

# Neurobiologie

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

[www.institut-fuer-bienenkunde.de](http://www.institut-fuer-bienenkunde.de)  
[b.gruenewald@bio.uni-frankfurt.de](mailto:b.gruenewald@bio.uni-frankfurt.de)



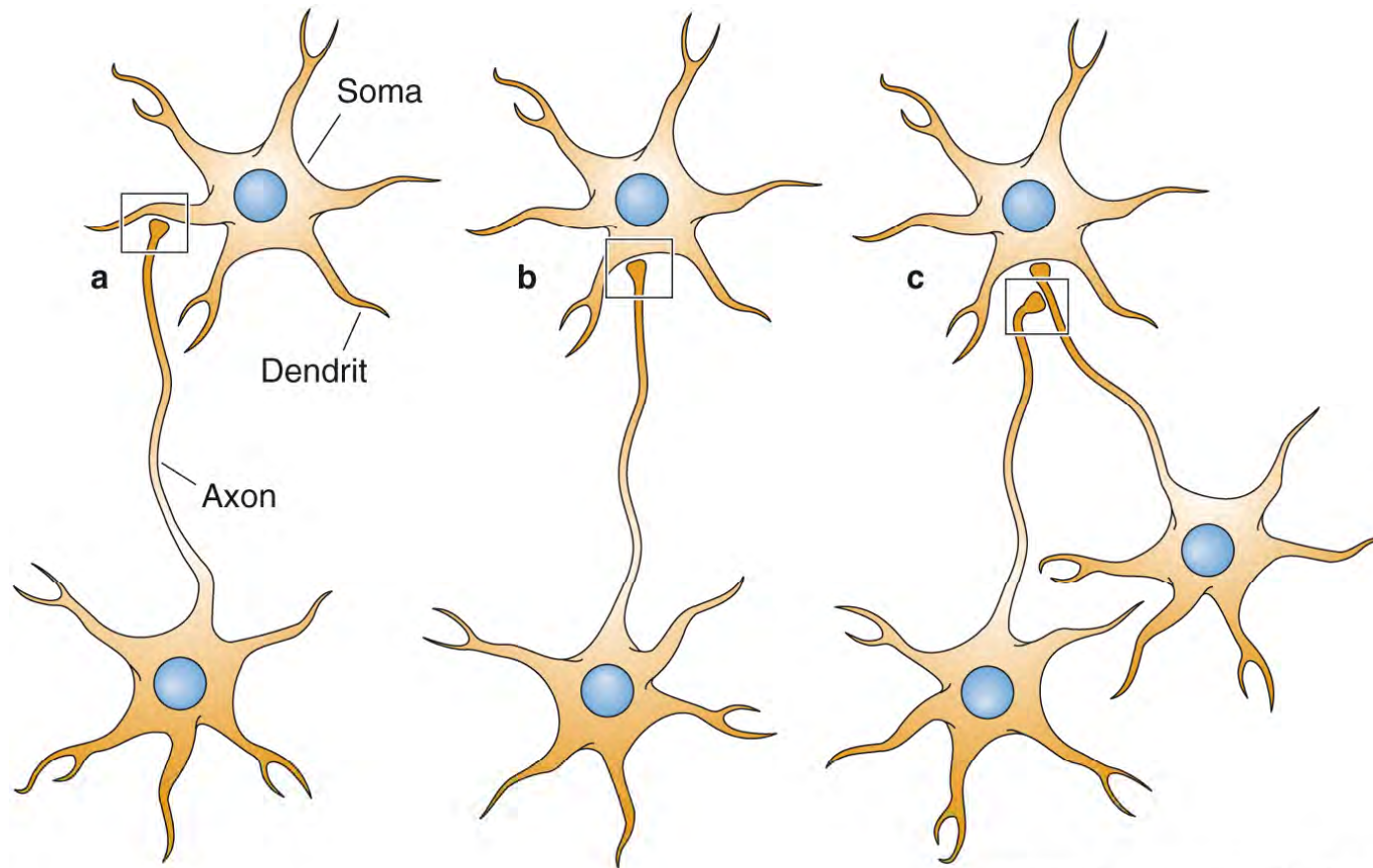
# Synapsen I

## Ausschüttung von Transmitter



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

# Neuronen kommunizieren über Synapsen



axo-dendritisch

axo-somatisch

axo-axonal

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

Volumen: 1,4 l



Anzahl der Nervenzellen: 100 Milliarden  
= 100.000.000.000 Zellen ( $10^{11}$ )

Anzahl der Synapsen: 1000 Billionen  
= 1.000.000.000.000.000 Synapsen ( $10^{15}$ )

Cortex der Maus:  $1\text{mm}^3$  enthält 10.000  
Nervenzellen, 100.000.000 Synapsen, 4 km Axone

1 Neuron: etwa 10.000 Eingangsynapsen

## Synapsen

Kontaktstellen zwischen Neuronen, oder zwischen Neuronen und Muskeln (neuromuskuläre Endplatte).

Der Begriff geht auf Sir Charles Sherrington zurück.

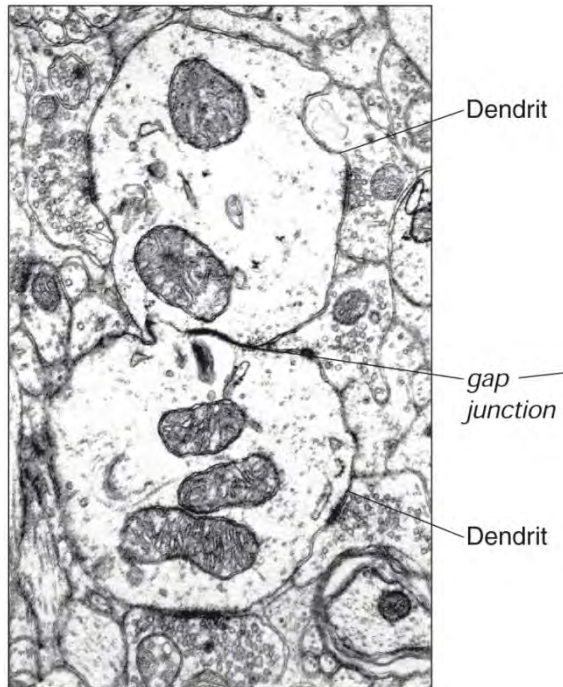
**Entsprechend der Art ihrer Übertragung unterscheidet man elektrische oder chemische Synapsen.**

Eine Synapse besteht aus einem präsynaptischen Teil (Präsynapse) und einem postsynaptischen Teil (Postsynapse, bei der neuromuskulären Synapse: der Muskel).



Charles Sherrington,  
1857 - 1952

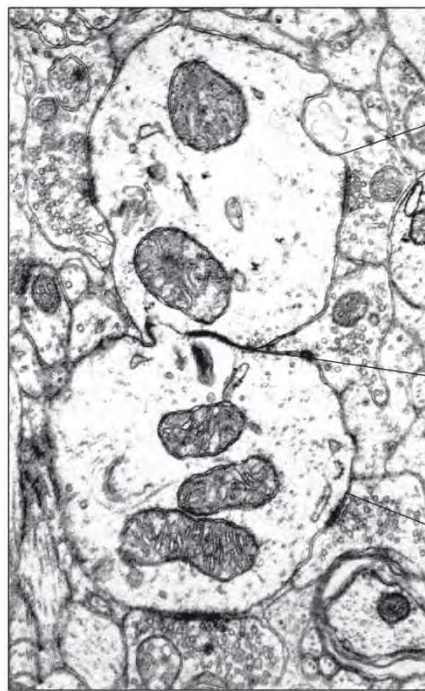
# Gap junctions – elektrische Synapsen



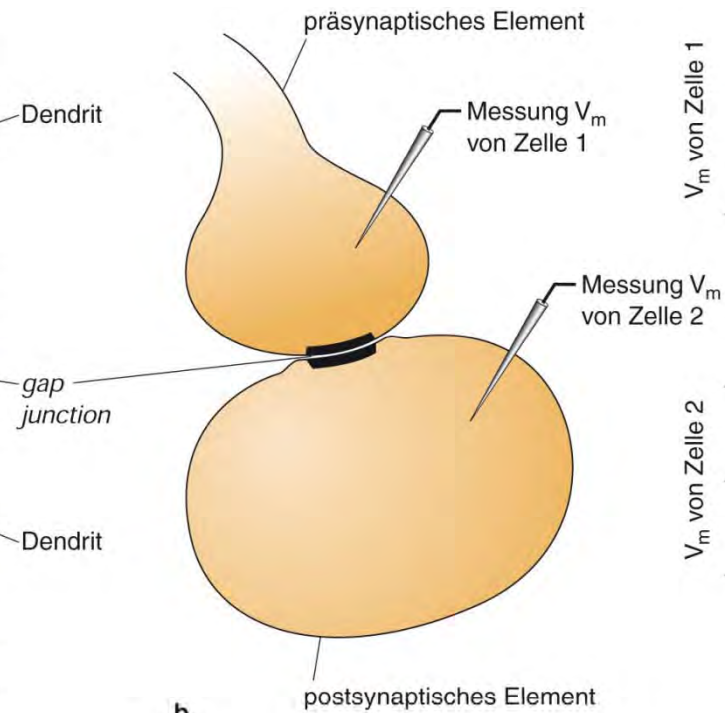
a

- Direkte Signalübertragung
- Elektrischer Kontakt zwischen Neuronen
- Neuronen sind elektrisch gekoppelt
- Membranen eng aneinander

