

*Neuro- und Sinnesphysiologie
für Kognitionswissenschaftler*

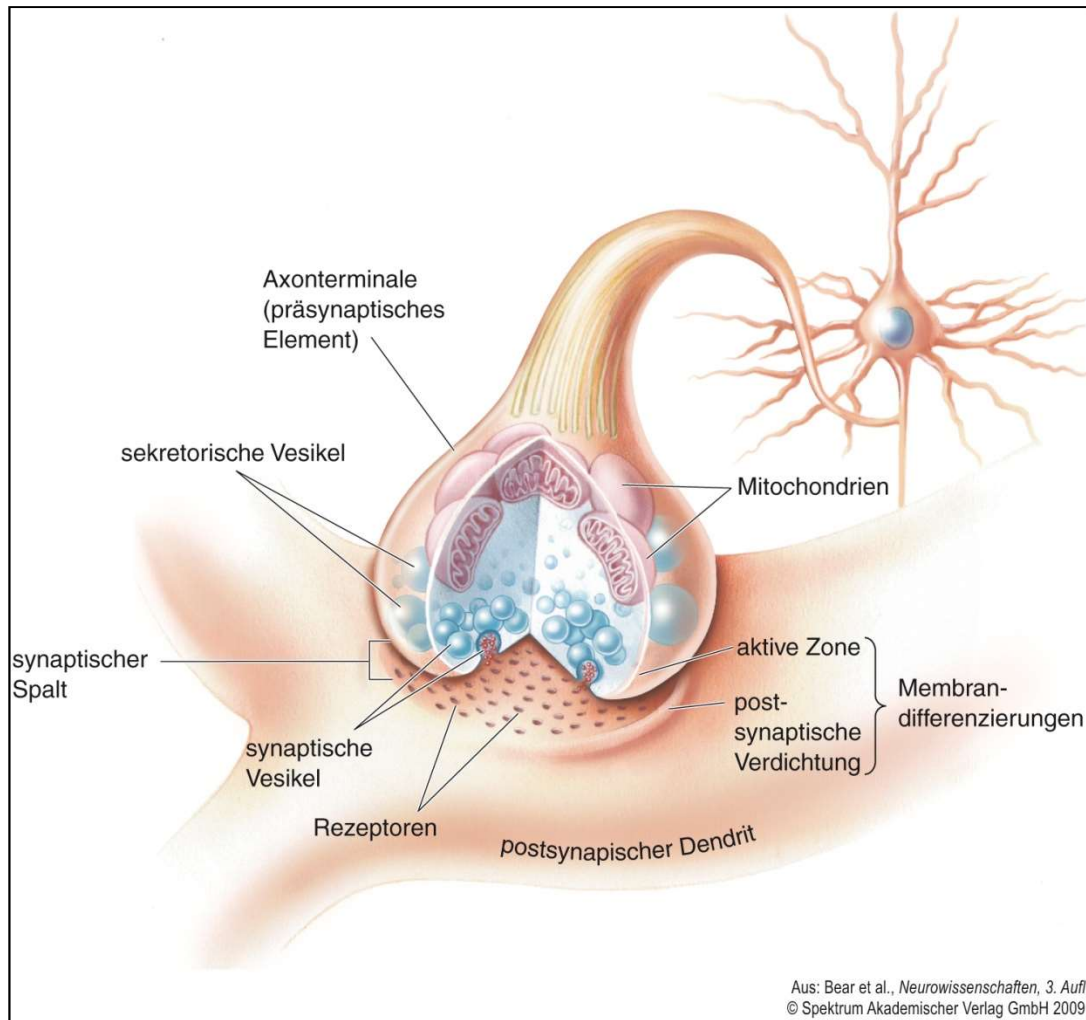
*IV Synaptische
Übertragung*



H. Mallot, Inst. Neurobiologie, FB Biologie, Univ. Tübingen, WS2021/22



Chemische Synapse



Bear p 118

Synapsen sind **Kontaktstellen** zwischen Neuronen (oder Muskelzellen). Sie bestehen aus einem **prä-synaptischen** und einem **post-synaptischen** Element, die durch den **synaptischen Spalt** getrennt sind.

