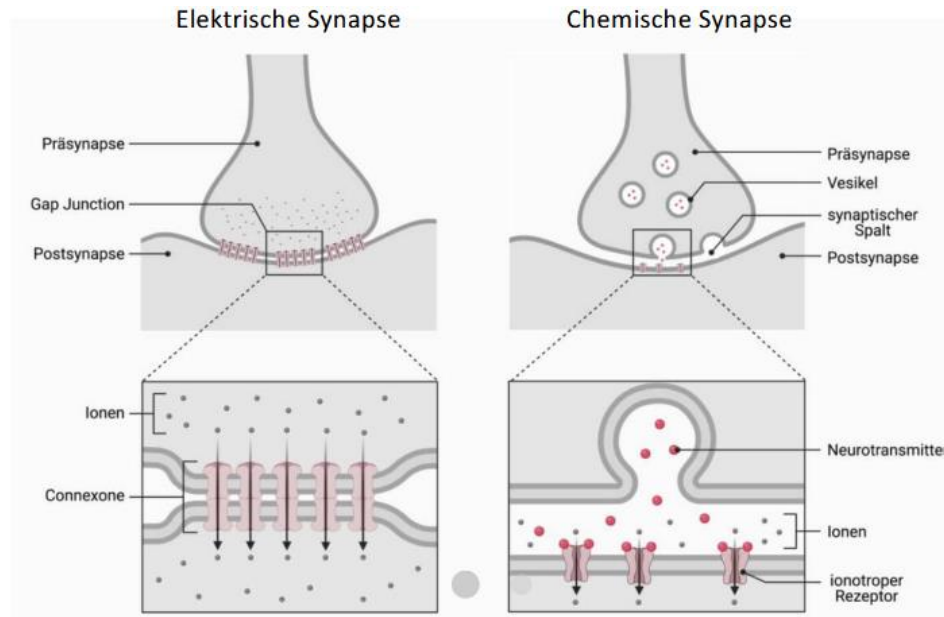


Neurogenese III

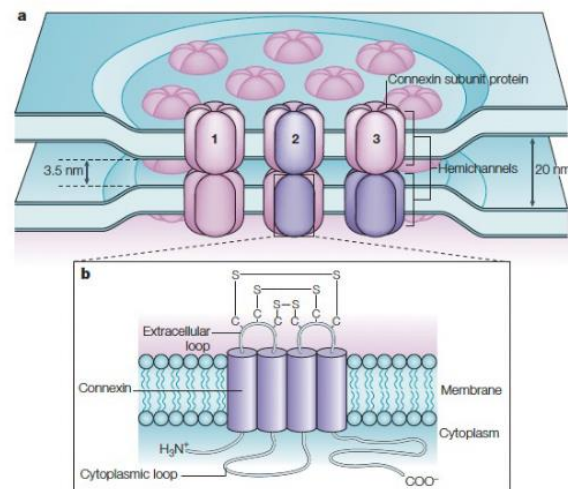
Typen von Synapsen



Elektrische Synapse: Enger Kontakt zwischen Prä- und Postsynapse durch Gap Junctions

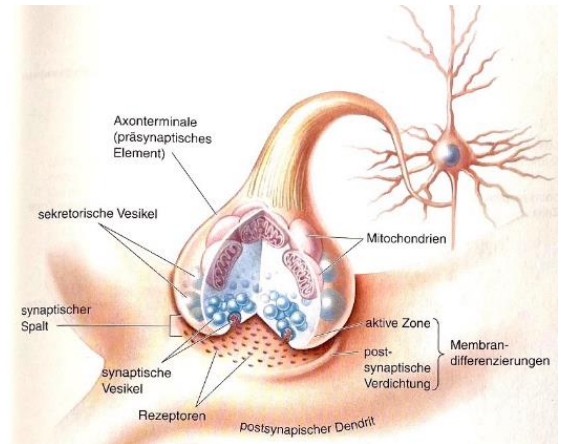
Gap Junctions:

- Spezielle Zell-Zell-Verbindung → ermöglichen Austausch von Ionen und Moleküle zwischen benachbarten Zellen
- Bestehen aus Connexine (Proteine) → bilden Kanäle zwischen Membranen, erlauben direkte Kommunikation zwischen Nachbarzellen
- Hauptfunktionen
 - **Kommunikation**: Sie ermöglichen den Austausch von Signalmolekülen und Ionen, was für die **Koordination von Zellaktivitäten**, wie beispielsweise in Herzmuskelzellen, wichtig ist
 - **Synchronisation**: In Geweben, wie dem Herzmuskel, helfen Gap Junctions, die elektrische Erregung zwischen Zellen zu **synchronisieren**, was für die ordnungsgemäße Kontraktion des Herzens erforderlich ist
- Schnelle Signalübertragung, da elektrische Strom direkt von einer Zelle zur anderen fließt → vorteilhaft z.B. bei Reflexen
- Bidirektionale Kommunikation: Signale fließen in beide Richtungen zwischen den Zellen
- Weniger **plastisch als chemische Synapsen**, d.h. weniger anpassungsfähig in Bezug auf **Stärkung und Schwächung Signalübertragung**
- Funktion: in verschiedenen **Geweben zu finden** (darunter im **Gehirn, Herzmuskelzellen** und in glatten Muskelzellen, spielen Rolle bei Synchronisation von Zellaktivitäten wie der koordinierten Kontraktion von Herzmuskelzellen)