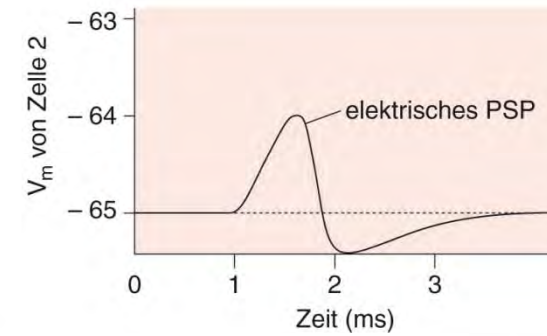
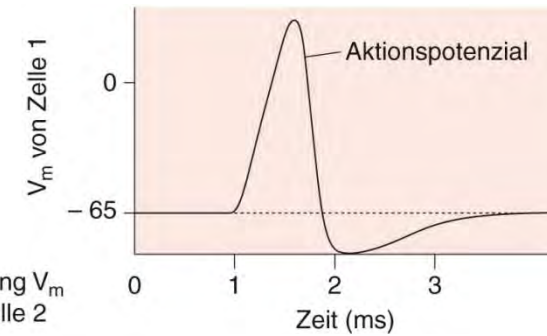
# Gap junctions – elektrische Synapsen



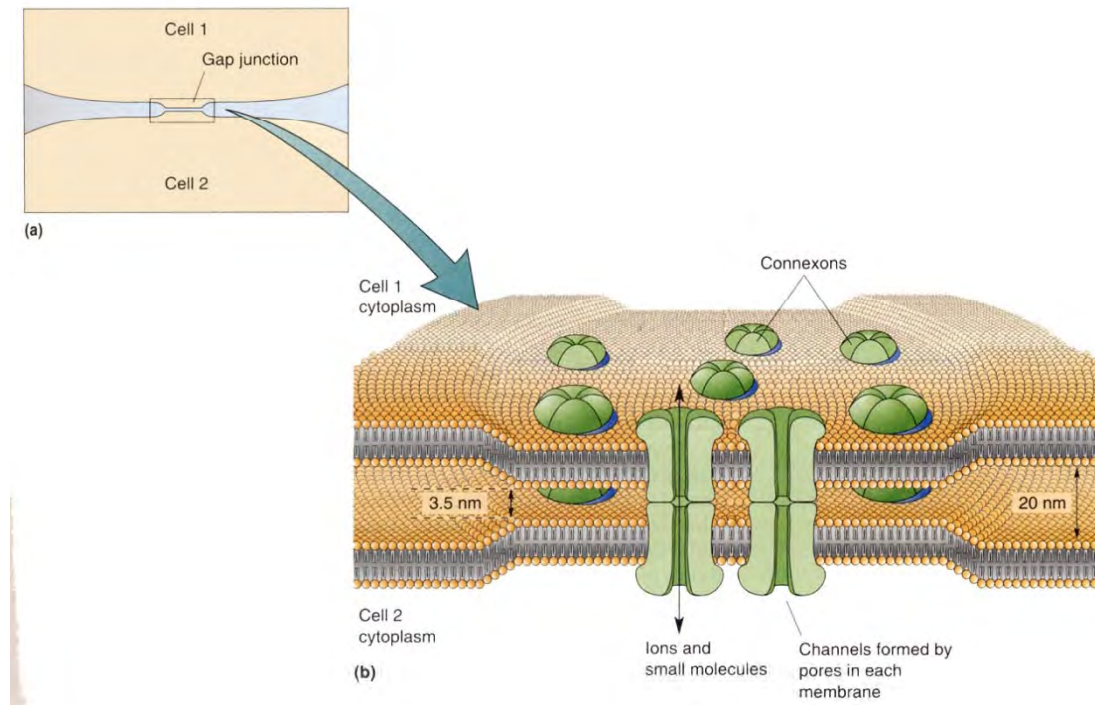
a



b



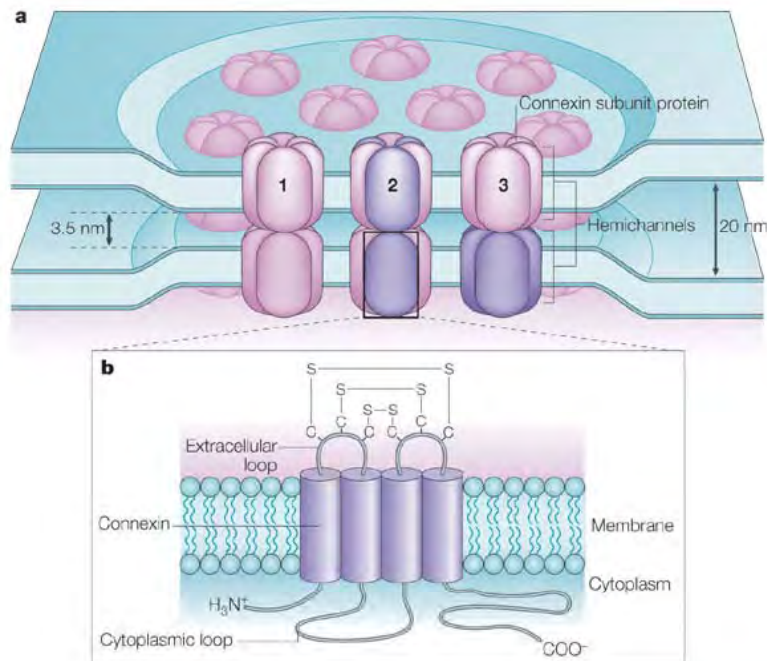
# Aufbau einer elektrischen Synapse



- Dichter Membrankontakt (3.5nm)
- Spezialisierte Kontaktstelle
- 2 Hemikanäle (Connexone) bilden interzelluläre Brücke
- 1 gap junction besteht aus 1 gap junction Kanal
- Kanal (Connexon) gebildet von 12 Connexinen (2x6)
- Gap junctions clustern zusammen (tausende einzelner Kanäle)



# Molekularer Aufbau von Connexinen

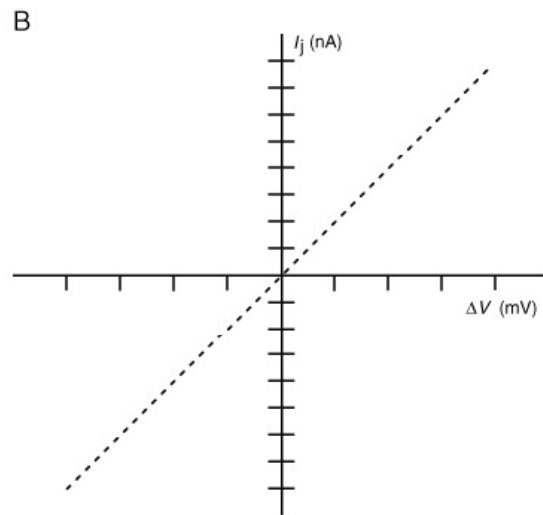
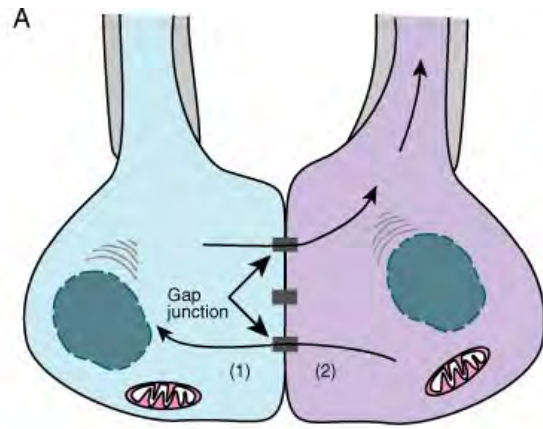