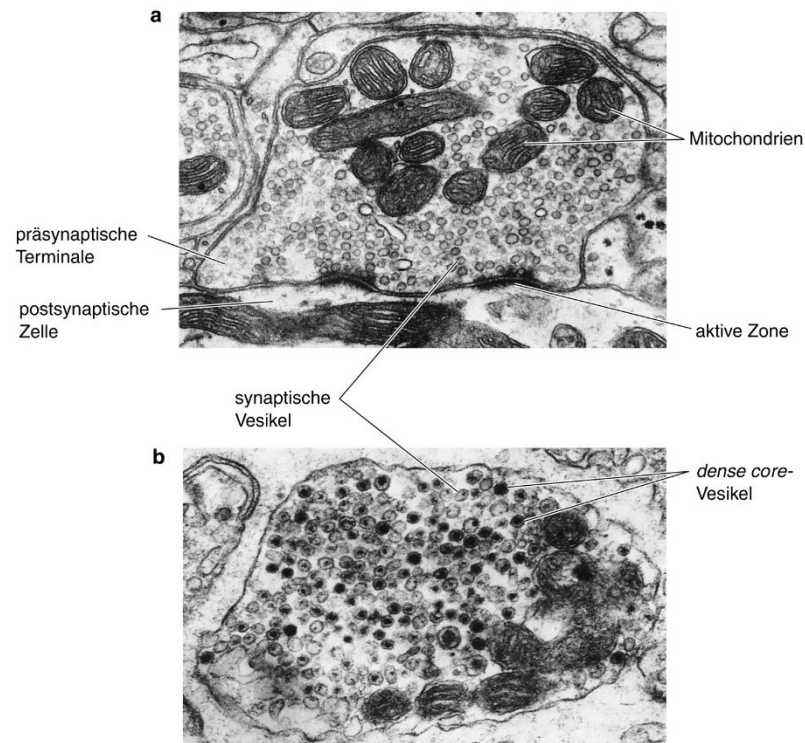
Die **Leitungsrichtung** der Erregung geht von der Prä- zur Postsynapse.

Kommt in der Präsynapse ein Aktionspotential an, werden **Transmitter** aus den **synaptischen Vesikeln** freigesetzt.

Auf der postsynaptischen Membran werden die Transmitter von **Rezeptoren** gebunden, die ihrerseits Ionenströme und/oder biochemische Prozesse auslösen.

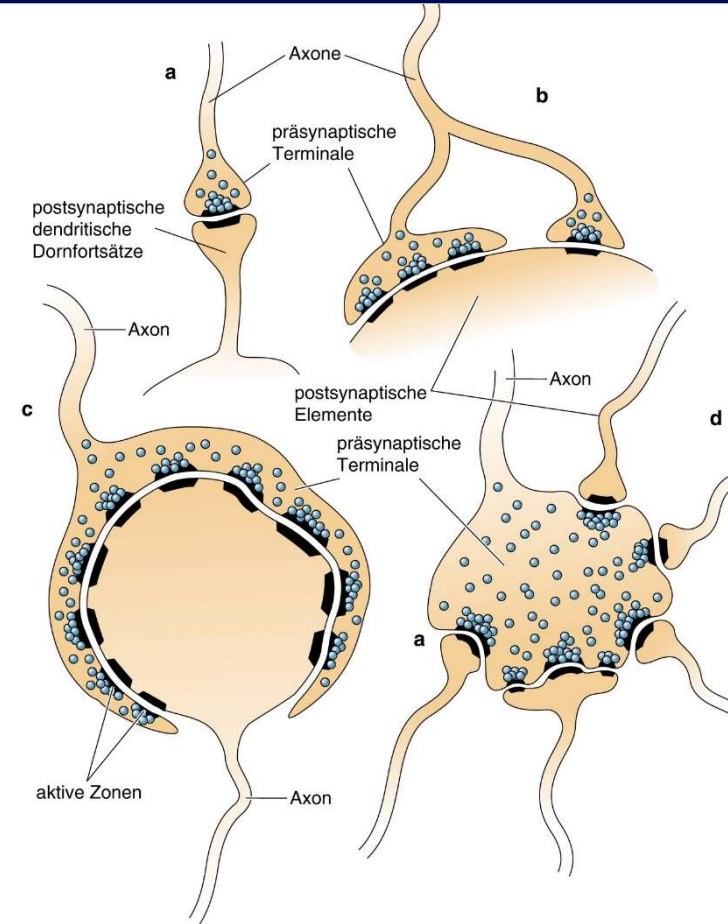
Als Ergebnis der Ionenströme entsteht ein **postsynaptisches Potential**.

