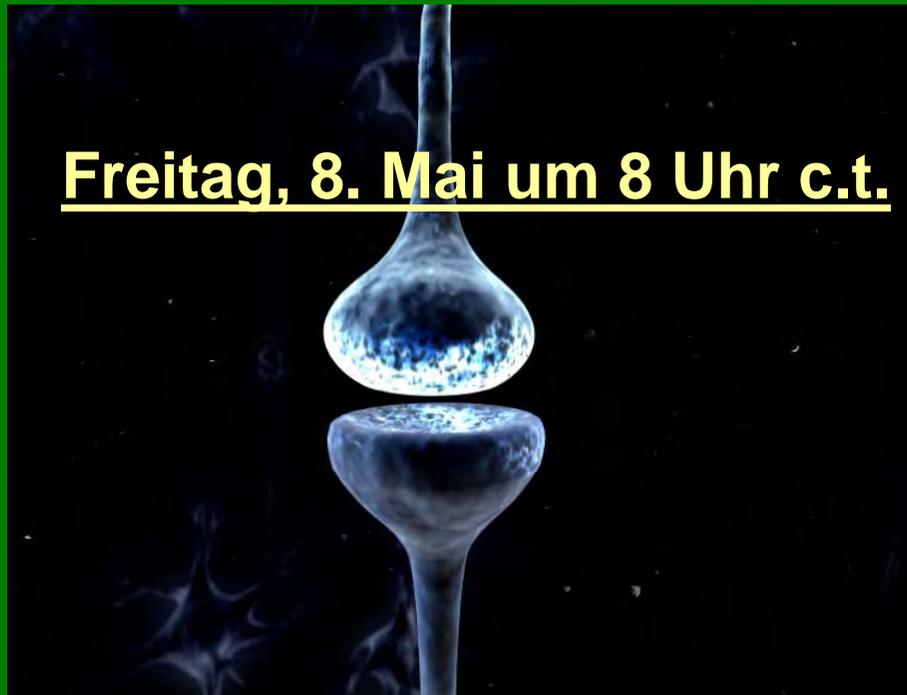


Neurobiologie

Prof. Dr. Bernd Grünewald, Institut für Bienenkunde,
FB Biowissenschaften

www.institut-fuer-bienenkunde.de
b.gruenewald@bio.uni-frankfurt.de

Freitag, 8. Mai um 8 Uhr c.t.



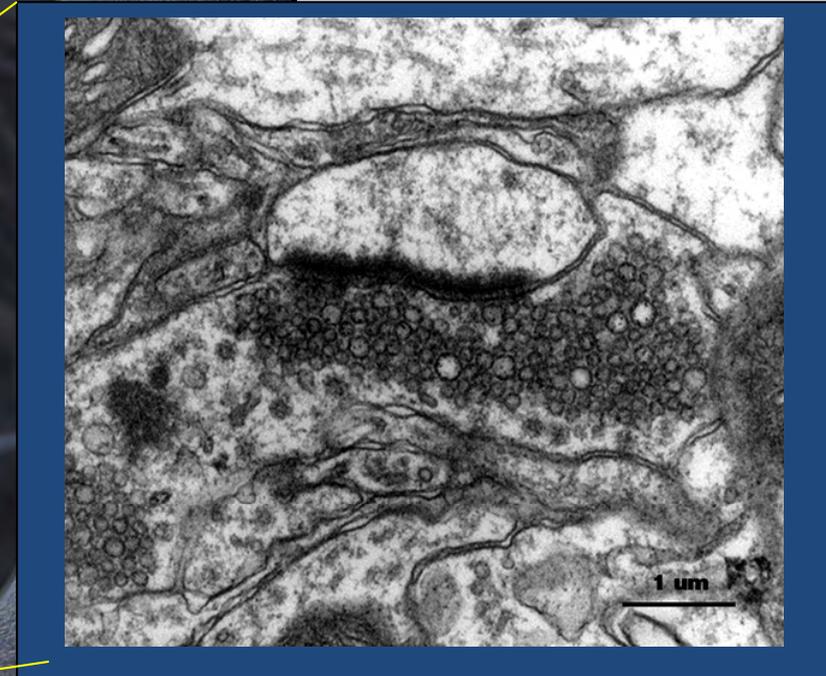
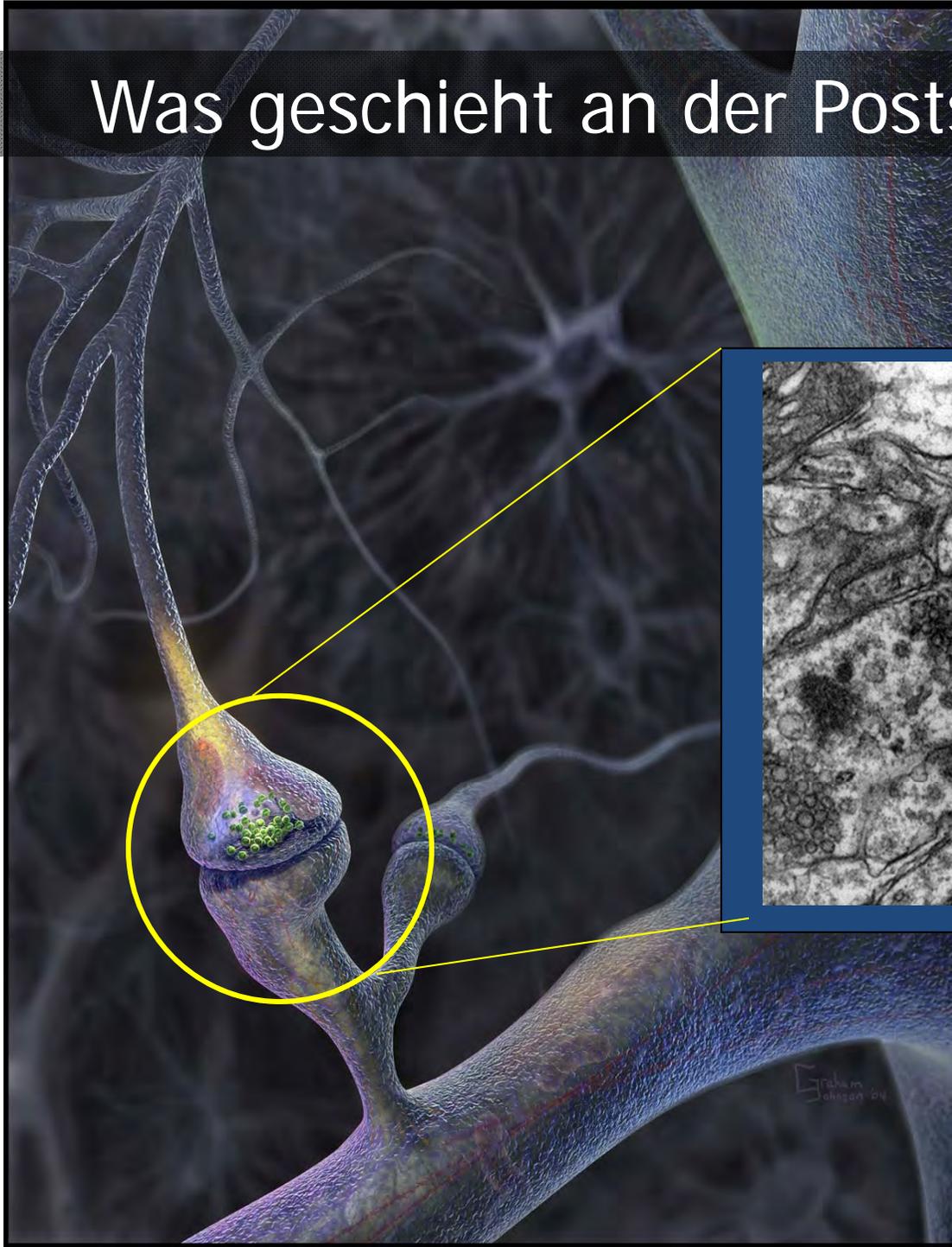
Synapsen II

Die postsynaptische Membran



- Synapsentypen
- Gap Junctions
- Chemische Synapse
 - Transmitterfreisetzung
 - Neurotransmitter**
 - Transmitterrezeptoren**
- **Synaptische Plastizität**

Was geschieht an der Postsynapse?



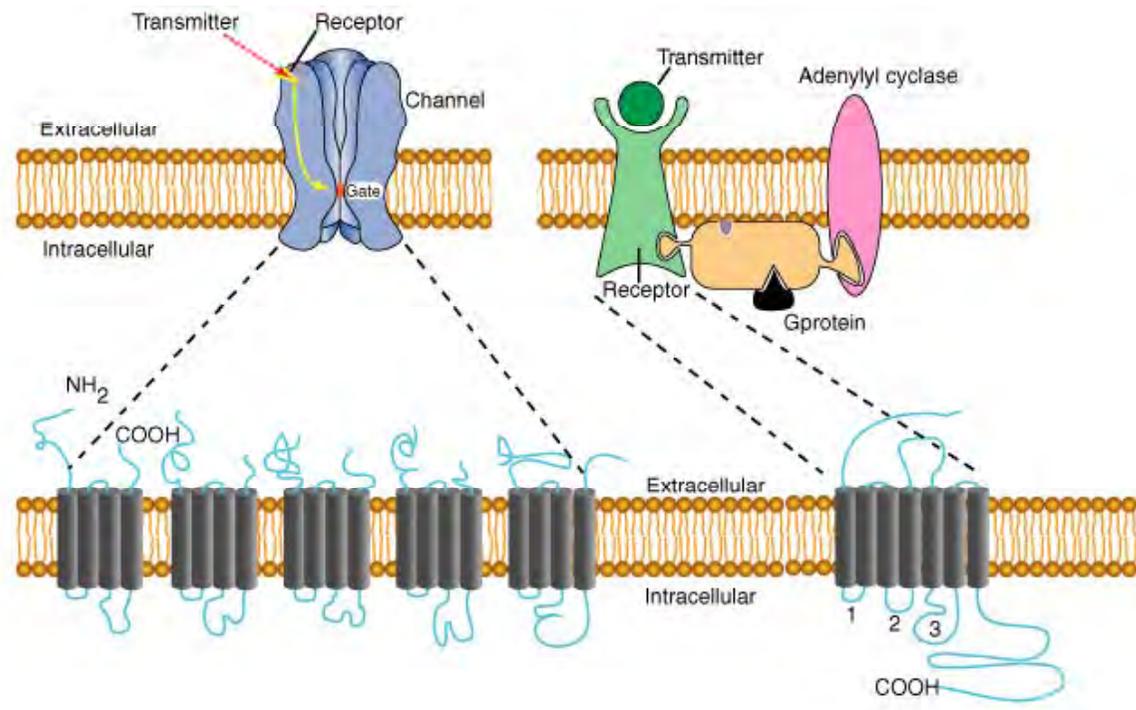
Klassen von Neurotransmittern

- Catecholamine
 - Derivative des 1,2-Dihydroxybenzol
 - Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin
- Indolamine
 - synthetisiert aus der AS Tryptophan
 - Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT)
- Acetylcholin
- Aminosäuren
 - GABA, Glutamat, Glycin,
- Peptide
 - Neurotensin, FMRFamide
- Nucleotide
 - ATP, cAMP, cGMP
- Gasförmige Neurotransmitter
 - NO, CO

Vier Kriterien für einen Neurotransmitter

1. Applikation des Transmitters muß die gleiche Wirkung an der postsynaptischen Zelle auslösen wie die elektrische Reizung des präsynaptischen Neurons.
2. Präsynaptische Terminale müssen Transmitter enthalten.
3. Bei Reizung des präsynaptischen Neurons muß der Transmitter freigesetzt werden.
4. Postsynaptische Membran muss Rezeptoren für den Transmitter besitzen.