- Connexine:
- Porendurchmesser : ~2nm
- 4 TM Domainen
- 2 extrazelluläre Loops
- Menschen:  
21 Connexingene (z.B.: Cx36, Cx45)

# Eigenschaften und Funktionen elektrischer Synapsen

- Sehr schnelle Transmission (Verzögerung 0.2-0.5 ms)
- Austausch niedermolekularer Substanzen (z.B.:  $\text{Ca}^{2+}$ , cAMP,  $\text{IP}_3$ , Farbstoffe)
- Schnelle Weiterleitung: Fluchtreflexe, Riesenfasern der Invertebraten
- Synchronisierung von Neuronenpopulationen
- Oszillationen von Neuronenpopulationen
- Bidirektionale elektrotonische Weiterleitung
- Mitunter Gleichrichter: Strom nur in eine Richtung

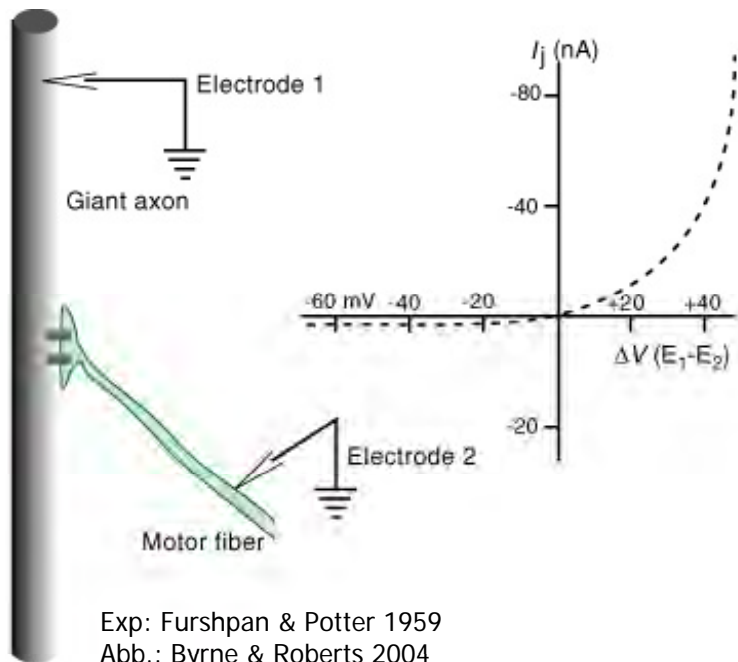
# Bidirektionale elektrotonische Weiterleitung



- Spannungspuls durch Elektrode 1 (präsynaptisch)
- Spannung von Zelle konstant gehalten (Elektrode 2)
- Transzelluläres Potential  $\Delta V = E_1 - E_2$
- Strom in Zelle 2 durch Elektrode 2 (postsynaptisch)
- Lineare I-V Kurve: Strom fließt in beide Richtungen
- Ohm'sches Gesetz erfüllt

# Gleichrichtung an der elektrischen Synapse

Flußkreis: Riesenaxon–Motoneuron – Synapse.



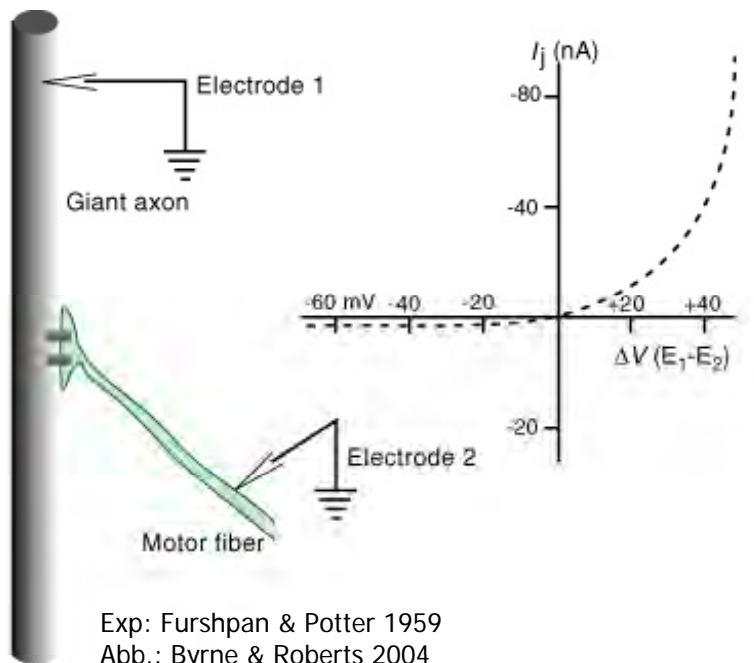
Exp: Furshpan & Potter 1959  
Abb.: Byrne & Roberts 2004

- Strominjektion in Riesenaxon (Elektrode 1)
- Messung von  $V_m$  in Motoneuron (Elektrode 2)
- Positiver Strom: Motoneuron depolarisiert
- Negativer Strom: keine  $\Delta V$  im Motoneuron
- I-V Kurve nichtlinear: positiver Strom wird weitergeleitet, negativer Strom wird abgeschwächt
- **Gleichrichtung**


▪ **Wie funktioniert das?**

# Gleichrichtung an der elektrischen Synapse

Flußkreis: Riesenaxon–Motoneuron – Synapse.

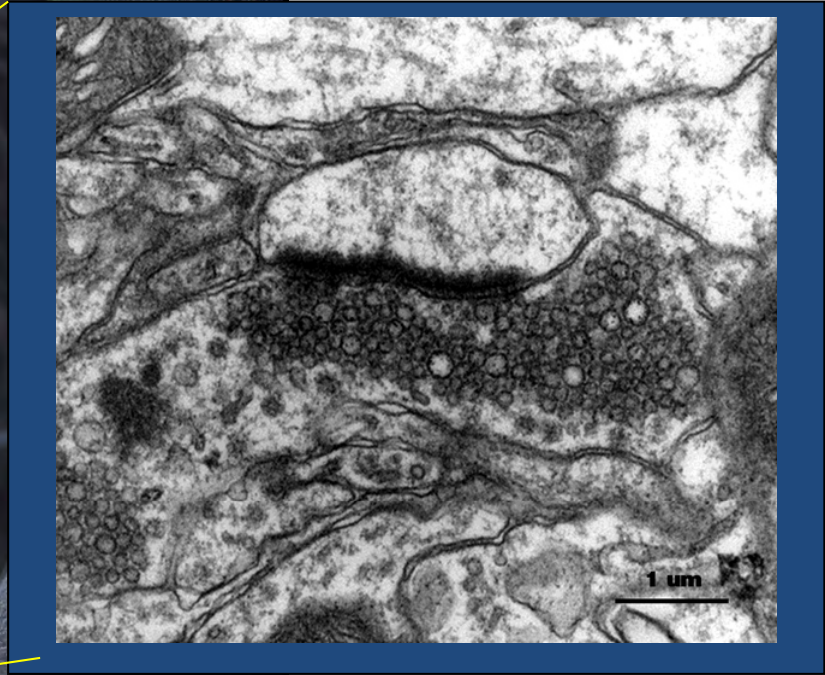
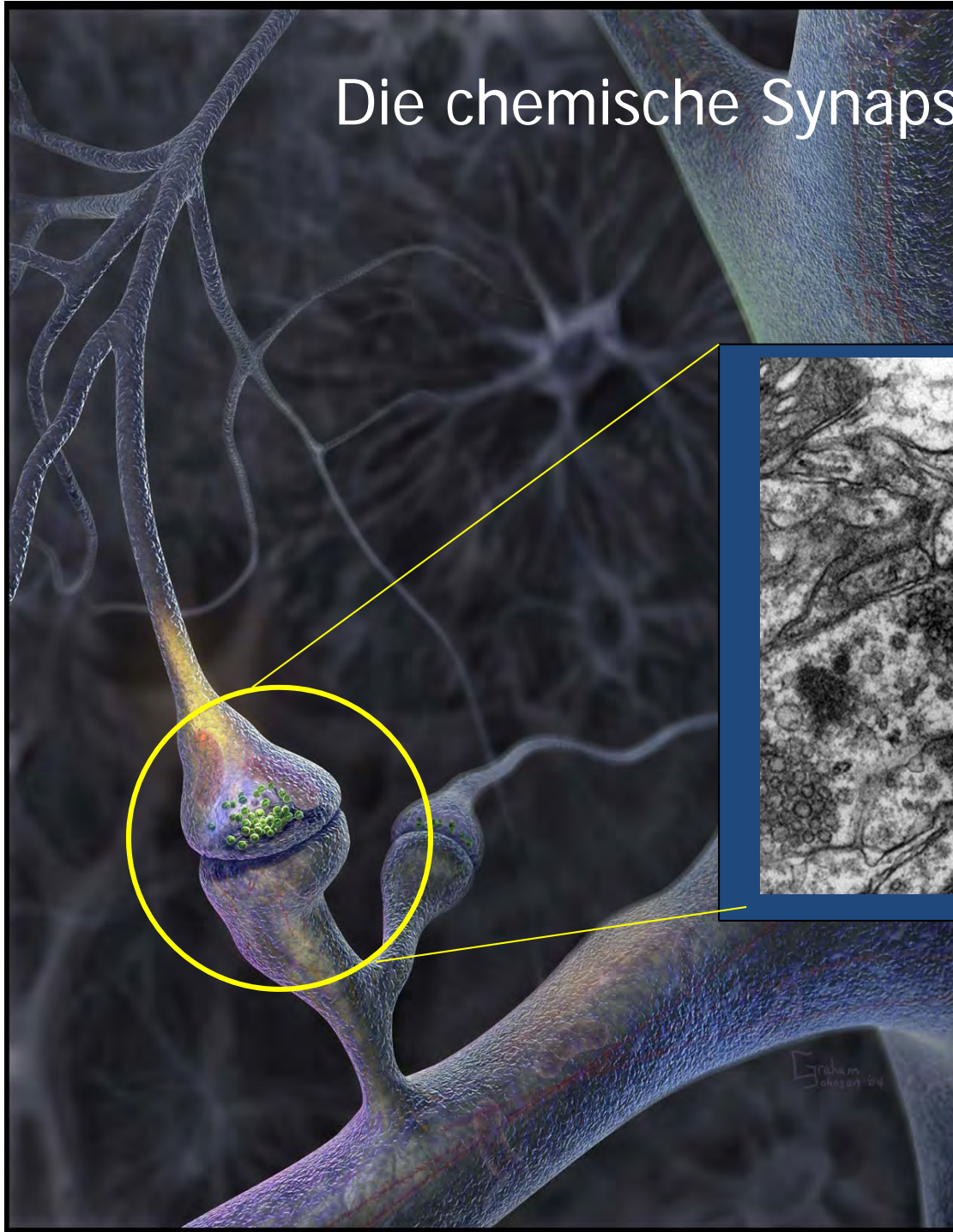