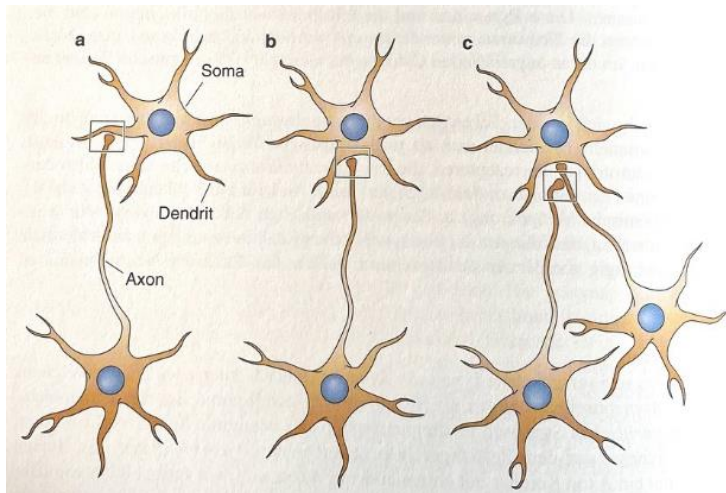
Chemische Synapse: mit Spalt

- spezialisierte Kontaktstellen zwischen Neuronen, über die Informationen durch chemische Signale, bekannt als Neurotransmitter, übertragen werden
- entscheidend für die Kommunikation im Nervensystem
- Aufbau: besteht aus der präsynaptischen Membran (Ende eines Neurons), dem synaptischen Spalt (der schmale Raum zwischen den Neuronen) und der postsynaptischen Membran (Oberfläche des empfangenden Neurons)
- Neurotransmitter: Freisetzung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt, wenn elektrisches Signal (Aktionspotential) das präsynaptische Neuron erreicht → binden an Rezeptoren der postsynaptischen Membran
- Signalübertragung: Bindung der Neurotransmitter an die Rezeptoren kann postsynaptisches Neuron erregen oder hemmen → neues elektrisches Signal im empfangenden Neuron
- Abbau der Neurotransmitter: Nach der Signalübertragung werden die Neurotransmitter entweder durch Enzyme abgebaut oder durch Wiederaufnahme in das präsynaptische Neuron zurückgeführt, um die Signalübertragung zu beenden



Aufbau der Synapsen

Synaptische Verschaltungen im ZNS



A = axodendritisch Synapse

axodendritisch häufigstes

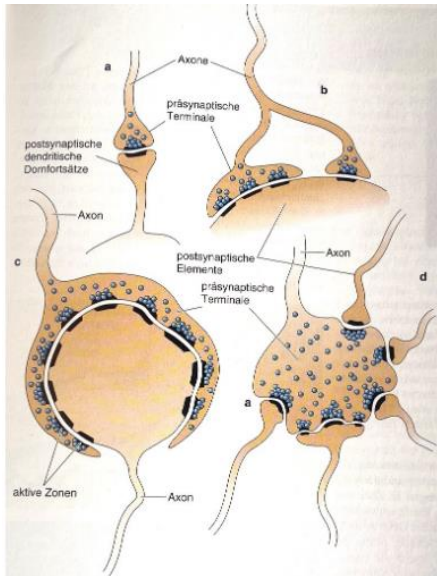
- häufigste Form der synaptischen Verbindung im Gehirn
- spielen eine wesentliche Rolle bei der Erregungsübertragung und der Integration von Informationen
- Bindung von Neurotransmittern an die Dendriten kann zur Erzeugung von EPSPs führen, die das postsynaptische Neuron erregen können

B = axosomatische Synapse

- wichtig für die direkte Beeinflussung des Zellkörpers eines Neurons
- können sowohl exzitatorische als auch inhibitorische Einflüsse ausüben
- haben einen großen Einfluss auf die Erzeugung von Aktionspotentialen (da sie direkt am Soma wirken, wo die Integration der synaptischen Signale stattfindet)