Welche Arten von Transmitterrezeptoren gibt es?



- Iontrope Rezeptoren:

- Rezeptor ist ein Ionenkanal
- Transmitterbindung – Kanal öffnet
- Änderung des Membranpotenzials (PSP)
- Direkte synaptische Transmission

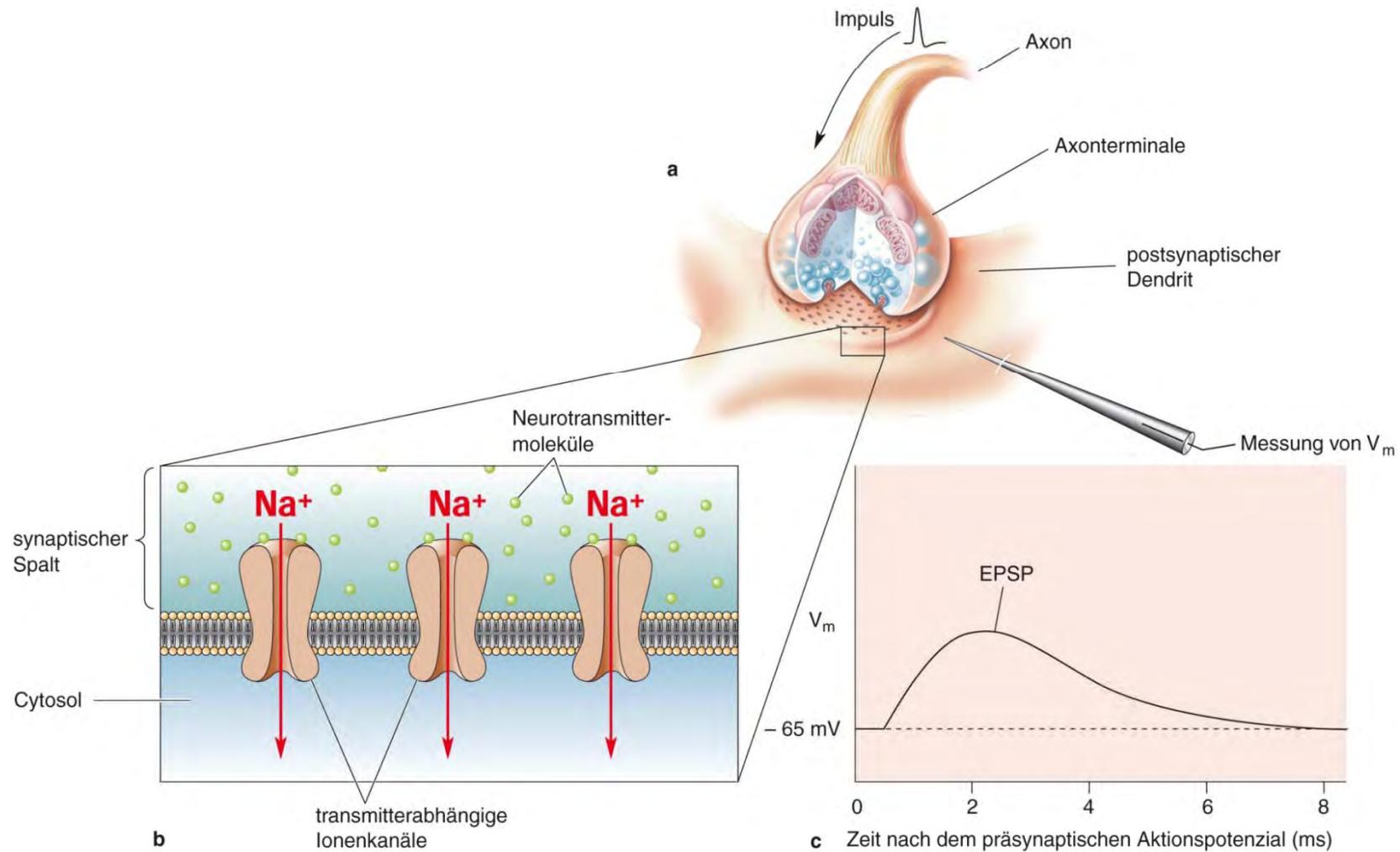
- Metabotrope Rezeptoren:

- Rezeptor an G-Protein gekoppelt
- second messenger Signal
- Modulation der Zellphysiologie
- Indirekte synaptische Transmission

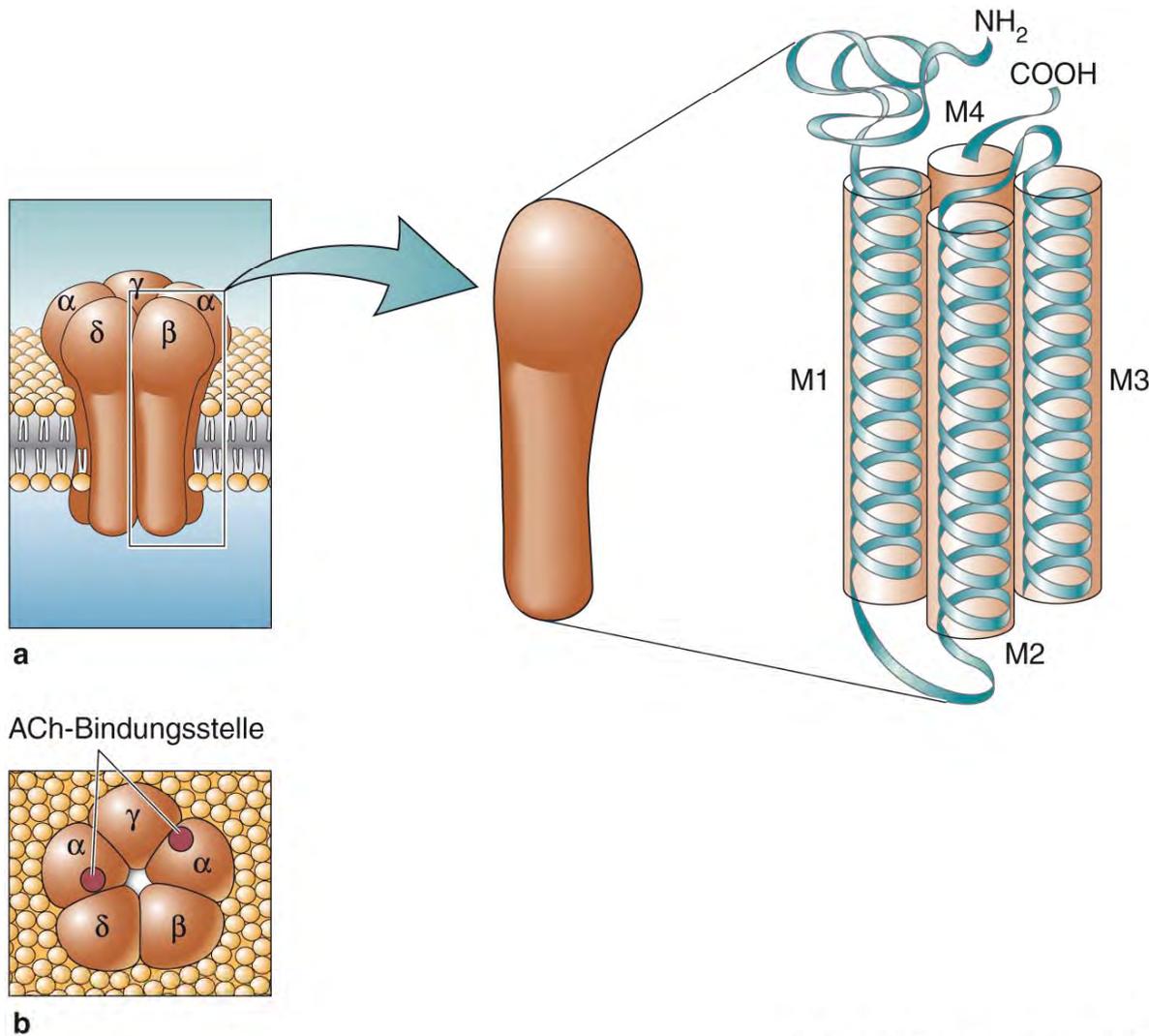
Beispiele für ionotrope und metabotrope Rezeptoren

	Ionotrop	Metabotrop		
Acetylcholin	Nikotinischer AChR	Muskarinischer AChR		
Glutamat	AMPA NMDAR	mGluR1...mGluR8		
GABA	GABA _A R GABA _C R	GABA _B R		
Adrenalin, Noradrenalin	----	Adrenerge Rezeptoren α 1, α 2, β 1... β 3 (Herz)		
Dopamin	----	D1..D5 Dopamin- Rezeptoren		
Serotonin	5-HT ₃ Rezeptor	5-HT ₁ , 5-HT ₂ , 5-HT ₄ , 5-HT ₅		
NO	----	----	Guanylatcyclase (sGC)	