- Strominjektion in Riesenaxon (Elektrode 1)
- Messung von  $V_m$  in Motoneuron (Elektrode 2)
- Positiver Strom: Motoneuron depolarisiert
- Negativer Strom: keine  $\Delta V$  im Motoneuron
- I-V Kurve nichtlinear: positiver Strom wird weitergeleitet, negativer Strom wird abgeschwächt
- Gleichrichtung
- **Assymetrische gap junctions:**  
**2 verschiedene Connexone**
- **Gating Mechanismus:**  
**Depolarisation nötig für Kanalöffnung**

- 
- **Vagusstoff:**
  - **Froschherz**
  - **Erhöhung der Frequenz durch Stimulation des sympathischen Nervensystems**
  - **Verringerung der Frequenz durch Stimulation des Vagusnerven (Parasympathicus)**
  - **Sammeln der Flüssigkeit um ein „verlangsamtes“ Froschherz nach Vagusreizung**
  - **Applikation der Flüssigkeit auf anderes Froschherz ohne Innervation**
  - **Reduktion der Herzfrequenz**
  - **Erste Demonstration der chemischen synaptischen Transmission**
  - **Später: Vagusstoff = Acetylcholin, Transmitter des parasympathischen NS**

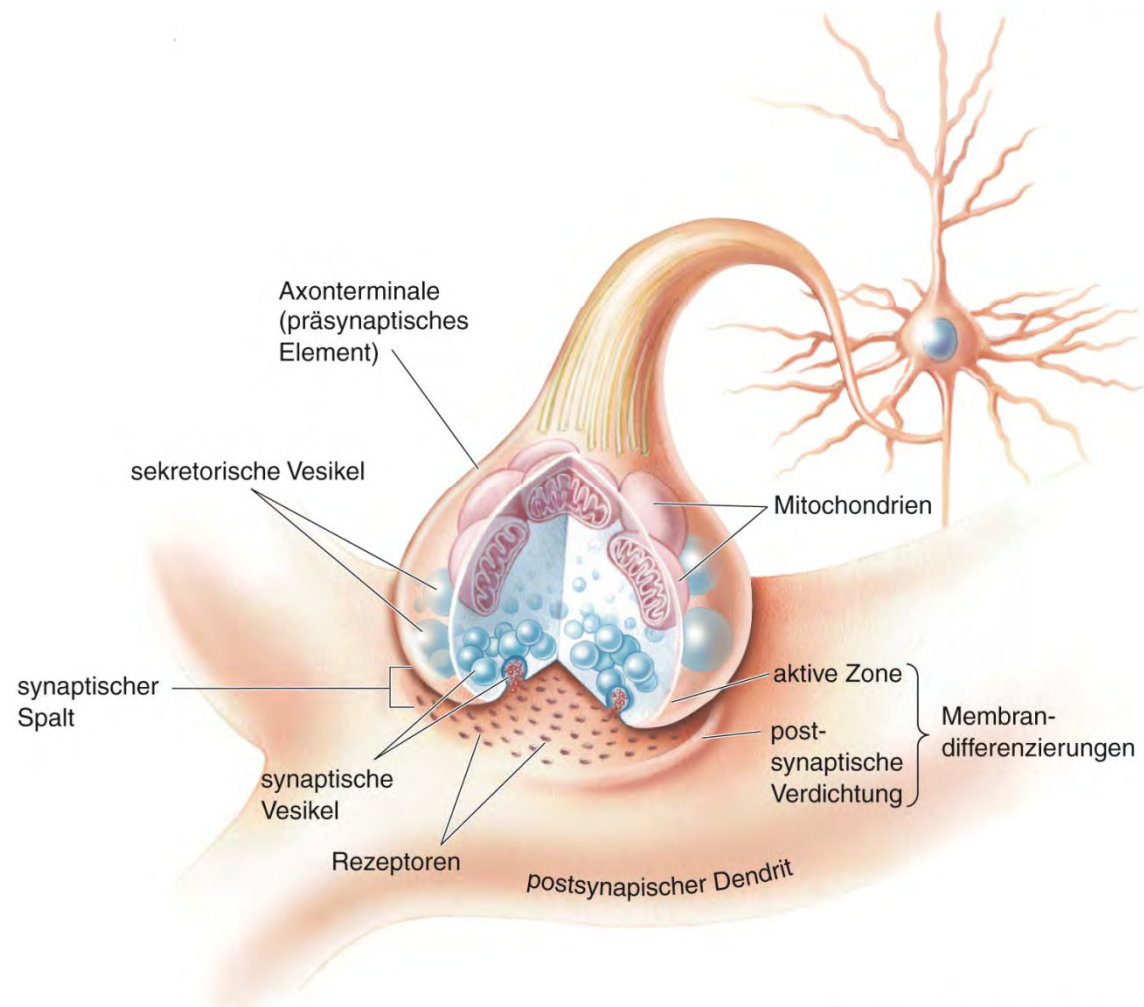
**Otto Loewi:** \* 1873, Frankfurt am Main, † 1961, New York; Nobel prize 1936