C= Axoaxonische Synapse

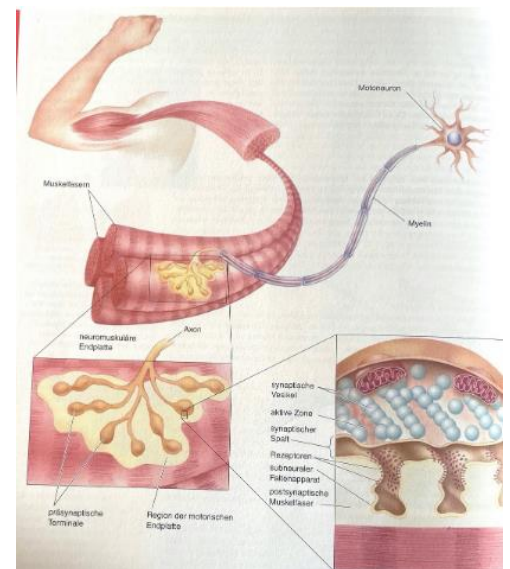
- weniger häufig
- spielen eine wichtige Rolle bei der **Modulation der Signalübertragung**
- können die Freisetzung von Neurotransmittern aus dem präsynaptischen Axon beeinflussen, was entweder die Erregung oder Hemmung der Signalübertragung in nachgeschalteten Neuronen bewirken kann
- wichtig für die Feinabstimmung von neuronalen Netzwerken



- A= axospine Synapse
- B= ein Axon spaltet sich auf und bildet 2 präsynaptische Terminalen
- C= große Axoterminalen kontaktieren und umgeben ein postsynaptisches
- Soma
- D= große präsynaptische Axonterminale kontaktieren mehrere postsynaptische dendritische Dornfortsätze

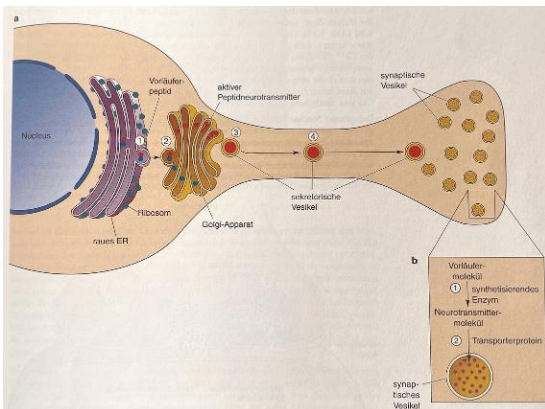
Die Neuromuskuläre Endplatte

- spezialisierte synaptische Verbindung zwischen einem motorischen Neuron und einer Muskelzelle (Skelettmuskelzelle)
- wichtig bei der Übertragung von Nervenimpulsen auf Muskelgewebe → führt zur Muskelkontraktion
- Struktur: modifizierte chemische Synapse, aus 3 Komponenten:
 - **Präsynaptisches Neuron:** motorische Neuron, das den Impuls zur Muskelzelle sendet
 - **Synaptischer Spalt:** schmale Raum zwischen dem motorischen Neuron und der Muskelzelle
 - **Postsynaptische Membran:** Membran der Muskelzelle, die spezialisierte Rezeptoren enthält



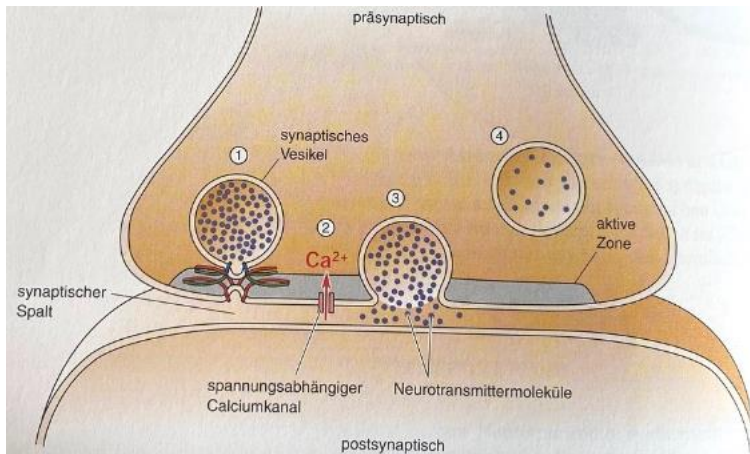
Vorgänge an der Synapse zur Signalübertragung

Synthese und Speicherung von Vesikel



- 1: Bildung von Vorläuferpeptid am rauhen ER
- 2: Spaltung im Golgi-Aparat zur Freisetzung von aktiven Neurotransmittern
- 3: Abschnürung von sekretorischen Vesikeln
- 4: Transport der Vesikel entlang des Axons bis zur Terminale und Speicherung