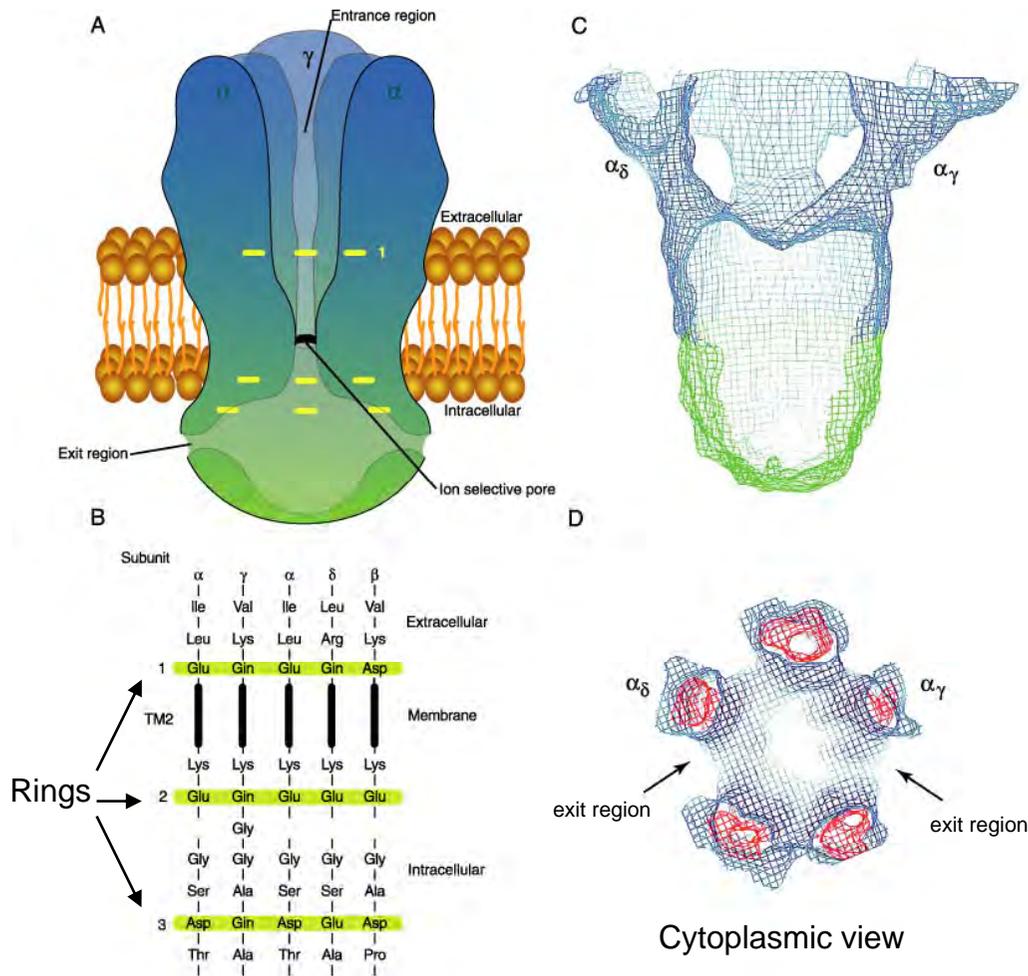
Erregende (exzitatorische) Übertragung



Transmitterrezeptoren – der nAChR

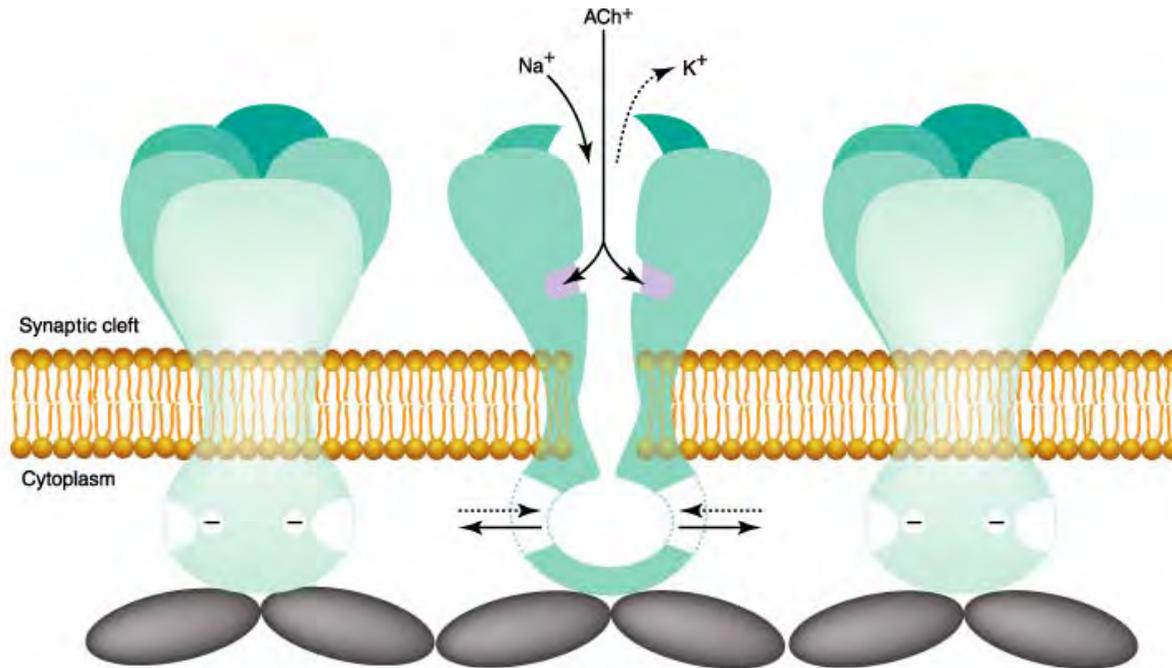


Der nikotinische Acetylcholinrezeptor



- Electrisches Organ von Torpedo
- Heteromerer Proteinkomplex
- 5 Untereinheiten ($\alpha_2, \beta, \gamma, \delta$)
- 2 ACh-Bindungsstellen
- Ionenselektive Pore: Durchmesser 8.5Å
- Jede UE mit 4 TM Domänen
- 3 negativ geladene Ringe (neg. geladene AS: Asp, Glu)
- Ringe = Selektivitätsfilter: Kationenkanal

Öffnung des nikotinischen Acetylcholinrezeptors

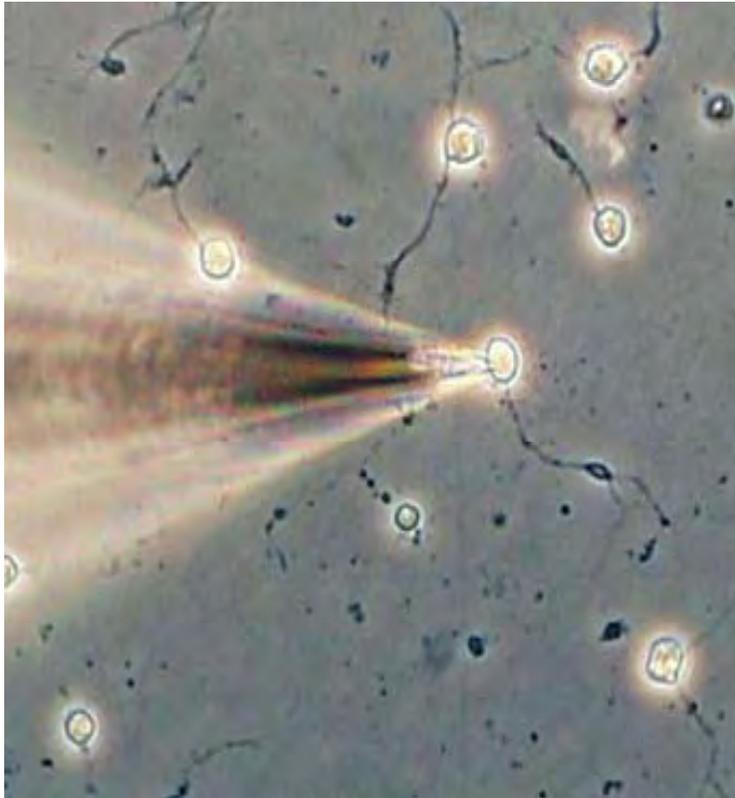


Byrne & Roberts 2004

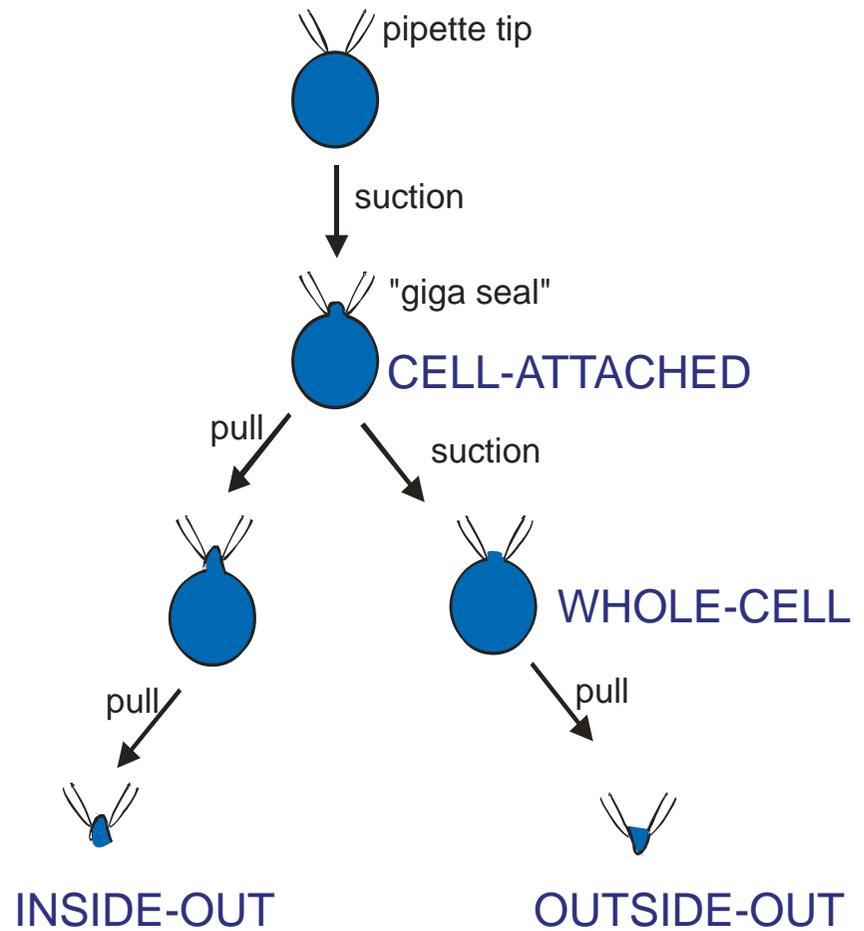
- 2 ACh Moleküle binden
- Konformationsänderung des Proteins
- Zeitkonstante der Aktivierung: ~20µs
- Kationen können durch Pore diffundieren
- **Wie können wir so etwas messen?**