# Die chemische Synaps



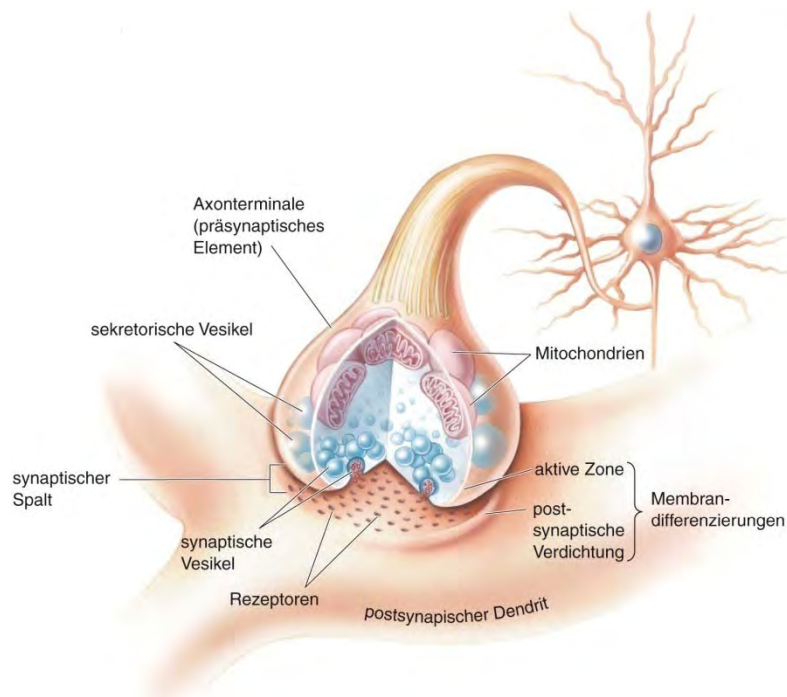
Graham  
Jahagori '94

# Aufbau einer chemischen Synapse





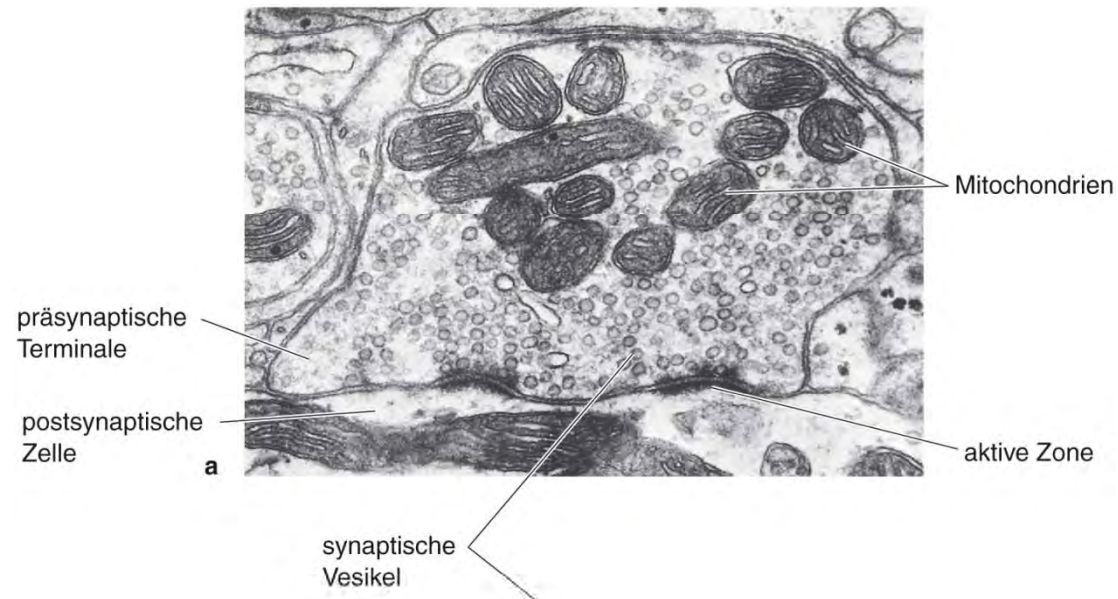
# Aufbau einer chemischen Synapse



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

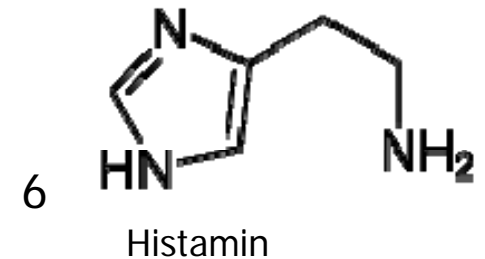
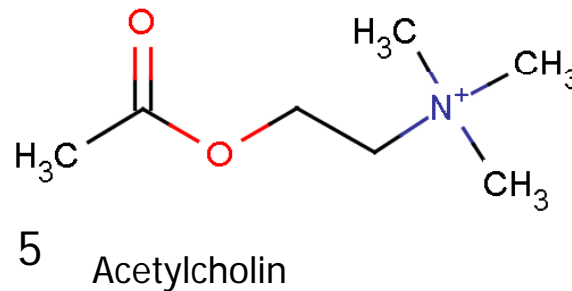
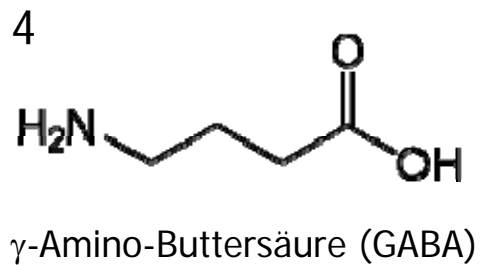
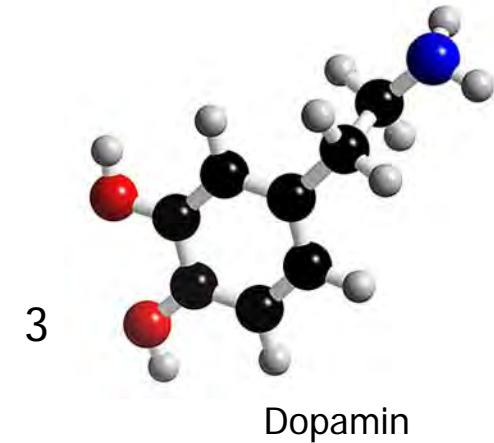
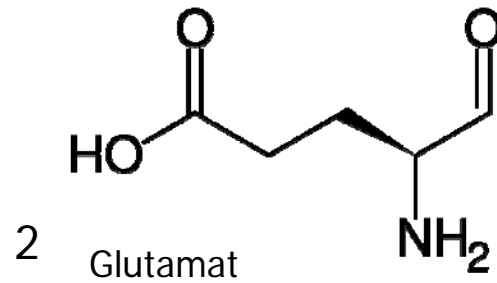
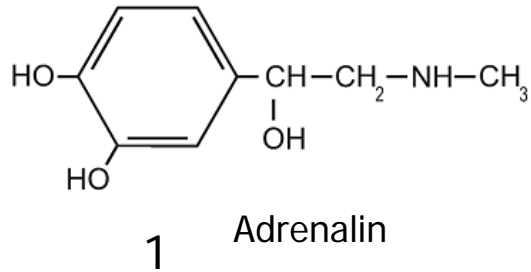
- Synaptischer Spalt etwa 20 - 40 nm,
  - Präsynaptische Zelle mit Vesikeln
  - Freisetzung von Neurotransmitter
  - postsynaptische Zelle: Rezeptorproteine
- 
- Transmitterfreisetzung von Membranpotenzial abhängig
  - Gleichrichter (Leitung nur in einer Richtung)
  - Zeitverzögerung: etwa 1 ms.

# Ultrastruktur einer chemischen Synapse im ZNS



- Membrandifferenzierungen:
  - Präsynaptisch: Aktive Zone
  - Postsynaptisch: Postsynaptische Verdichtungen
- Ansammlungen von Proteinen

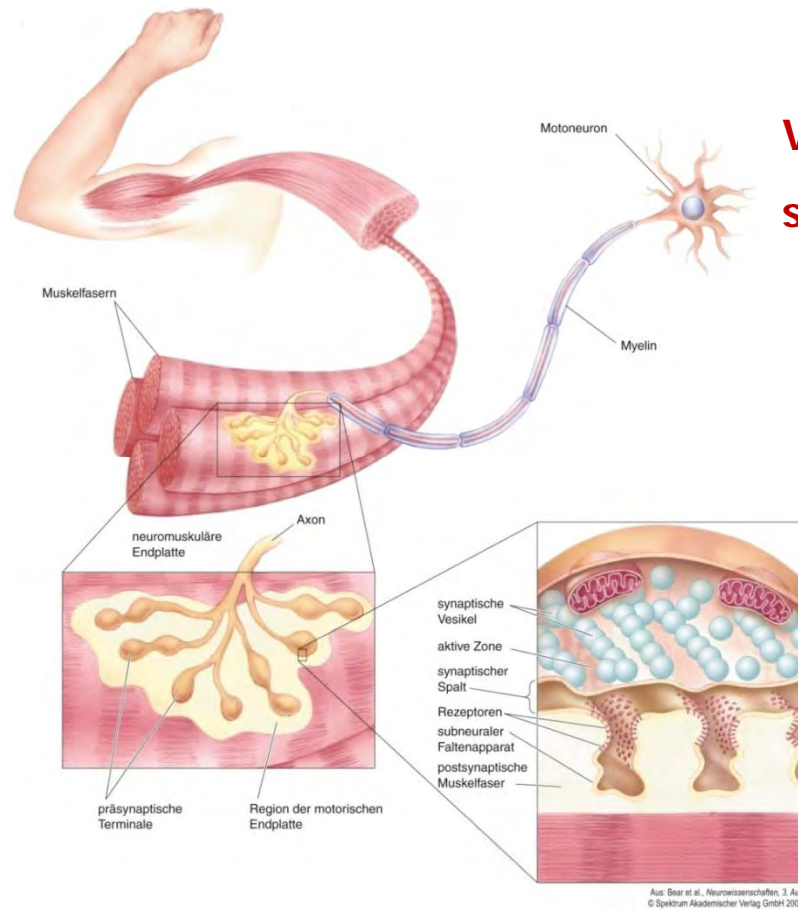
# Quiz: Welche Neurotransmitter kennen Sie?