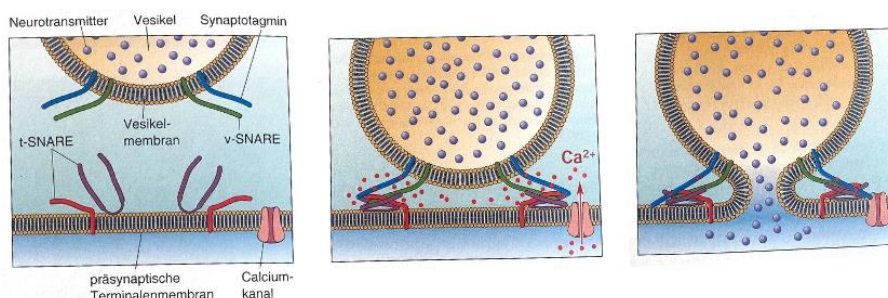
Freisetzung von Neurotransmitter durch Exozytose



- 1: Synaptisches Vesikel bindet an **SNARE Proteine**
- 2: Einstrom von **Ca²⁺** durch **spannungs-Abhängige Calciumkanäle** Ca^{2+}
- 3: Fusion der Vesikelmembran mit der präsynaptischen Membran und Freisetzung des Vesikelinhalts
- 4: Vesikelrückgewinnung durch Endozytose

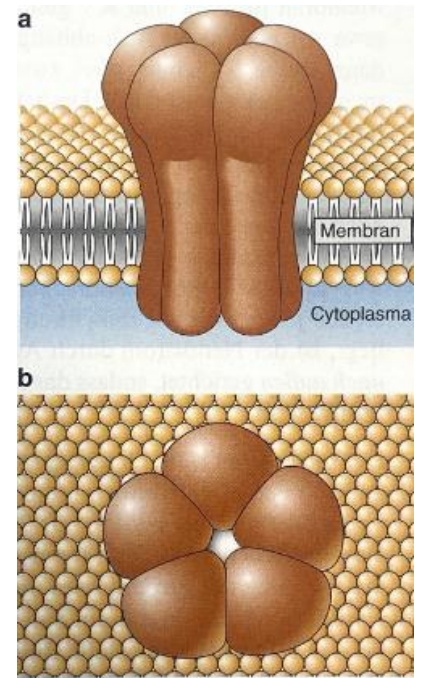
SNARE-Proteine (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor Attachment Protein Receptors)

- Für spezifische und koordinierte Fusionen von Membranen bei Endo- und Exozytose
- Zwei Hauptkategorien
 - o **v-SNAREs** (vesicular SNAREs): auf der Membran der Vesikel, die sich mit einer **Zielfmembran verbinden wollen**
 - o **t-SNAREs** (target SNAREs): auf der Zielfmembran lokalisiert, mit der die Vesikel **fusionieren sollen**
- Fusionsmechanismus
 - o Interaktion **zwischen v-SNAREs und t-SNAREs** bildet ein komplementäres SNARE-Komplex, der die Membranen zusammenbringt
 - o **Interaktion führt zu einer Konformationsänderung der SNARE-Proteine**, die die Membranen näher zueinander bringt und die Fusion ermöglicht



Transmitterabhängige Ionenkanäle

- spezielle Ionenkanäle → werden durch Bindung von Neurotransmittern geöffnet oder geschlossen werden
- entscheidend bei neuronalen Kommunikation, indem sie die elektrische Erregbarkeit von Neuronen beeinflussen
- Mechanismus:
 - o in der postsynaptischen Membran von Neuronen lokalisiert
 - o wenn Neurotransmitter (z. B. Acetylcholin, Glutamat, GABA) an den entsprechenden Rezeptor bindet, bewirkt dies eine Veränderung der Konformation des Ionenkanals, wodurch er geöffnet wird
- Typen von Ionenkanälen:
 - o **Ionotrope Rezeptoren**: direkt mit Ionenkanälen verbunden, Bindung des Neurotransmitters öffnet sofort den Kanal, Beispiele sind die nikotinischen Acetylcholinrezeptoren und AMPA-Rezeptoren



Erzeugung eines EPSP (exzitatorisches postsynaptisches Potential)

- temporäre Änderung des Membranpotentials einer postsynaptischen Zelle durch Bindung eines Neurotransmitters an seine Rezeptoren
 - können räumlich und zeitlich summiert werden
1. Neurotransmitterfreisetzung: Wenn ein Aktionspotential das präsynaptische Neuron erreicht, führt dies zur Freisetzung von Neurotransmittern (z. B. Glutamat) in den synaptischen Spalt.
 2. Bindung an Rezeptoren: Diese Neurotransmitter binden sich an spezifische **ionotrope** Rezeptoren auf der postsynaptischen Membran. Dies geschieht in der Regel an Rezeptoren wie AMPA-Rezeptoren.
 3. Ionenkanäle öffnen: Die Bindung des Neurotransmitters an die Rezeptoren bewirkt, dass die ionotropen Kanäle geöffnet werden. Dies führt dazu, dass positiv geladene Ionen, hauptsächlich Natrium (Na^+), in die postsynaptische Zelle einströmen.
 4. Depolarisation: Der Einstrom von Natriumionen führt zu einer Depolarisation des Membranpotentials, das weniger negativ wird. Dies erzeugt das EPSP.