The nicotinic acetylcholine receptor of the honeybee brain

Whole cell patch clamp to study ionotropic transmitter receptors

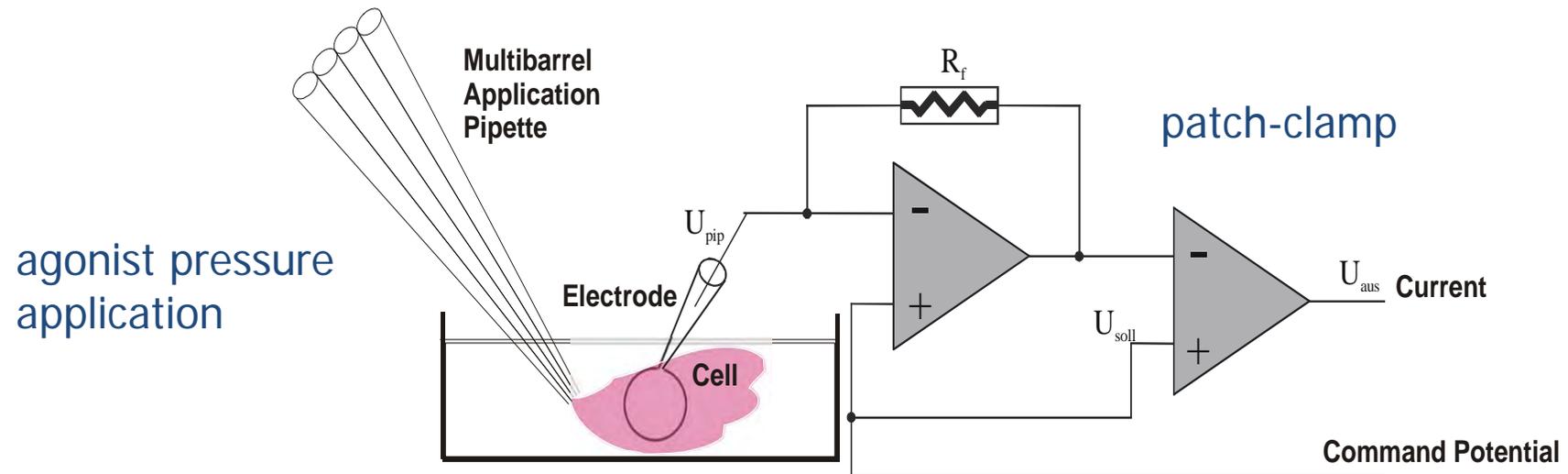


whole cell patch clamp



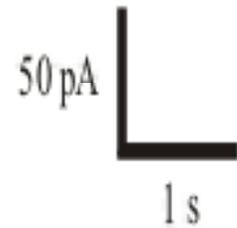
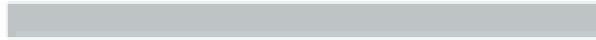
The nicotinic acetylcholine receptor of the honeybee brain

Whole cell patch clamp to study ionotropic transmitter receptors

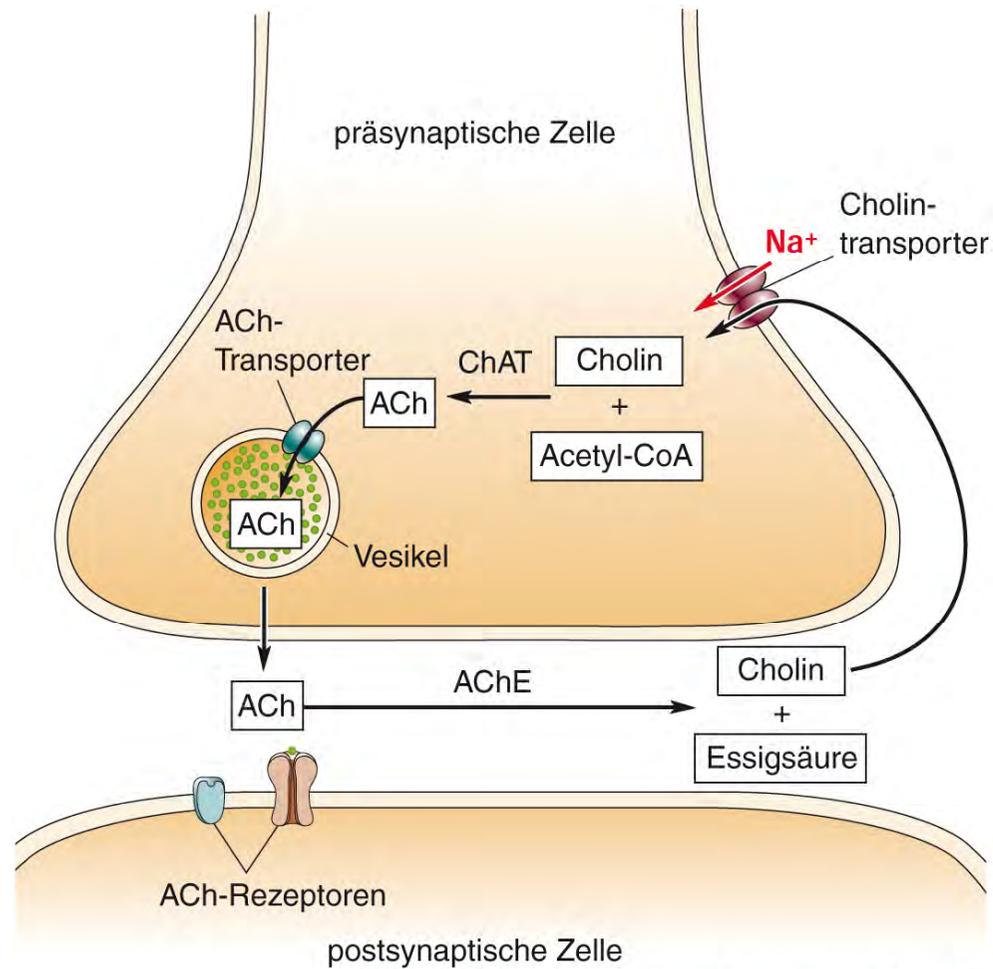


The nicotinic acetylcholine receptor of the honeybee brain

Currents through the honeybee nicotinic receptor

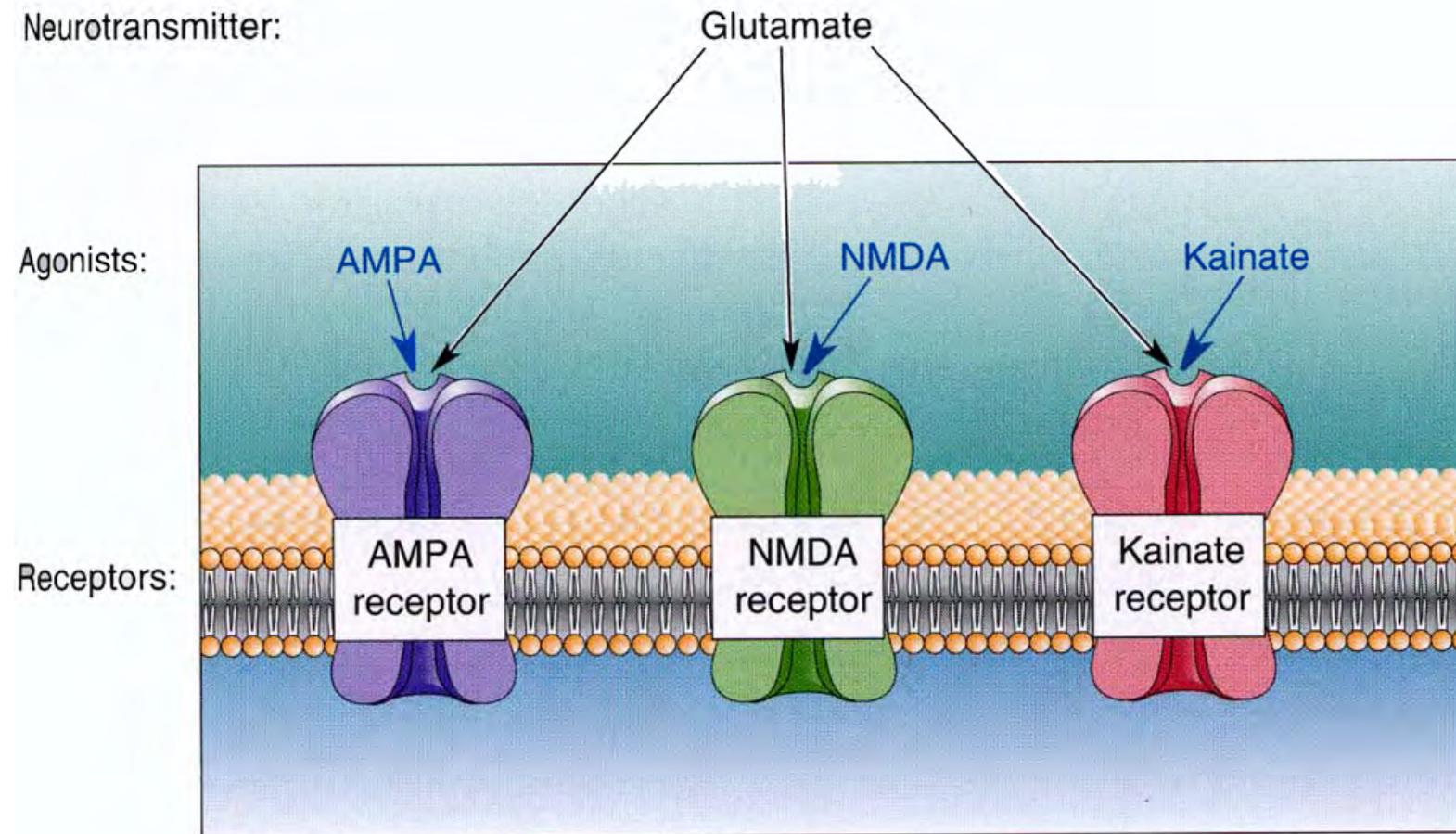


Die cholinerge Synapse

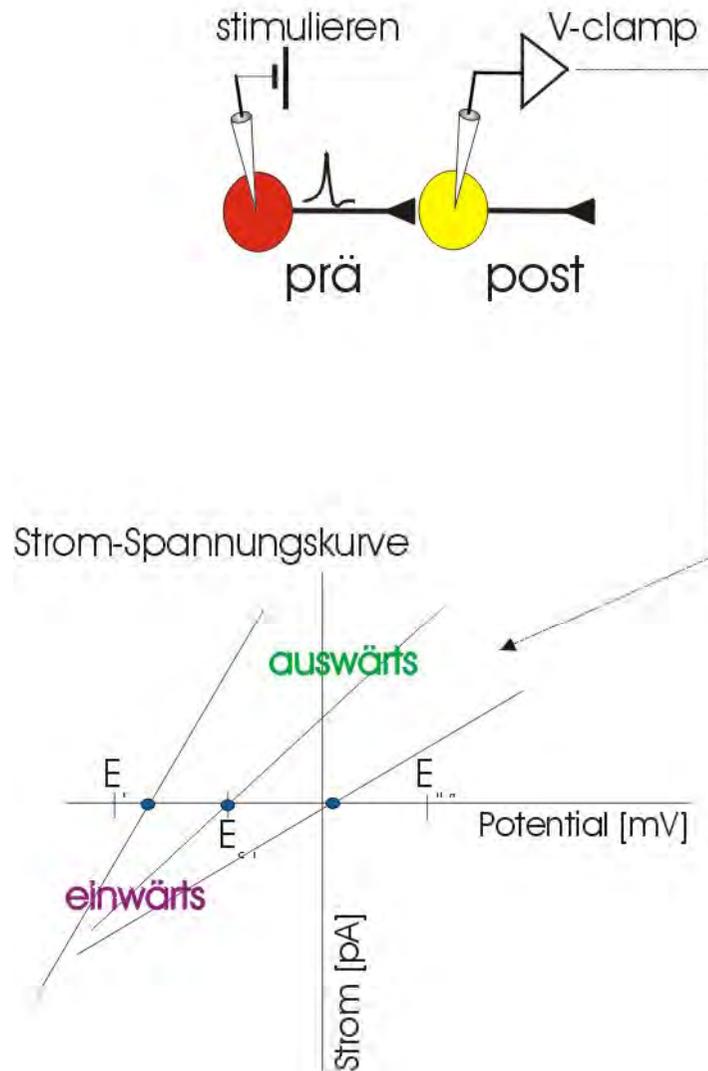


Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften*, 3. Aufl.
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

Es gibt zwei verschiedene Typen von Glutamatrezeptoren



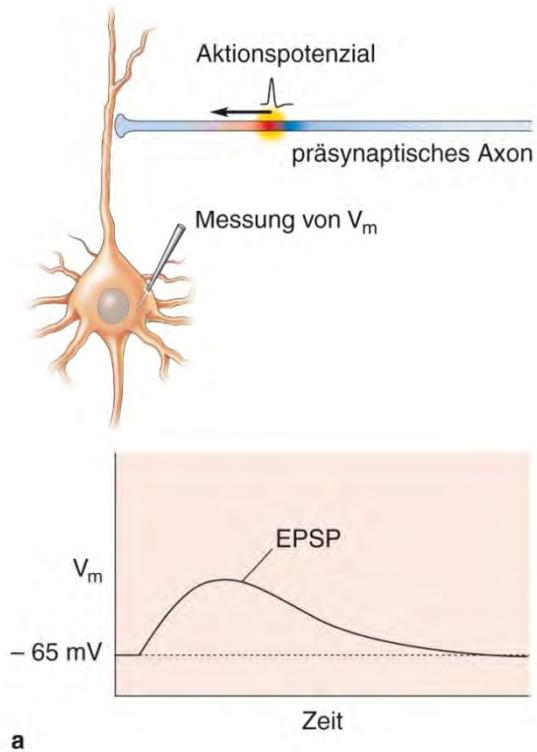
Was ist ein Umkehrpotential?