# 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

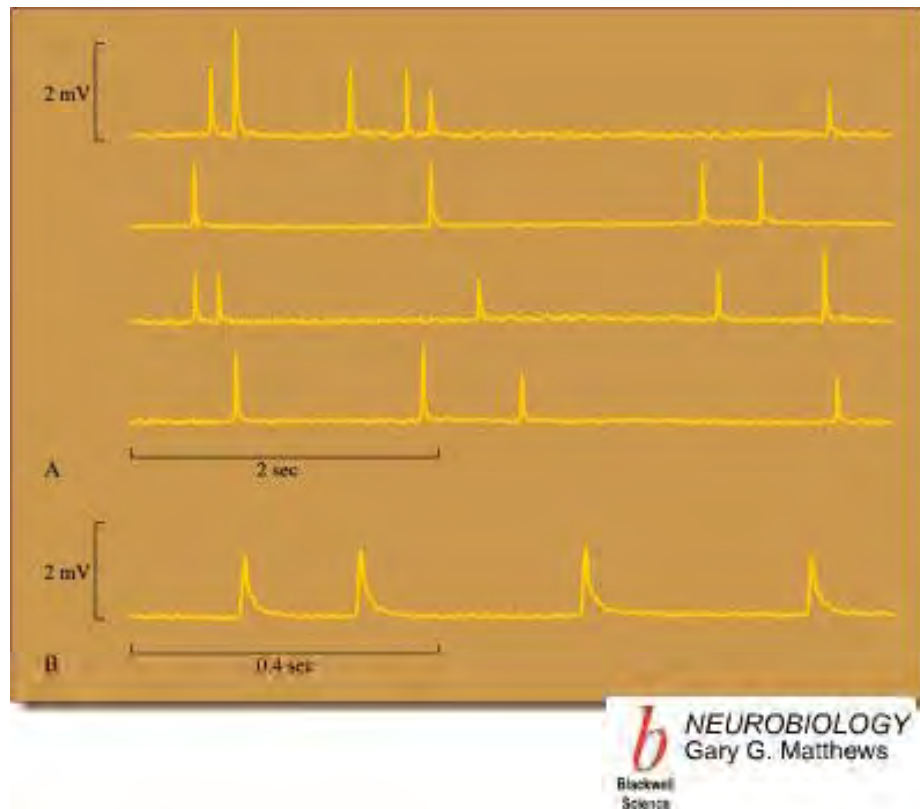
# Modellsystem: motorische Endplatte



**Vieles, was wir über Synapsen wissen, stammt von der neuromuskulären Endplatte**

- Spezielle Synapse
- Schnell und zuverlässig
- 1 Aktionspotenzial – 1 Muskelaktionspotenzial
- Große Synapse
- Faltenapparat: Oberflächenvergrößerung
- Sehr hohe Dichte von Rezeptoren
- Leicht zugänglich (Frosch)
- Transmitter: Acetylcholin (ACh)

# Neurotransmitter werden in Quanten freigesetzt



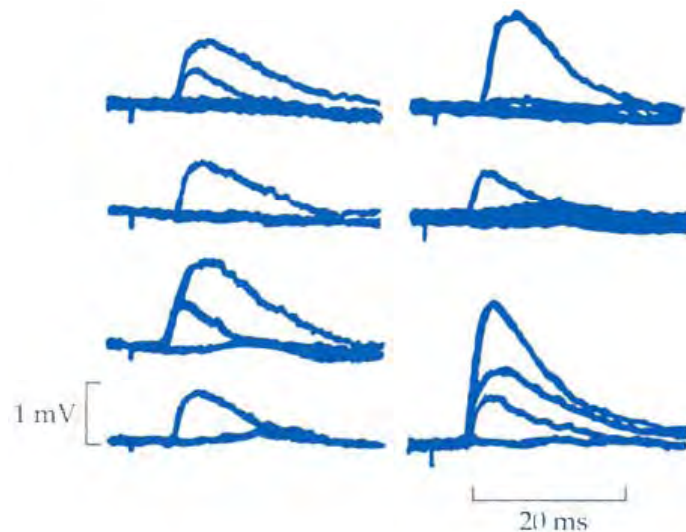
## Miniatur Endplattenpotenziale (MEPP):

- Spontanes Auftreten
- einheitliche Amplitude
- spontane Ach-Freisetzung
- Quantale Natur der Transmitterfreisetzung

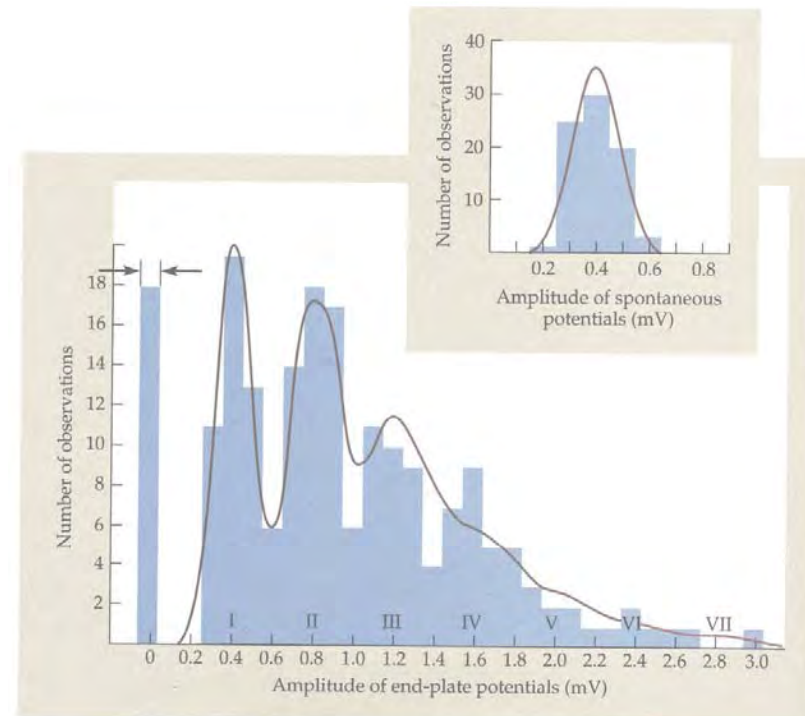
# Neurotransmitter werden in Quanten freigesetzt