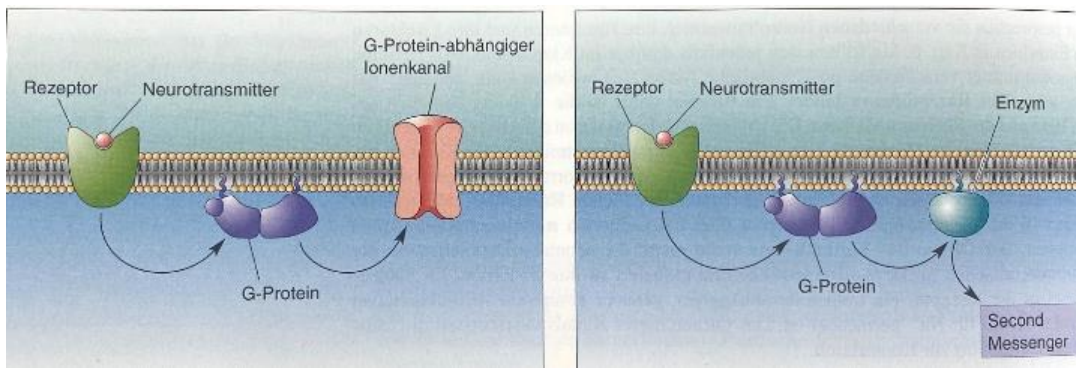
- ionotrop
- AMPA
- Na^+
- Depolarisation
↳ +

Erzeugung eines IPSP (inhibitorisches postsynaptisches Potential)

- temporäre Veränderung des Membranpotentials einer postsynaptischen Zelle
 - verringert Risiko, dass diese Zelle ein Aktionspotential auslöst
1. Neurotransmitterfreisetzung: Wenn ein Aktionspotential das präsynaptische Neuron erreicht, werden Neurotransmitter (z. B. Gamma-Aminobuttersäure (GABA) oder Glycin) in den synaptischen Spalt freigesetzt.
 2. Bindung an Rezeptoren: Diese Neurotransmitter binden sich an spezifische **ionotrope** Rezeptoren auf der postsynaptischen Membran, wie GABA-Rezeptoren.
 3. Ionenkanäle öffnen: Die Bindung des Neurotransmitters an die Rezeptoren führt zur Öffnung von Ionenkanälen, die in der Regel Chloridionen (Cl^-) ermöglichen, in die postsynaptische Zelle einzutreten.
 4. Hyperpolarisation: Der Einstrom von Chloridionen führt zu einer Hyperpolarisation des Membranpotentials, das negativer wird. Dies bewirkt das IPSP.

- GABA
- Cl^-
- Hyperpolarisation
↳ -

G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCRs)



- Familie von Zelloberflächenrezeptoren für Signalübertragung innerhalb von Zellen

Aktivierung:

- Aktivierung eines GPCRs erfolgt durch die Bindung eines Liganden (z. B. eines Hormons oder Neurotransmitters) an die extrazelluläre Domäne des Rezeptors → führt zu einer Konformationsänderung des Rezeptors, die das assoziierte G-Protein aktiviert

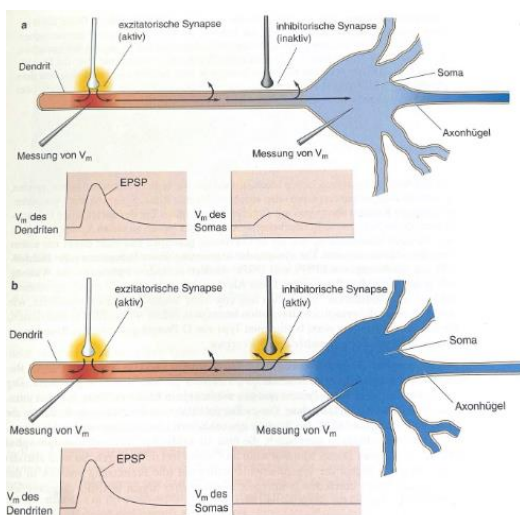
G-Protein:

- G-Proteine bestehen aus drei Untereinheiten: Alpha (α), Beta (β) und Gamma (γ) → Inaktiv wenn an GDP gebunden
- Bei Aktivierung durch den GPCR wird GDP gegen GTP ausgetauscht → führt zur Aktivierung der Alpha-Untereinheit → trennt sich von den Beta- und Gamma-Untereinheiten

Signalweiterleitung:

