Christian Rosenmund entdeckt – und damit möglicherweise einen neuen Ansatzpunkt erschlossen, über den sich die Hirnleistung medikamentös beeinflussen und steigern lässt. (CELL, 6. August 2004)

Nervenzellen stehen miteinander über so genannte Synapsen in Verbindung: Über Kontaktstellen, an denen sie wechselseitig Botenstoffe – Neuro-



An Nervenzellen einer Maus vertragen rosa gefärbte Bereiche die Synapsen, in denen das Munc13-Protein auf Abruf bereit liegt.

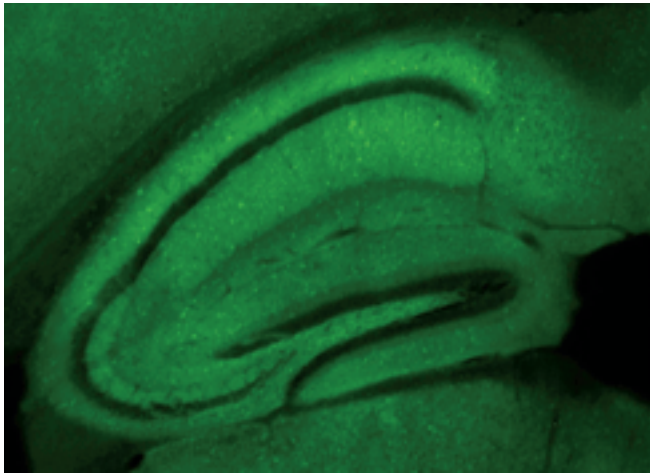
transmitter – austauschen. Mittels dieser molekularen Signale beeinflusst die sendende Nervenzelle die Aktivität der empfangenden Zelle – die dann ihrerseits wieder als Sender auf andere, mit ihr verknüpfte Nervenzellen einwirkt.

Die Ausschüttung der Botenstoffe an den Synapsen geschieht über Vesikel: über kleine, von einer Membran umhüllte Bläschen, die jeweils bestimmte Neurotransmitter enthalten. Die Membran dieser Vesikel verschmilzt auf entsprechende Signale ihrer Trägerzelle hin mit der Membran der Synapse und ergießt ihren Inhalt in den schmalen Zwischenraum

(den synaptischen Spalt) zwischen den Kontakten der Sender- und Empfänger-Zelle: Von dort wirken die Signalmoleküle auf spezifische Strukturen an der Synapse der empfangenden Zelle – und übertragen damit die an sie gebundenen Botschaften.

Um nun jederzeit auch auf Unvorhersehbares angemessen reagieren und entsprechend rasch Signale an benachbarte Zellen senden zu können, muss eine Nervenzelle in all ihren synaptischen Kontakten eine gewisse Menge an Signalstoffen auf Abruf bereithalten. Die Fachleute sprechen in dem Zusammenhang von „akut frei-

Schnitt durch die Schaltzentrale des Gedächtnisses einer Maus. Der Hippocampus erzeugt hier statt des normalen Proteins die fluoreszierende Variante Munc13-1. Die grünen Bereiche zeigen daher Hippocampus-Areale mit hoher Dichte an Synapsen, in denen besonders viele Munc13-1-Proteine „stecken“.



setzbaren“ Vesikeln – und die molekularen Grundlagen dieser Art Vorratshaltung oder Standby-Schaltung von Nervenzellen sind seit Jahren Gegenstand der Forschungen von Nils Brose und Christian Rosenmund. Dabei geht es nicht bloß um ein akademisches Problem, wie Brose erklärt: „Die Zahl der akut freisetzbaren Vesikel einer Synapse entscheidet über deren Zuverlässigkeit. Hat sie davon zu wenige und werden diese zudem noch zu langsam nachgeliefert, ermüdet die entsprechende Synapse unter dauerhafter Belastung sehr schnell.“ Das Gegenteil ist der Fall, wenn eine Synapse bei Bedarf rasch weitere dieser akut freisetzbaren Vesikel nachliefert. Dann kann sogar eine Art Trainingseffekt eintreten, das heißt: Die Synapse wird bei dauerhafter Aktivierung besser, reagiert also schneller.