Amplitude von evozierten  
Endplattenpotenzialen

Vielfache des MEPP



Poisson-Verteilung der  
Endplattenpotenziale

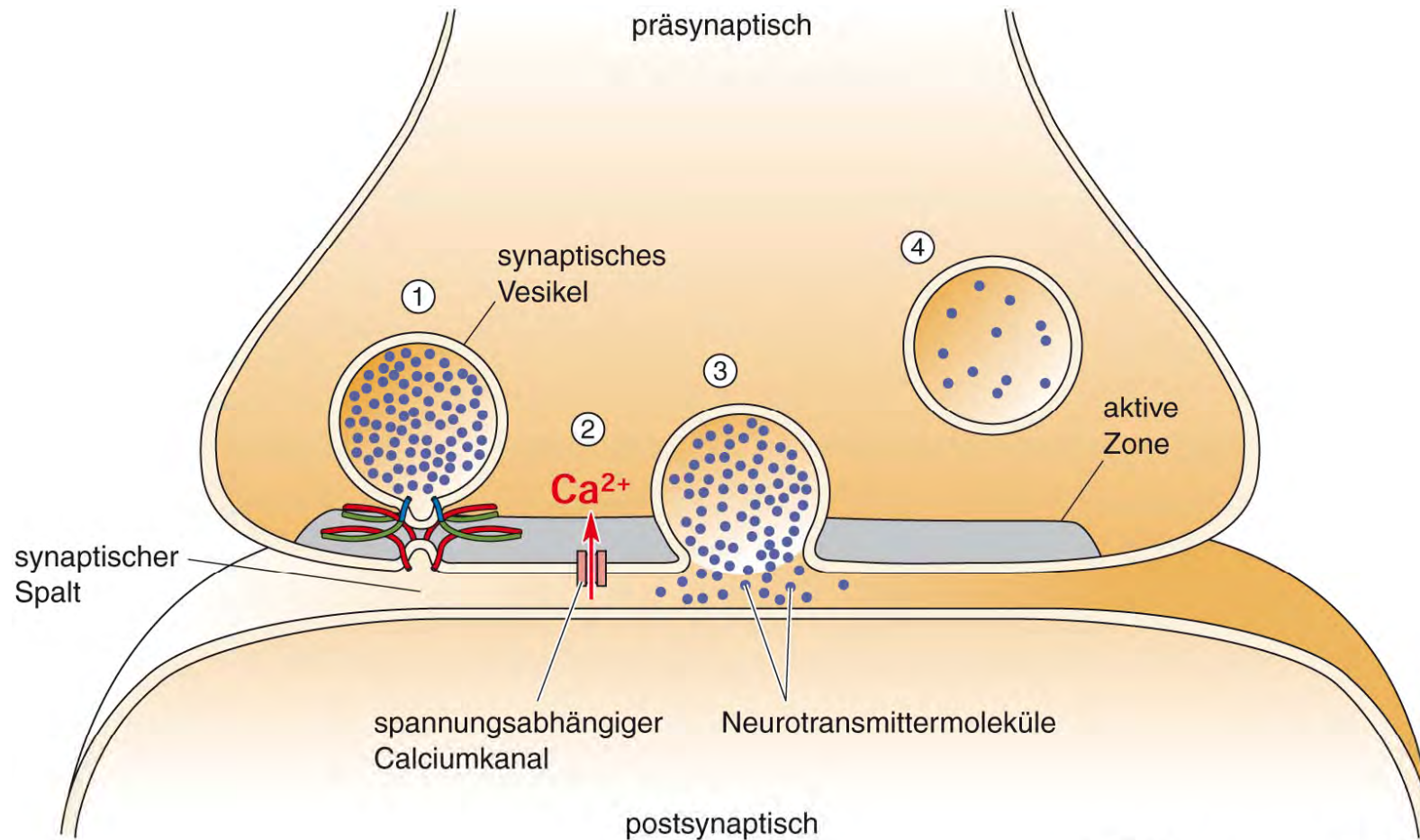


# Quantennatur der synaptischen Übertragung

- Spontane MEPPs (0,4 bis 1 mV Amplitude) nur unmittelbar in der Nähe der Endplatte ableitbar
- Potentialänderung  $0,3\mu\text{V}$  durch *einen* ACh-Kanal
- Ein Endplattenpotential: ca. 5000 ACh Rezeptoren
- Alle EPSPs/IPSPs sind Vielfache des MEPP
- Veränderung der Calciumkonzentration der Präsynapse: Quantenamplitude gleich, aber veränderte Wahrscheinlichkeit der Freisetzung
- Erhöhung der  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ : Ausfälle (failures) nehmen ab, Wahrscheinlichkeit für gleichzeitige Freisetzung zweier Quanten steigt
- Neuromuskuläre Synapse: ein AP - 150 Tranmitterquanten
- Zentrale Synapsen: ein AP - 1 bis 10 Quanten

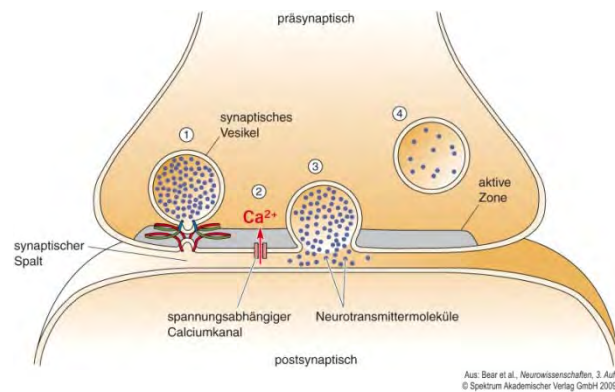


# Was geschieht bei der Transmitterfreisetzung?

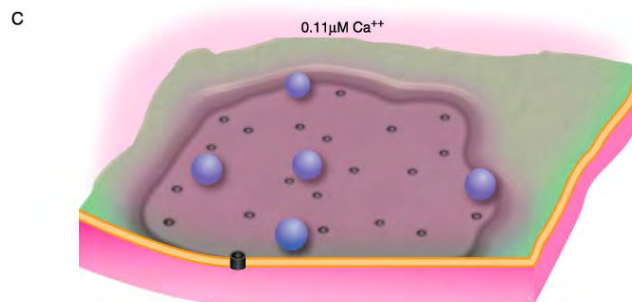
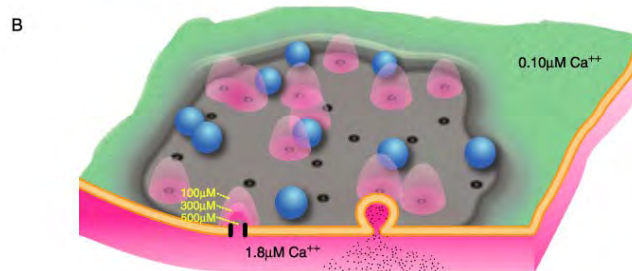
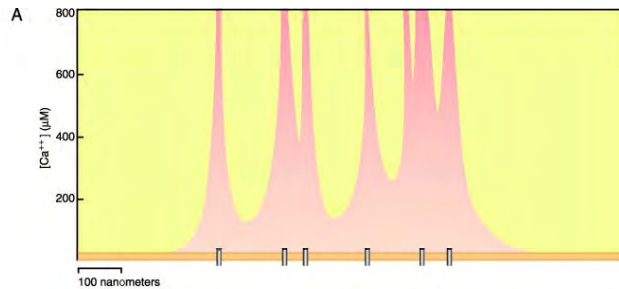


# 5 Schritte der synaptischen Übertragung

1. **Synthese des Neurotransmitters** im präsynaptischen Neuron. Enzyme sind in Präsynapse vorhanden.
2. **Speicherung des Transmitters und Vorläufermoleküls** in den synaptischen Vesikeln. Spezielle Transportmechanismen nötig!
3. **Freisetzung von Neurotransmitter** durch Exocytose der Vesikelmembran mit Zellmembran.
4. **Bindung des Transmitters an Receptor** der postsynaptischen Membran. Beteiligung auch von Gliazellen!
5. **Beendigung der Transmitterwirkung.** Wiederaufnahme via Transporter oder enzymatische Degradation.

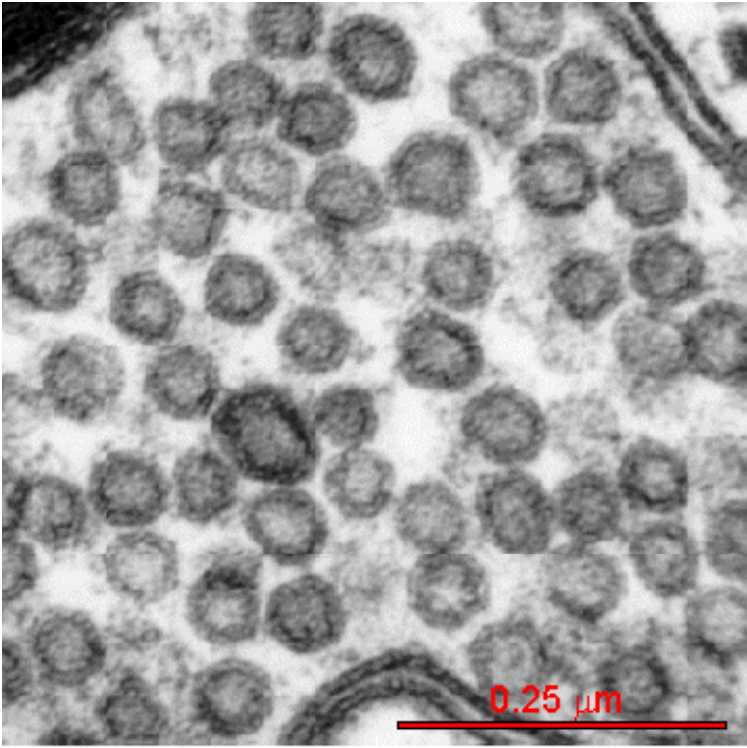
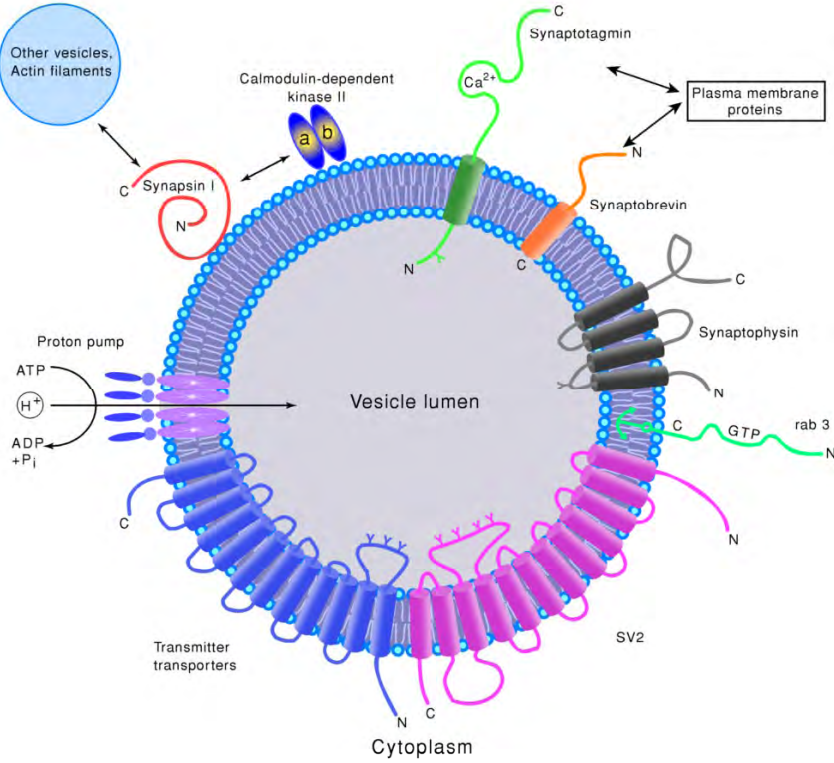