Welche Ströme fließen?

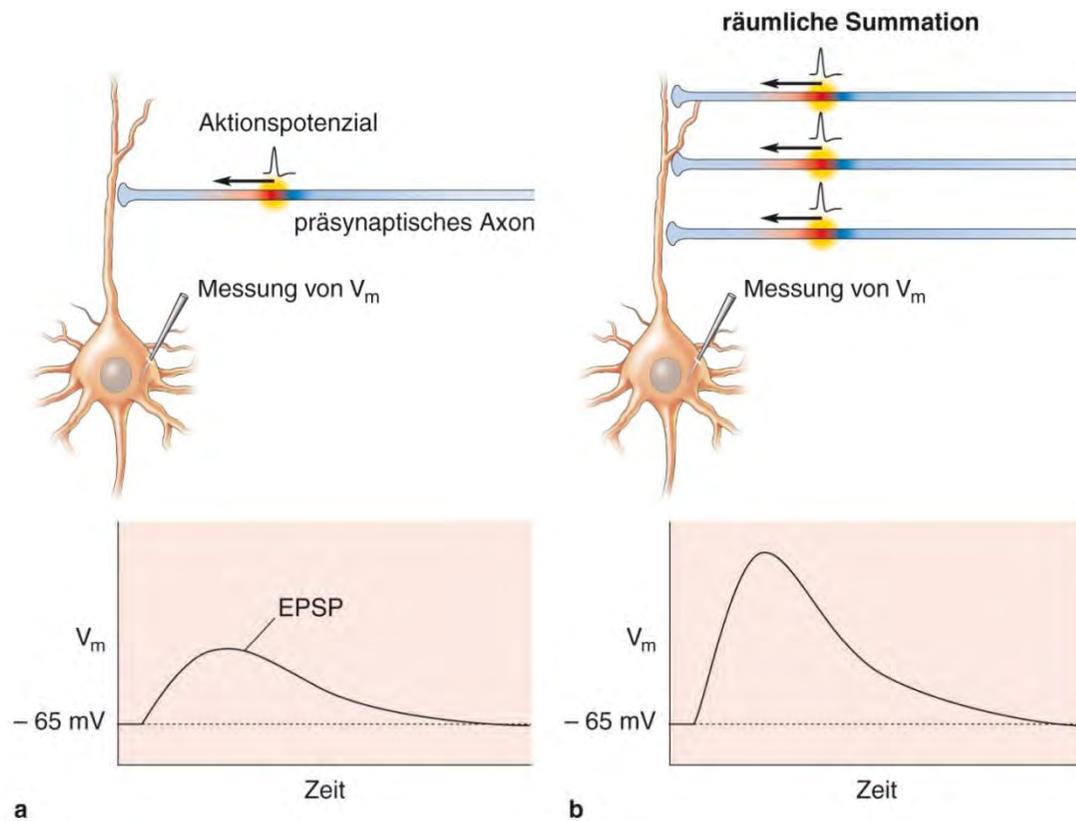
- Stimulation der Präsynapse
- Strommessung an der Postsynapse
- Einwärtsstrom = Kationen (z.B. Na^+ , K^+) in die Zelle hinein
- Auswärtsstrom = Kationen aus der Zelle heraus
- z. B.: nAChR: bei negativen V_M : Na^+ in die Zelle hinein = Depolarisation
- Umkehrpotential $E_{rev} = 0$ mV;
 $E_{Na} = +75$ mV
 $E_K = -70$ mV
- nAChR: Kationenkanal mit gleicher Leitfähigkeit für Na^+ und K^+ Ionen

Signalverrechnung: synaptische Integration



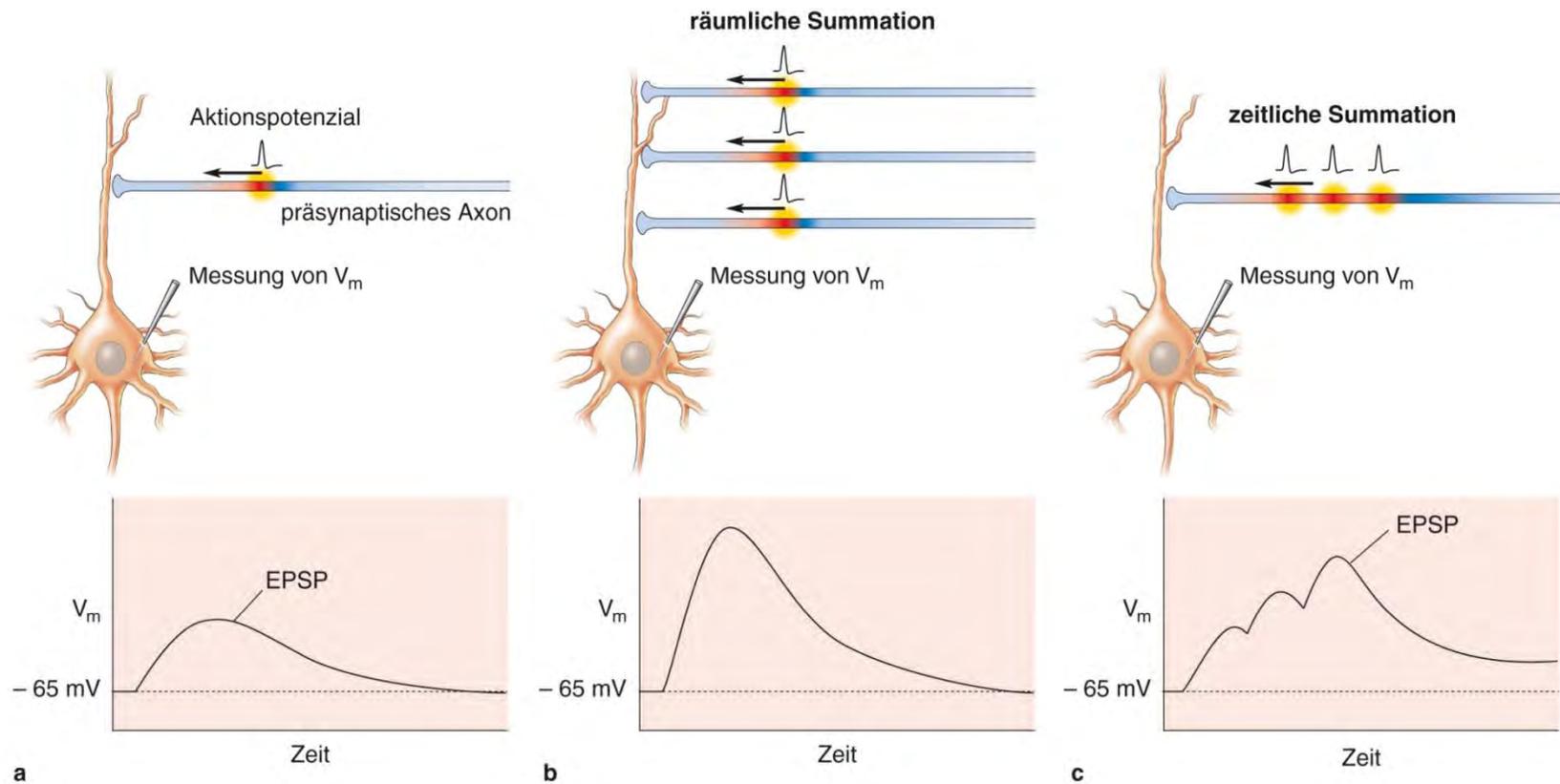
ein einzelnes AP, ein Axon:
EPSP Amplitude gering

Signalverrechnung: synaptische Integration



mehrere Axone, mehrere
AP gleichzeitig: EPSP-
Amplitude höher

Signalverrechnung: synaptische Integration



Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften*, 3. Aufl.
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

ein Axon, mehrere AP
hintereinander:
EPSP-Amplituden summiert

Verrechnung (Integration) an Synapsen:

- **Räumliche Summation**

- EPSPs/IPSPs verschiedener Synapsen, die z. B. an einem Dendritenbaum ansetzen, werden in der postsynaptischen Zelle zu jedem Zeitpunkt addiert.