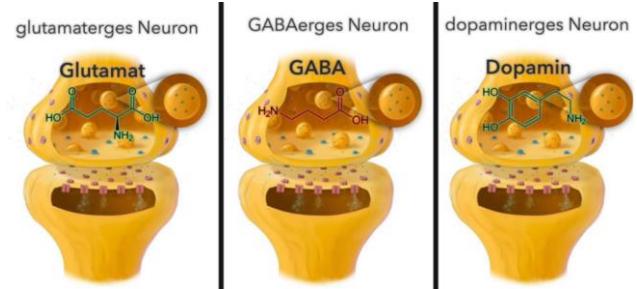
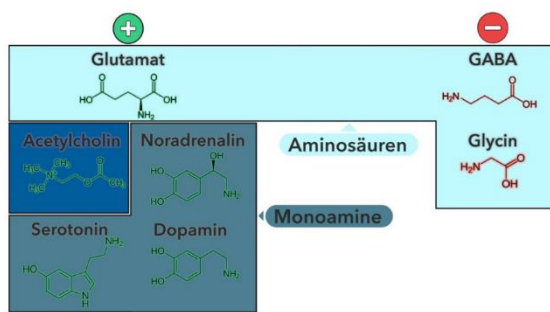
- aktivierte Alpha-Untereinheit kann nun verschiedene Effektormoleküle beeinflussen, wie z. B. Adenylatzyklase (die cAMP produziert) oder Phospholipase C (die Inositoltrisphosphat und Diacylglycerol produziert)
- Effektoren initiieren intrazelluläre Signalkaskaden, die verschiedene zelluläre Antworten auslösen, wie Veränderungen im Zellmetabolismus, der Genexpression oder der Ionen transport

Shunting Inhibition (Kurzschlusshemmung)



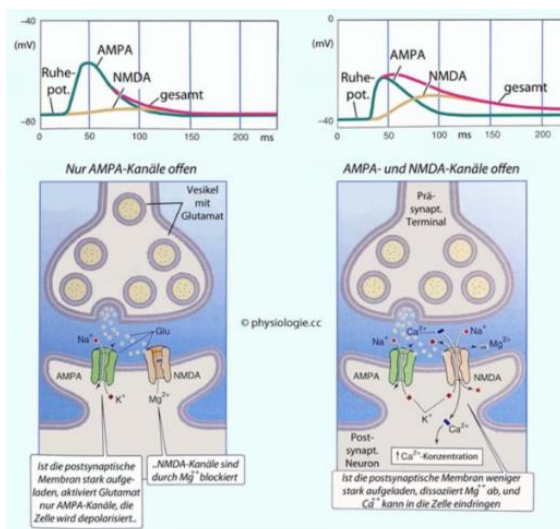
- Spezifischer Mechanismus der neuronalen Hemmung,
- Beeinflusst Erregbarkeit der Neuronen
- Wirkt durch die Veränderung des Membranpotentials auf eine Weise, die die Wirkung erregender Signale neutralisieren kann (im Gegensatz zu anderen Formen der Hemmung, bei denen die postsynaptische Membran hyperpolarisiert wird)

Biochemie der Neurotransmitter



Wichtigste Neurotransmitter	Vorläufermolekül	Postsynaptische Wirkung	Vorkommen	Art des Rezeptors
Glutamat	Glutamin	Exzitatorisch	ZNS: Gehirn (wichtigster Neurotransmitter des Gehirns)	Ionotrop und metabotrop ↳ Sekundär messenger
GABA	Glutamin	Inhibitorisch	ZNS: Gehirn und Rückenmark	Ionotrop und metabotrop

Glutamatabhängige Kanäle



- AMPA- und NMDA-Rezeptoren sind komplementär in ihrer Funktion
- AMPA-Rezeptoren: vermitteln schnelle synaptische Übertragungen
- NMDA-Rezeptoren: entscheidend für die modulierte synaptische Plastizität und die Erzeugung langfristiger Änderungen in der neuronalen Verbindung

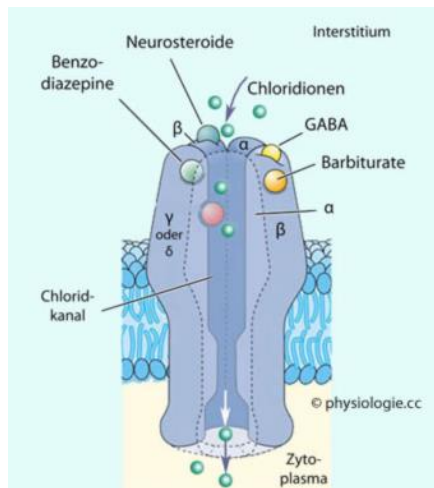
AMPA NMDA

GABA-Rezeptoren

- GABA- und Glycin-rezeptoren sind zwei wichtige Typen von inhibitorischen Neurotransmitter-Rezeptoren im ZNS → regulieren, hemmen
- Typen:
 - o GABA_A-Rezeptoren
 - ionotrope Rezeptoren
 - vermitteln schnelle inhibitorische synaptische Übertragungen → führt zur Hyperpolarisation der postsynaptischen Zelle → verringert Wahrscheinlichkeit für ein Aktionspotential
 - leiten Chloridionen durch die Zellmembran
 - pentamere Struktur aus verschiedenen Untereinheiten
 - o GABA_B-Rezeptoren:
 - metabotrope Rezeptoren
 - wirken über G-Proteine