# Transmitterfreisetzung: Calcium-Hypothese



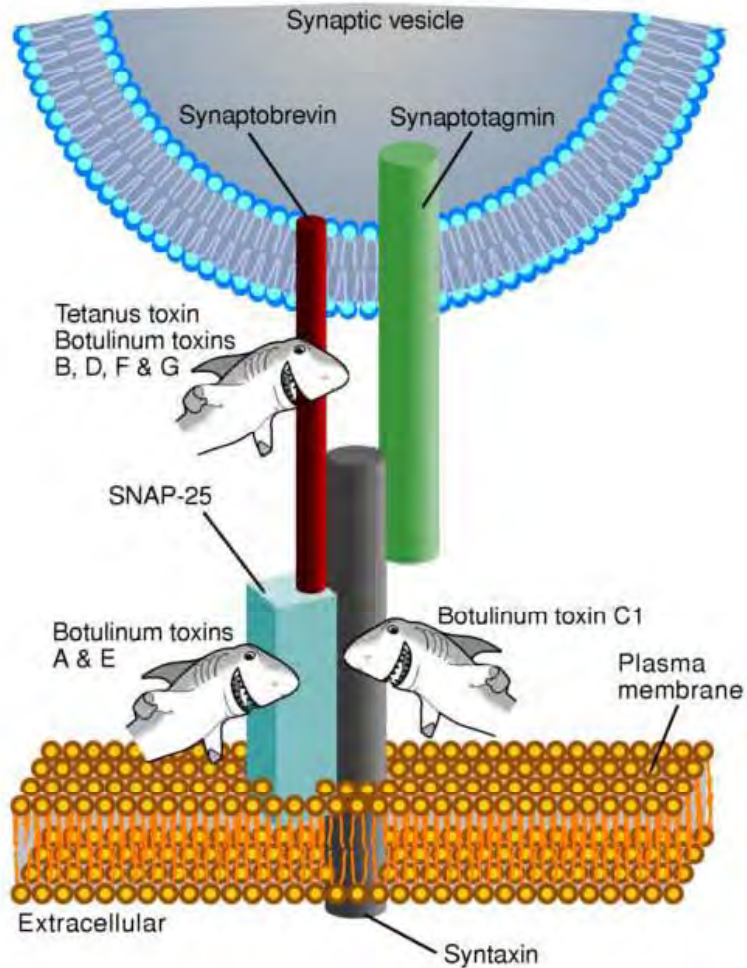
- Einzelnes Aktionspotenzial ändert  $[Ca^{2+}]_i$  der Zelle kaum = 100nM
- Synaptische Verzögerung:  $\sim 500\mu s$
- Kanal gating (Öffnung)  $\sim 300\mu s$
- 200 $\mu s$  für Freisetzung, Diffusion und postsynaptische Reaktion: sehr schnell!
- **Wie ist das möglich?**
- Spannungsabhängige Calciumkanäle sehr dicht bei den Vesikeln
- Ca<sup>2+</sup>-Microdomainen mit hoher  $[Ca^{2+}]_i < 800\mu M$

# Synaptische Vesikel sind komplexe Organellen



Aus: Zigmond et al, 1999

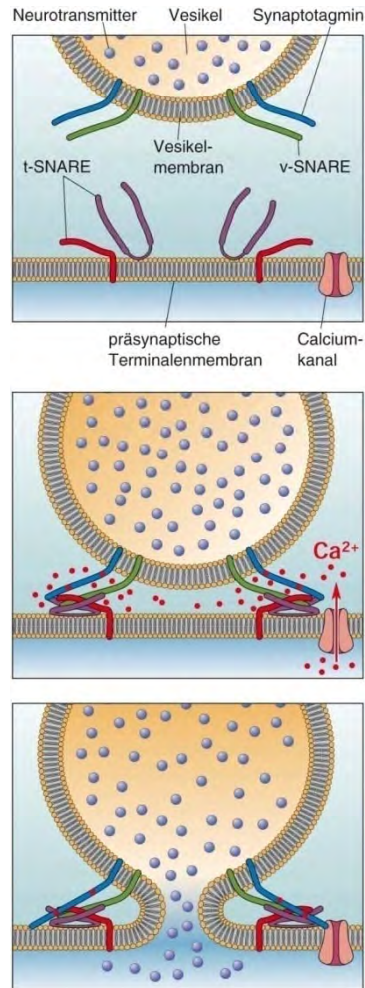
# Synaptische Vesikel: *docking*



SNARE-Komplex:  
SNAP-25  
Synaptobrevin  
Syntaxin

snare = soluble NSF attachment  
protein (SNAP) receptors

# Synaptische Vesikel: Exocytose



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

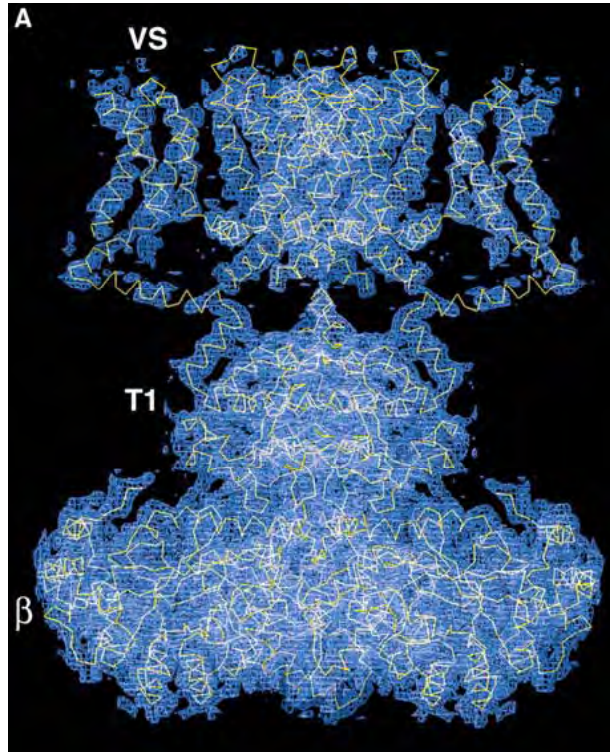
- SNARE-Komplex: lipophiles Ende und cytosolisches Ende
- v-SNARE: Vesikelmembran
- t-SNARE: Zielmembran
- SNARE-SNARE-Komplexe
- Synaptotagmin =  $Ca^{2+}$ -Sensor (?)

# Fragen



- Worin unterscheiden sich elektrische und chemische Synapsen?
- Was ist Connexin und wo kommt es vor?
- Skizzieren Sie den Zyklus eines synaptischen Vesikels?
- Was geschieht an der Präsynapse bei der Transmitterfreisetzung?
- Nennen Sie 5 verschiedene Neurotransmitter?





# Literatur

- Bear, Connors, Paradiso – Neurowissenschaften. Spektrum 2009
- Heldmaier, Neuweiler – Vergleichende Tierphysiologie I. Springer 2003
- Byrne & Roberts - From Molecules to Networks. Academic Press 2009
- T. Südhof – The synaptic vesicle cycle. Ann Review Neurosci (2004)  
27: 509-547