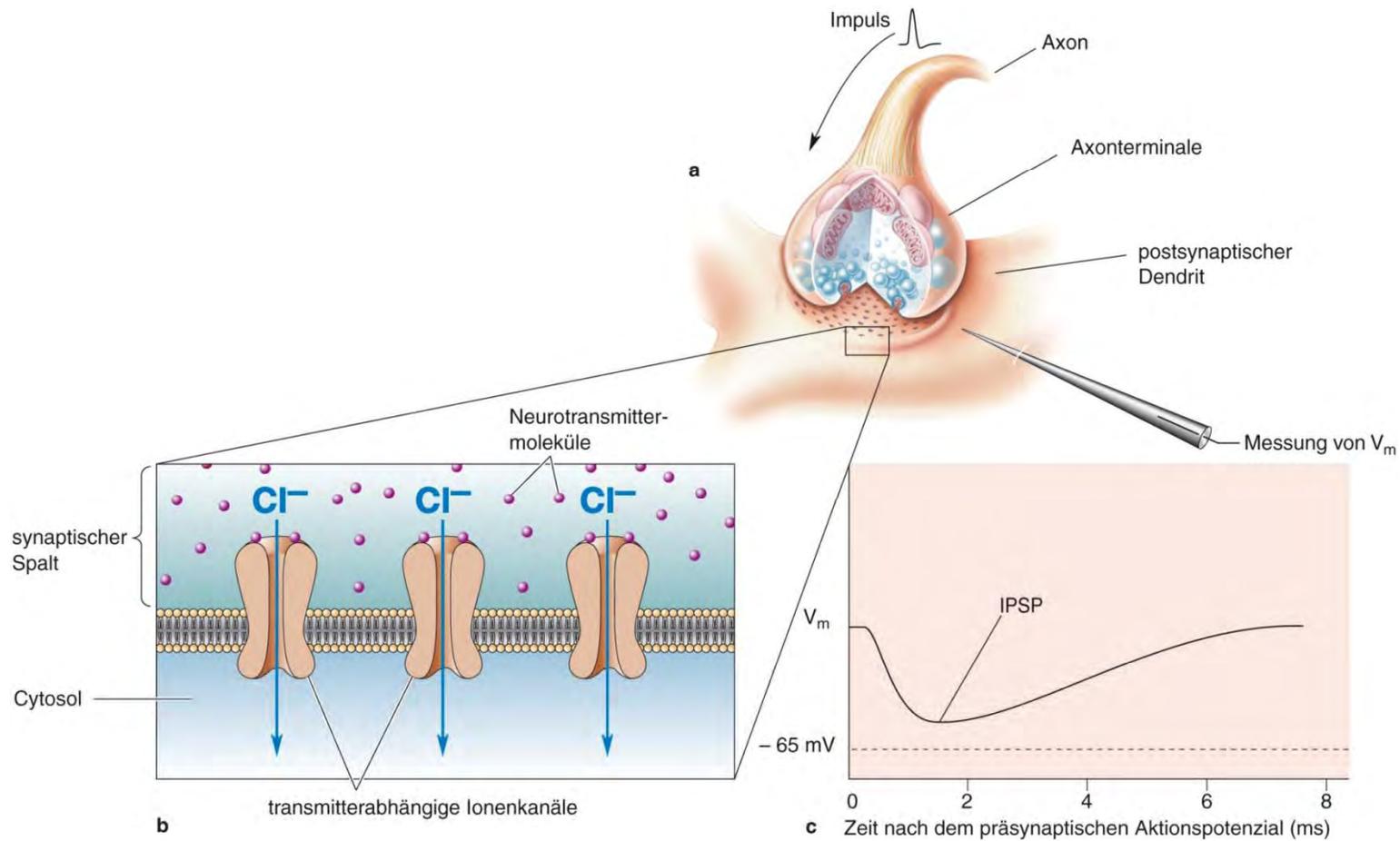
- **Zeitliche Summation**

- Die in einer Präsynapse zeitlich kurz aufeinander folgenden Aktionspotentiale lösen in der postsynaptischen Zelle EPSPs/IPSPs aus, welche addiert werden.

- **Kabeleigenschaften des Neurons:**

- Für die Integration sind die passiven elektrischen Eigenschaften des postsynaptischen Neurons sehr wichtig (Konstanten τ und λ). Sie hängen vom Durchmesser des Dendriten ab.

Wie funktioniert eine inhibitorische Synapse?

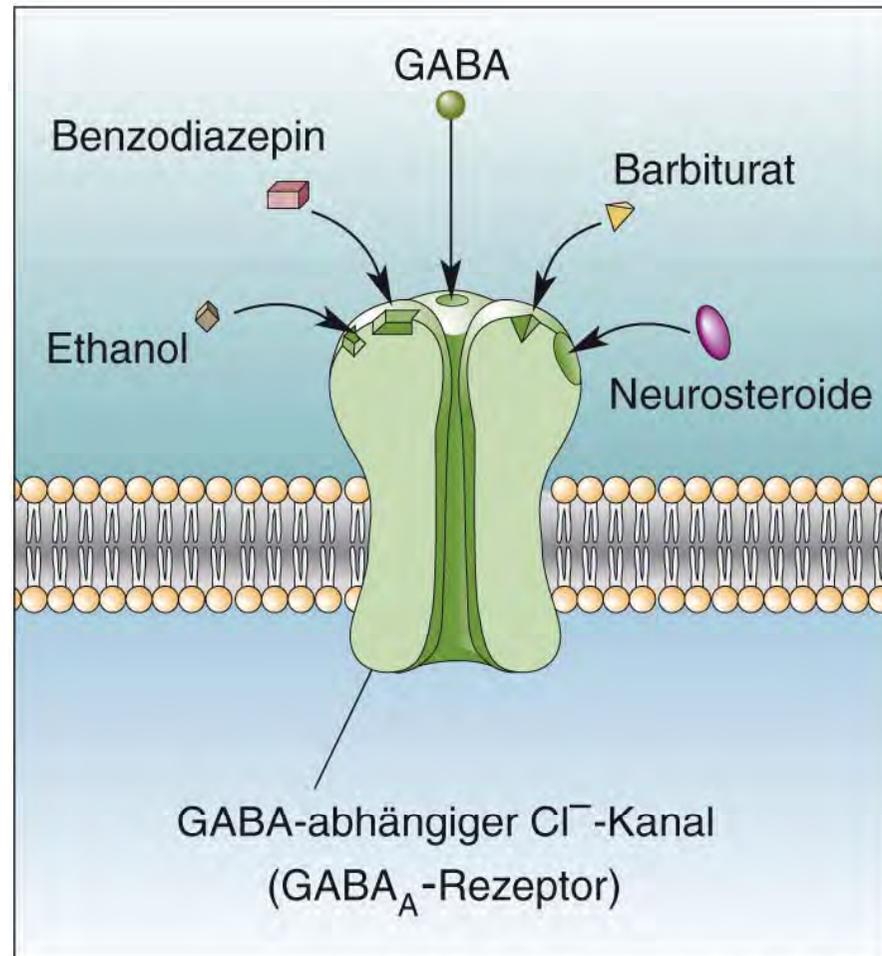


Ob ein Neurotransmitters erregend oder hemmend wirkt, hängt ausschliesslich von der Art der postsynaptischen Rezeptormoleküle ab:

erregend: in der postsynaptischen Zelle wird ein EPSP (erregendes postsynaptisches Potential) gebildet

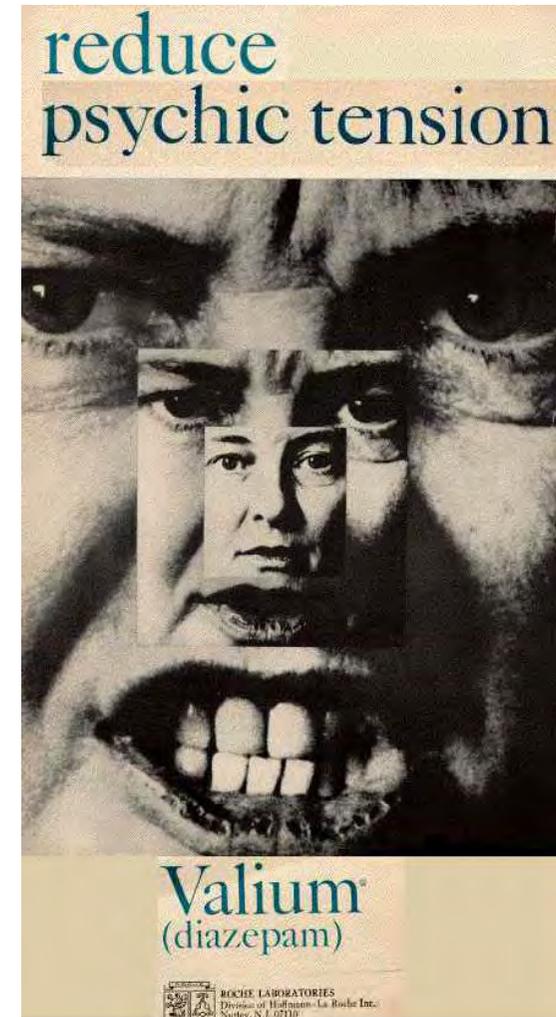
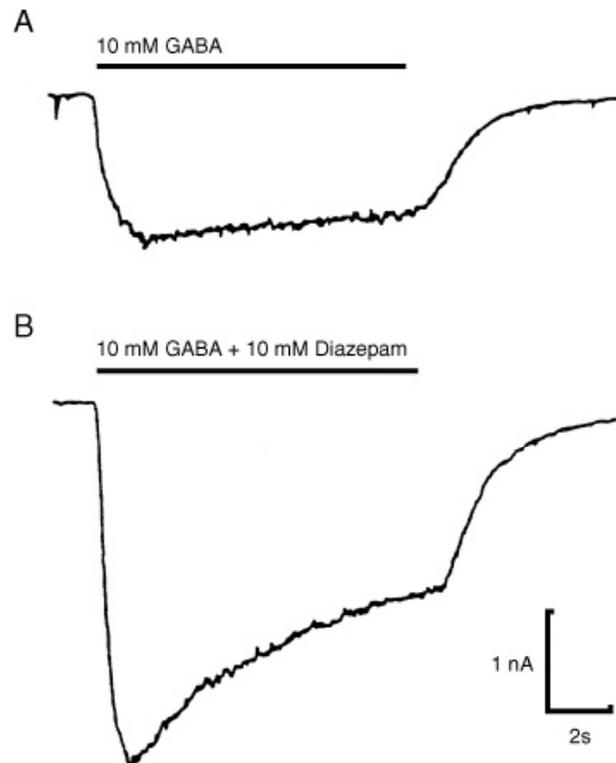
hemmend: es wird ein IPSP (inhibitorisches postsynaptisches Potential) gebildet

Der ionotrope GABA_A Rezeptor

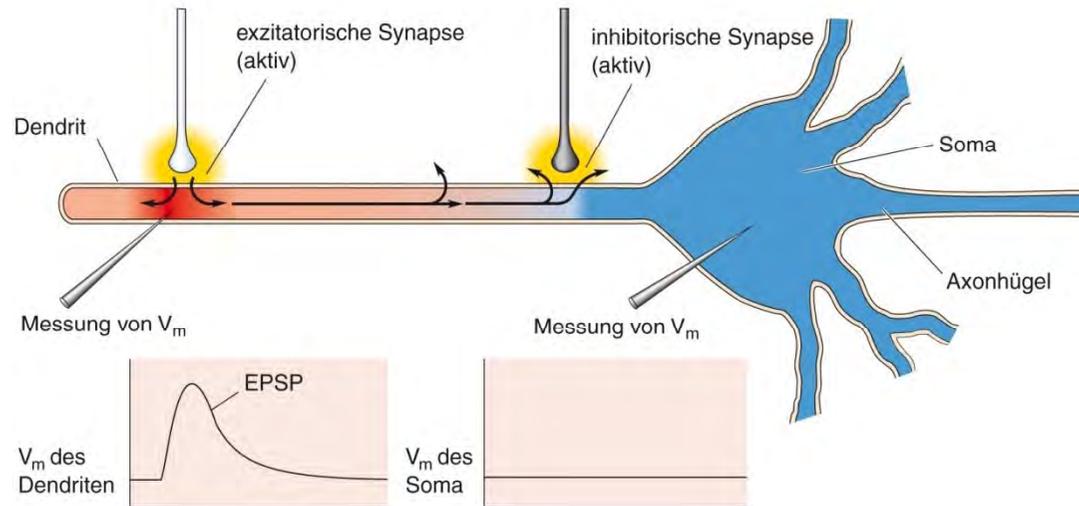


Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften*, 3. Aufl.
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