- sind langsamer
- modulieren den Fluss von Ionen durch die Aktivierung von K^+ (Kaliumionen) und der Hemmung von Ca^{2+} (Calciumionen)
- modulieren neuronale Aktivität über intrazelluläre Wege

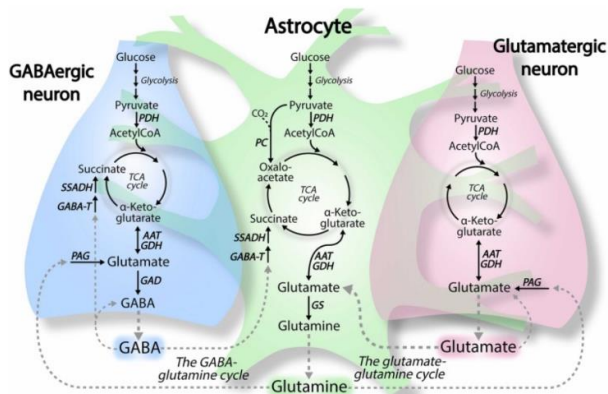
- ➔ Erkrankungen im GABAergen System führt zu neurologischen Erkrankungen
- ➔ GABA_A-Rezeptoren sind Zielstrukturen für viele Medikamente, darunter Benzodiazepine und Barbiturate



Barbiturate: Klasse von psychoaktiven Substanzen, Verwendung als Medikamente zur Sedierung, Anästhesie und zur Behandlung von Angstzuständen

Benzodiazepine: Klasse von psychoaktiven Medikamenten, häufig zur Behandlung von Angststörungen, Schlafstörungen, Muskelverspannungen und zur Anästhesie, wirken hauptsächlich durch die Modulation der GABAergen Neurotransmission im zentralen Nervensystem

Tripartite Synapse

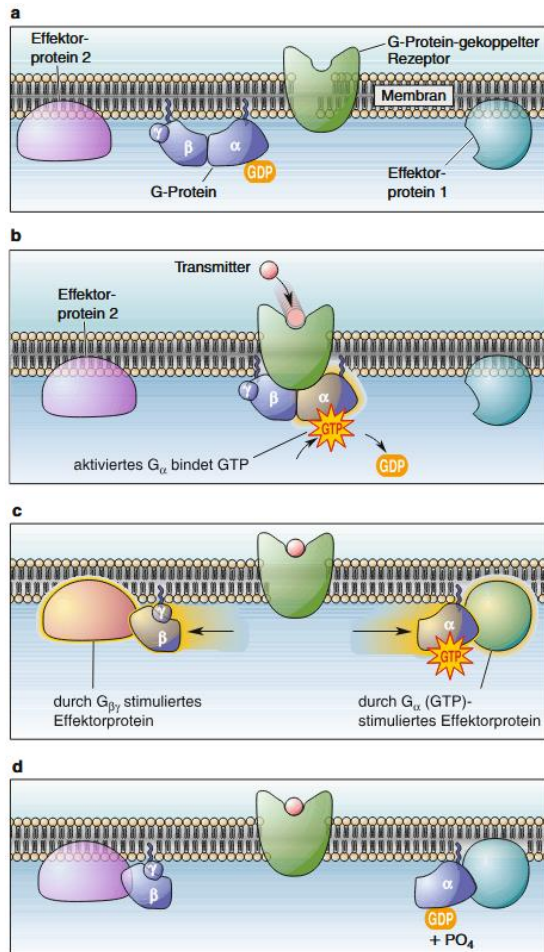


- Beschreibt bidirektionale Kommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen (prä- und postsynaptische Neuronen)

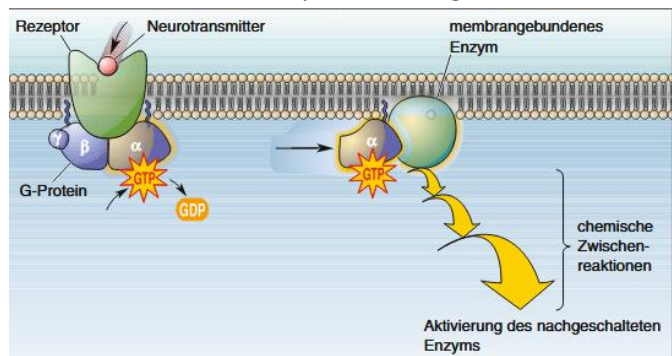
Tab. 6.2 Einige G-Protein-gekoppelte Neurotransmitterrezeptoren