Diese Anpassungsfähigkeit ihrer Synapsen, die so genannte Kurzzeit-Plastizität, zeigen fast alle Nervenzellen. Sie ist für viele wichtige Hirnprozesse unverzichtbar: Ohne sie ließen sich beispielsweise Geräuschquellen nicht orten, und auch die selbstverständliche Schnelligkeit und Flexibilität, mit der wir unser Verhalten ändern und unsere Aufmerksamkeit auf neue Ziele richten können, wäre dahin.

Nils Brose und Christian Rosenmund hatten bereits vor Jahren ein Protein entdeckt, das für den Nachschub an akut

freisetzbaren Vesikeln unabhängig ist. Und vor kurzem konnten sie nun mit weiteren Befunden aufwarten, aus denen die fundamentale Rolle dieses Proteins – das unter dem Kürzel Munc13 firmiert – für die „Schlagfertigkeit“ von Nervenzellen hervorgeht. So stellte sich heraus, dass die Aktivität des Munc13 von der Aktivität einer Nervenzelle abhängt: Ist die Zelle sehr aktiv, werden über Munc13 auch sehr viele neue akut freisetzbare Vesikel nachgeliefert; ist die Nervenzelle hingegen still, sinkt auch die Aktivität des Munc13-Proteins. Diese Regulation seiner Aktivität durch Kopplung an die Tätigkeit der Nervenzelle weist Munc13 eine Schlüssel-funktion für das Phänomen der Kurzzeit-Plastizität zu.

Um so bedeutsamer deshalb, dass die beiden Göttinger Forscher auch den molekularen Mechanismus aufdecken konnten, über den Munc13 an die Aktivität der Nervenzelle gekoppelt ist. Dabei knüpften sie an einen Sachverhalt an, der im Zusammenhang mit der Kurzzeit-Plastizität zwar schon länger bekannt, aber nicht erklärt war: Man wusste, dass sich bei anhaltender Aktivität einer Nervenzelle in deren Innerem vermehrt Kalzium-Ionen anreichern; ferner stand fest, dass dieser erhöhte Spiegel an Kalzium-Ionen schließlich zur verstärkten Bildung von Vesikeln und zur vermehrten Ausschüt-

tung von Transmittern an den Synapsen führt.

Doch man wusste nicht, über welchen Mechanismus die Kalzium-Ionen das bewerkstelligen – was angesichts der Tatsache, dass die Kurzzeit-Plastizität eine der grundlegenden und zudem bemerkenswertesten Hirnleistungen darstellt, als schmerzhafter Mangel und zugleich als Herausforderung empfunden wurde: Aufzudecken, auf welchem molekularen Weg die Kalzium-Ionen am Ende die „Feuerbereitschaft“ von Nervenzellen erhöhen, wurde von manchen Neurowissenschaftlern als Zugriff auf den „Heiligen Gral“ der Kurzzeit-Plastizität bezeichnet.

Brose und Rosenmund, so sieht es aus, haben diesen Gral jetzt gefunden. Denn sie haben den Sensor aufgespürt, über den die Kalzium-Ionen, die sich bei starker Aktivität in einer Nervenzelle anreichern, wirksam werden: ein Signalprotein namens Calmodulin. An dieses Calmodulin lagern sich die Kalzium-Ionen im Inneren der Nervenzelle an – und die dadurch gebildeten Calmodulin-Kalzium-Komplexe aktivieren dann, indem sie sich an Munc13 binden, schließlich die Produktion akut freisetzbaren Vesikel.

Die Göttinger Forscher sind überzeugt, damit den Kernprozess hinter dem Phänomen der Kurzzeit-Plastizität enthüllt zu haben. Das bedeutet zunächst einen wichtigen Fortschritt auf dem Weg zu einem tieferen Verständnis der erstaunlichen Leistungen des Gehirns. Doch in der neuen Erkenntnis steckt noch mehr. Denn sie weist Munc13 als potenzielles Ziel für Pharmaka aus, mit denen man die Hirnleistung beeinflussen könnte – indem man den Nervenzellen gewissermaßen auf die Sprünge hilft. Das sei zwar noch Zukunftsmusik, meint Brose vorsichtig, aber dennoch ein nahe liegender Gedanke. Und deshalb ist diese Idee inzwischen auch schon Gegenstand eines Patents.

FOTO: MPI FÜR EXPERIMENTELLE MEDIZIN



@ Weitere Informationen erhalten Sie von:
PROF. DR. NILS BROSE
Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin, Göttingen
Tel.: 0551 3899-725
Fax: 0551 3899-715
E-Mail: brose@em.mpg.de