Schlafmittel verstärken die GABAerge Inhibition

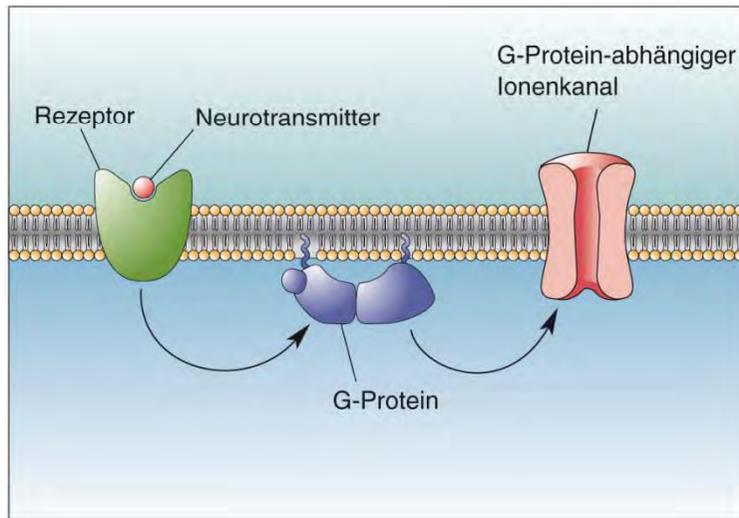


Präsynaptische Inhibition

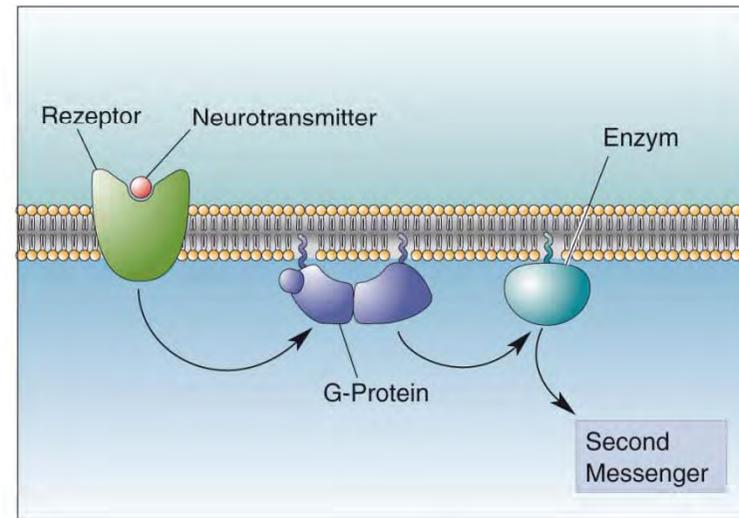


b

Und was ist mit metabotropen Rezeptoren?

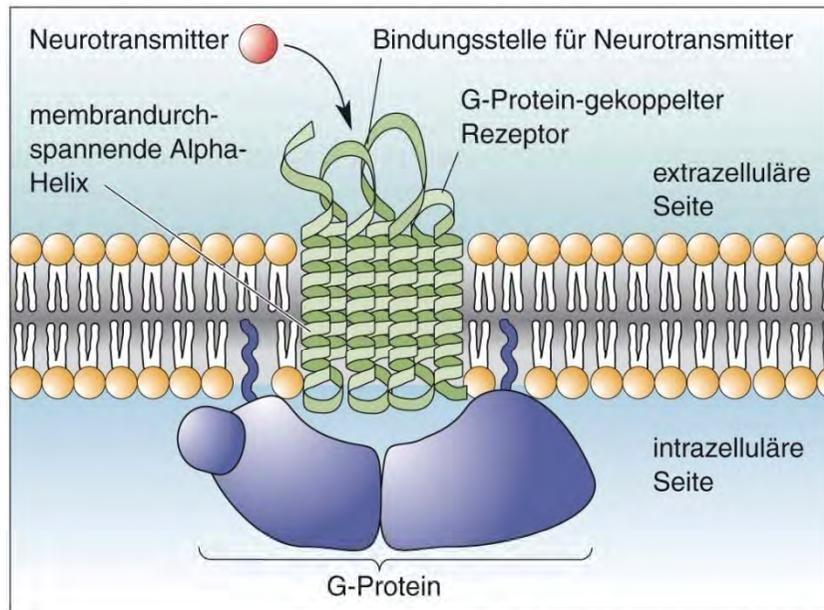


a



b

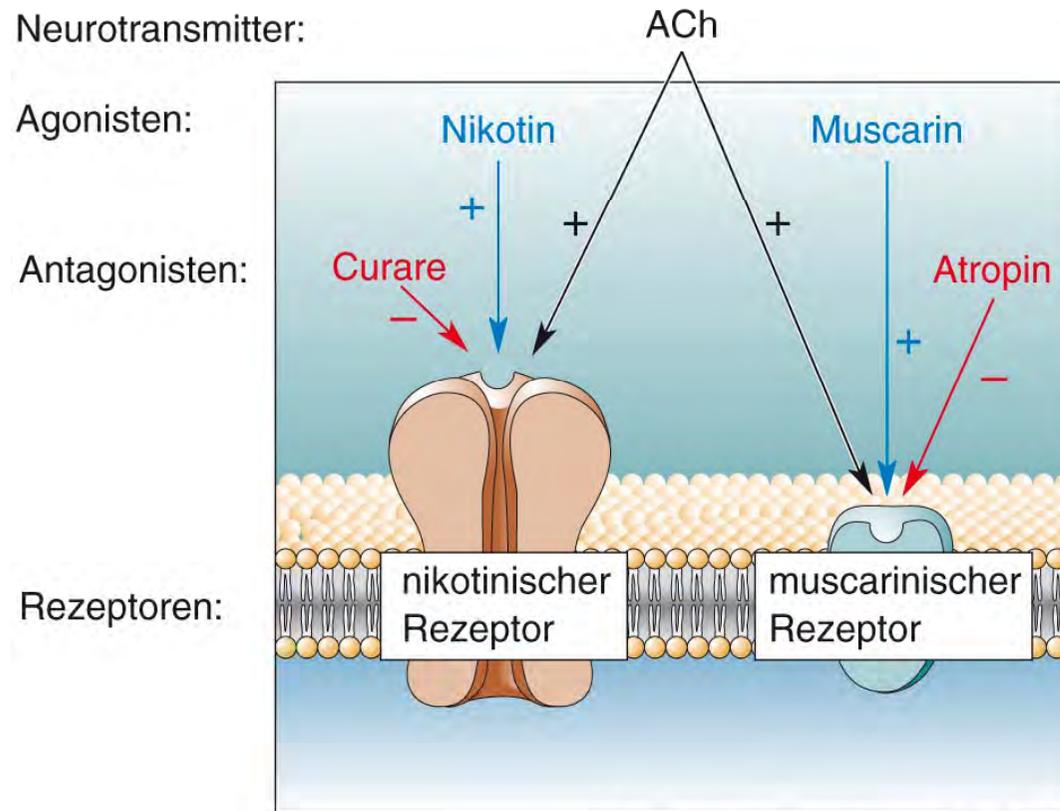
Grundstruktur eines metabotropen Rezeptors



Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften*, 3. Aufl.
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009.

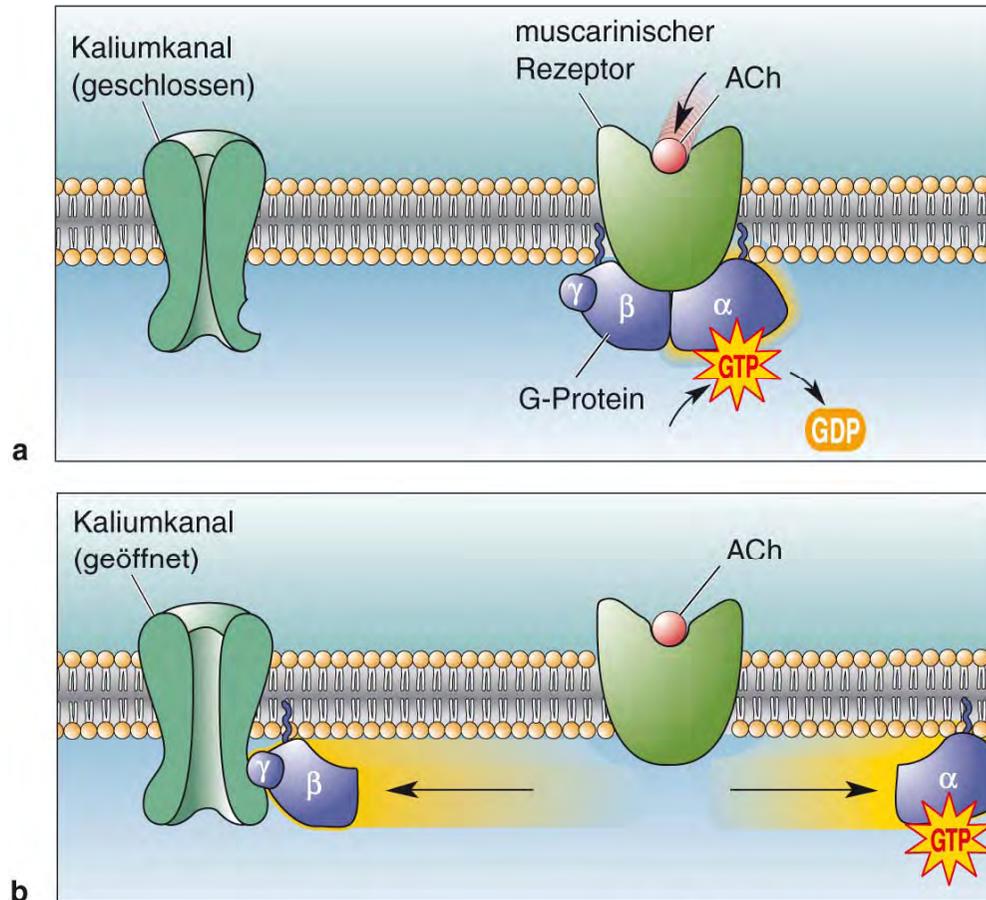
- einheitliches Bauprinzip
- Einzelnes Polypeptid
- 7 TM Domänen
- Keine Kanalpore
- Bindungsstelle für Transmitter
- G-Proteine an intrazellulären Loops
- Konformationsänderung durch Transmitterbindung
- Aktivierung des G-Proteins

Metabotrope Transmitterrezeptoren: ACh



Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften*, 3. Aufl.
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

Muskarinischer Rezeptor im Herzmuskel



- G-Proteine
- Kopplung an K^+ Kanäle
- Öffnung des K^+ Kanals
- Hyperpolarisation des Muskels
- Verringerung der Herzfrequenz
- Reaktionszeit schnell: 30 – 100ms