Neurotransmitter	Rezeptor(en)
Acetylcholin (ACh)	Muscarinische Rezeptoren (M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5)
Glutamat (Glu)	Metabotrope Glutamatrezeptoren (mGluR1–8)
GABA	GABA _{B1} , GABA _{B2}
Serotonin (5-HT)	5-HT _{1A} , 5-HT _{1B} , 5-HT _{1D} , 5-HT _{1E} , 5-HT _{2A} , 5-HT _{2B} , 5-HT ₄ , 5-HT _{5A}
Dopamin (DA)	D1, D2, D3, D4, D5
Noradrenalin (NA)	α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3
Opiode	μ , δ , κ
Cannabinoide	CB1, CB2
ATP	P2Y ₂ , P2Y ₁₁ , P2T, P2U
Adenosin	A ₁ , A _{2A} , A _{2B} , A ₃

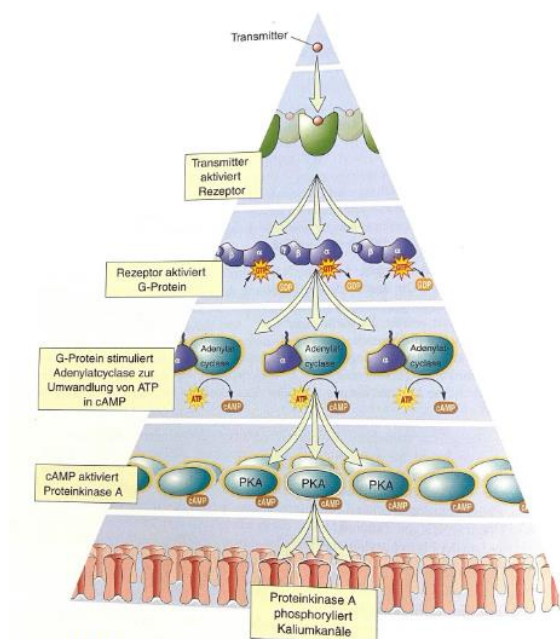
Second-Messenger Kaskaden



- Im Ruhezustand ist an die G -Untereinheit das Molekül GDP gebunden → gesamte Komplex bewegt sich entlang der inneren Oberfläche der Membran
- Wenn Komplex auf Rezeptor stößt und dieser Rezeptor gerade ein Transmittermolekül gebunden hat, dann setzt das G-Protein GDP frei und tauscht es gegen ein GTP aus dem Cytosol aus
- aktivierte G-Protein mit daran gebundenem GTP teilt sich in zwei Fragmente: alpha-Untereinheit mit GTP und den gamma, beta-Komplex → beide können sich nun weiterbewegen und verschiedene Effektorproteine beeinflussen
- alpha-Untereinheit ist selbst ein Enzym, das GTP zu GDP abbaut, es schaltet also seine eigene Aktivität ab, indem es das gebundene GTP in GDP umwandelt
- die Untereinheiten alpha und gamma-beta vereinigen sich wieder, sodass der Zyklus neu beginnen kann



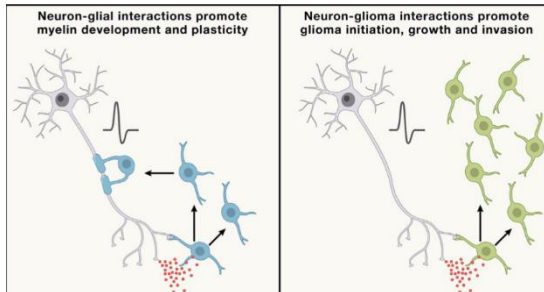
Signalverstärkung durch G-Protein gekoppelte Second-Messenger-Kaskaden



Divergenz = ein Neuron ist mit vielen anderen Neuronen synaptisch verbunden

Konvergenz = ein Neuron erhält Signale von vielen verschiedenen Neuronen

Exkurs in das Forschungsfeld Cancer Neuroscience: Wie integrieren sich Tumorzellen in Neuronale Schaltkreise



- Interaktionen zwischen Neuronen und Gliomzellen fördert Gliomagenesis, Wachstum und Invasion
- Krebszellen können sich so entwickeln, dass sie aktive Verbindungen mit gesunden Neuronen im Gehirn herstellen

- Krebszellen sind sehr ähnlich zu körpereigenen Zellen, Gefahr dass es eigene Zellen zerstört
- Gehirnmetastasen sind die häufigste Form von Krebs → epitheliale Zellen infiltrieren Gehirn, breiten sich aus und bilden Kontakte mit Neurone