Signalwege metabotroper Rezeptoren

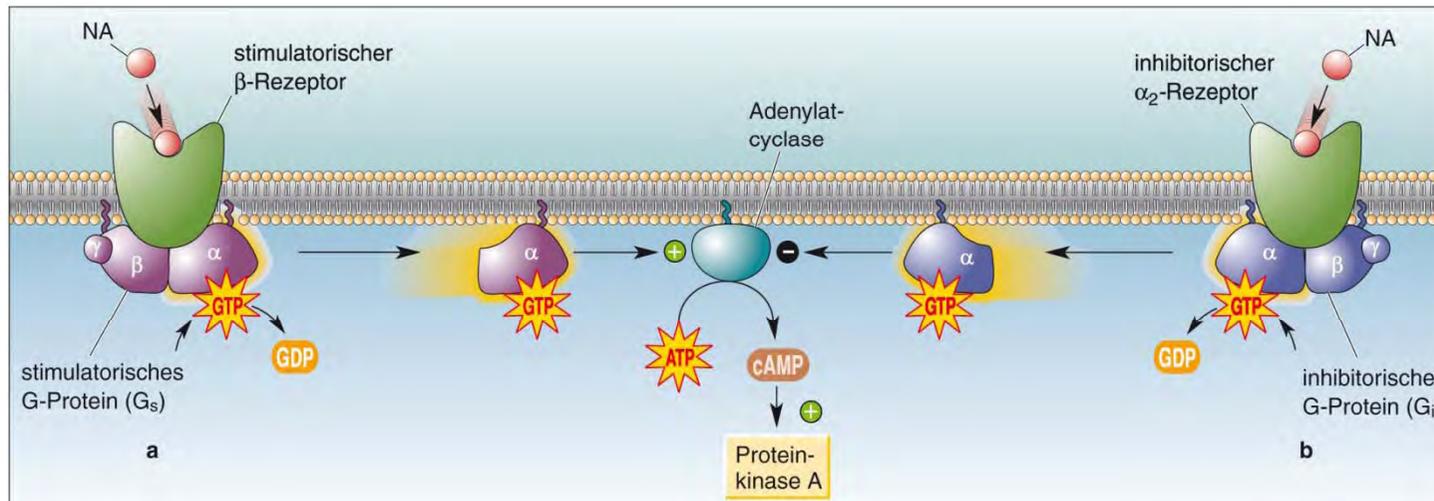
Verkürzter Signalweg

- Kopplung über G-Proteine an Ionenkanäle
- schnell
- direkt
- geringe Verstärkung
- kurze Wirkung

Second messenger Kaskaden

- Kopplung über G-Proteine an Enzyme
- langsam
- über intrazelluläre Botenstoffe
- hohe Verstärkung möglich
- lange Wirkung

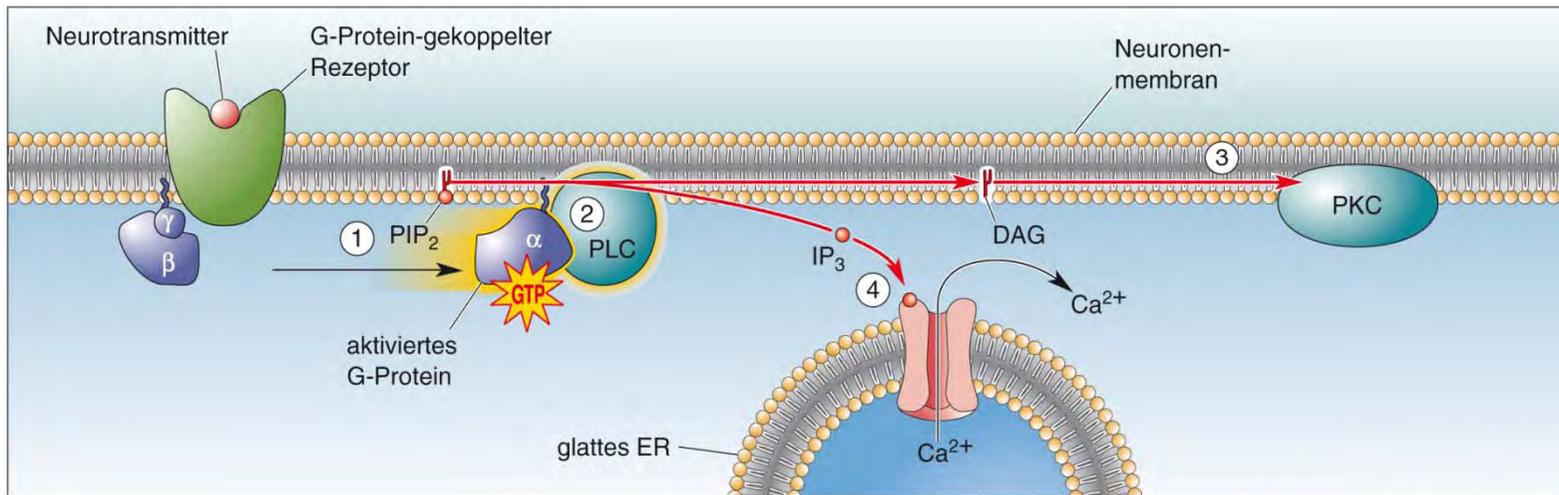
2nd Messenger Signalweg I: cAMP



Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften*, 3. Aufl.
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

- G-Protein aktiviert Adenylatcyclase
- cAMP wird gebildet
- cAMP aktiviert Proteinkinase A
- Phosphorylierung von Zielproteinen

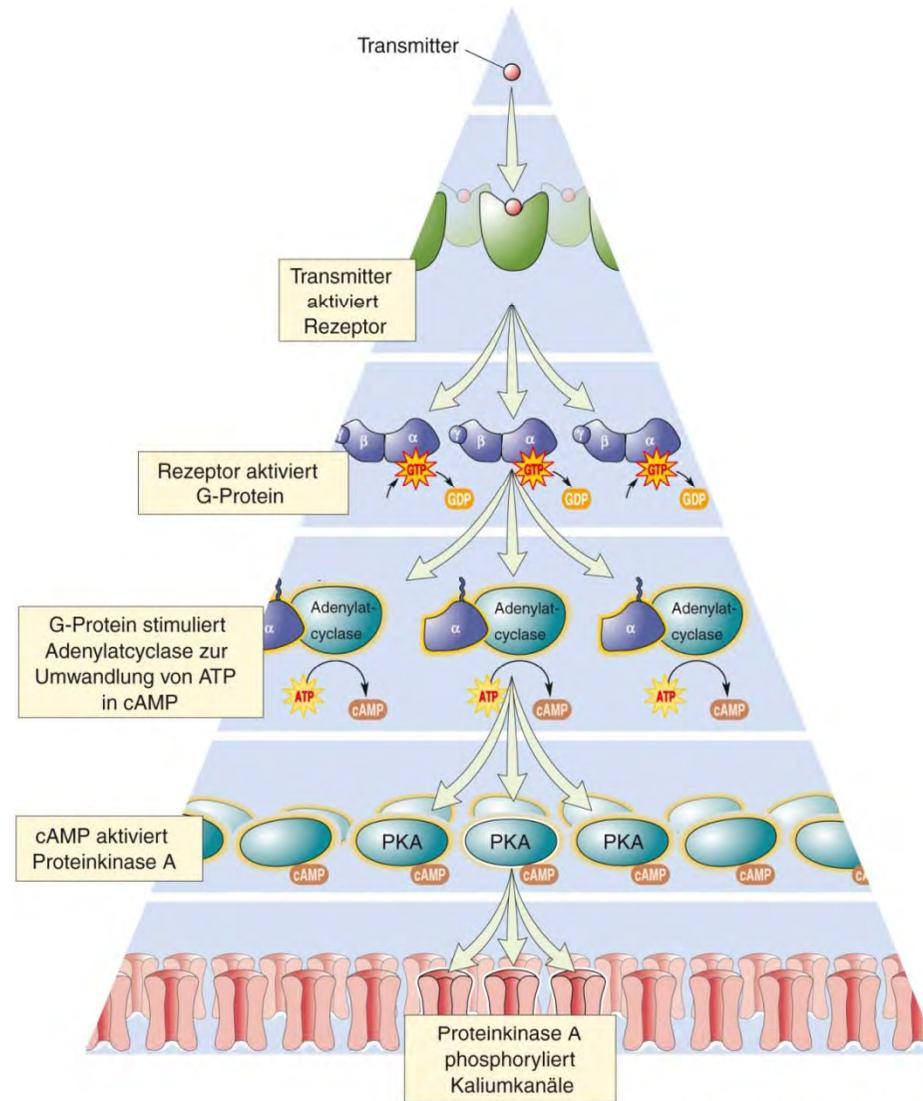
2nd Messenger Signalweg II: PLC



Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften*, 3. Aufl.
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

- G-Proteine aktiviert Phospholipase C (PLC)
- IP₃ wird gebildet
- Ca²⁺-Freisetzung aus ER
- Aktivierung der Proteinkinase C (PKC)
- Phosphorylierung von Zielproteinen

Vorteil: Verstärkung des Signals

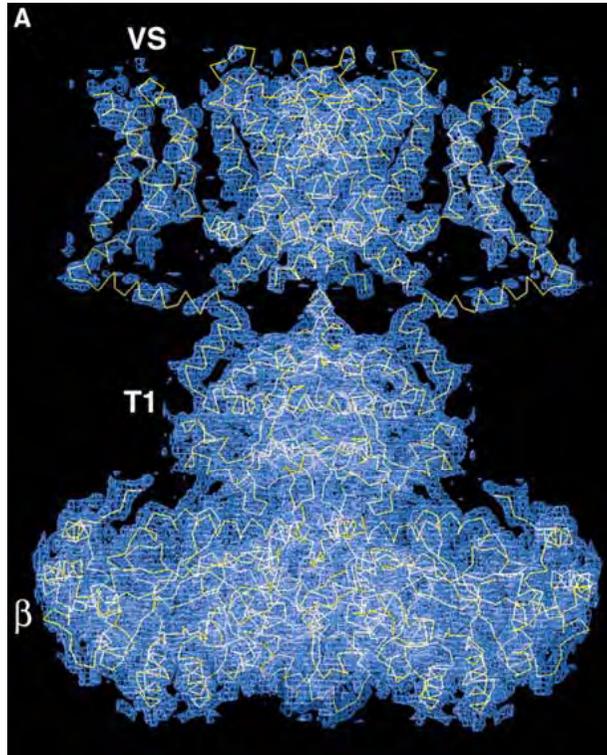


Fragen



- Welche Typen von Transmitterrezeptoren gibt es?
- Wie ist ein Transmitterrezeptor aufgebaut?
- Was ist ein EPSP und wie kommt es zustande?
- Wie funktionieren metabotrope Transmitterrezeptoren?
- An welche Signalwege koppeln metabotrope Rezeptoren an?





Literatur

- Bear, Connors, Paradiso – Neurowissenschaften. Spektrum 2009
- Heldmaier, Neuweiler – Vergleichende Tierphysiologie I. Springer 2003
- Byrne & Roberts - From Molecules to Networks. Academic Press 2009