Feinbau von Synapsen



Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften* 4. Aufl., © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018

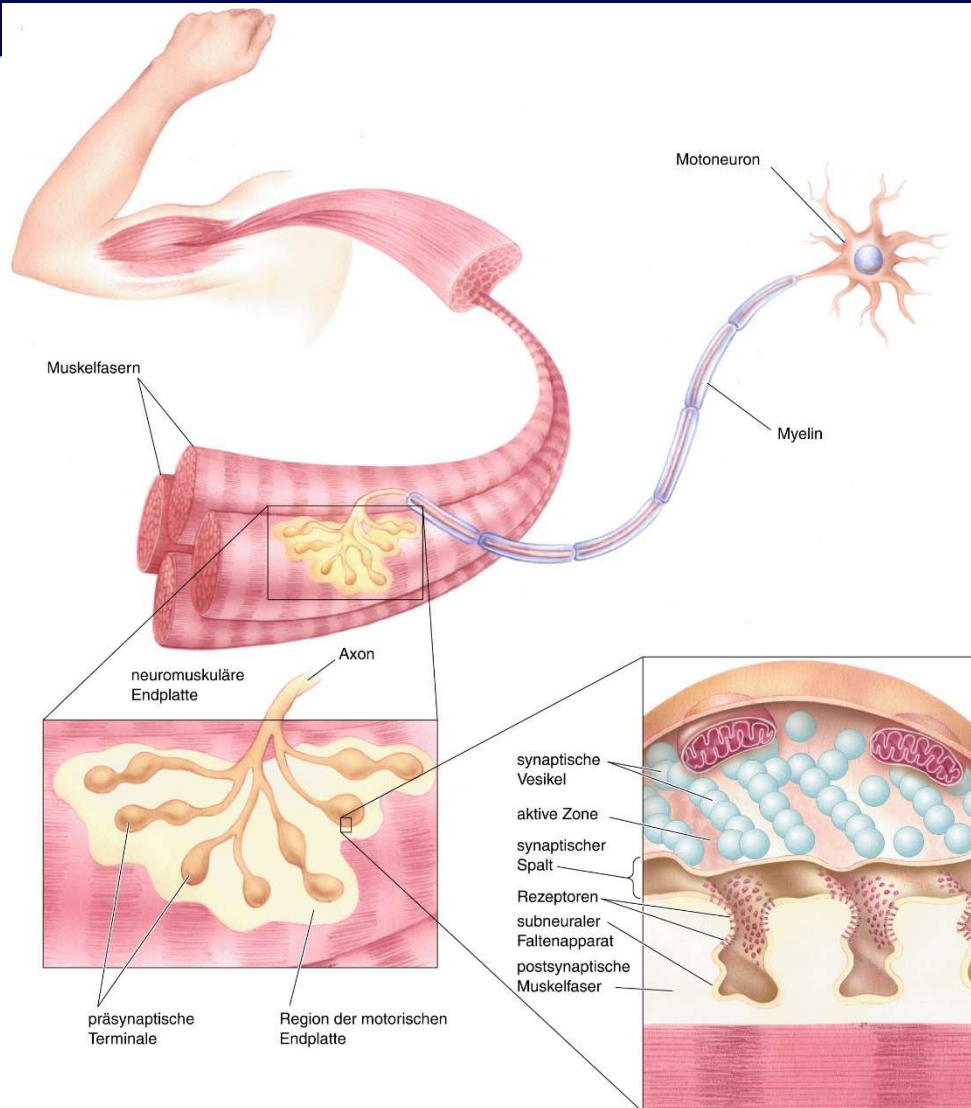
Elektronenmikroskopisches Bild einer Synapse mit kleinen (50 nm) synaptischen Vesikeln (niedermolekularer Transmitter, a) und größeren (100 nm) ebenfalls sekretorischen „dense core“ Vesikeln, die Proteine enthalten (b). Der synaptische Spalt (nur in a sichtbar) ist 20 – 50 nm breit.



Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften* 4. Aufl., © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018

Die Größe von Synapsen kann stark variieren, wodurch das präsynaptische Signal mehr oder weniger stark verstärkt werden kann.

Motorische Endplatte



Aus: Bear et al., Neurowissenschaften 4. Aufl., © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018

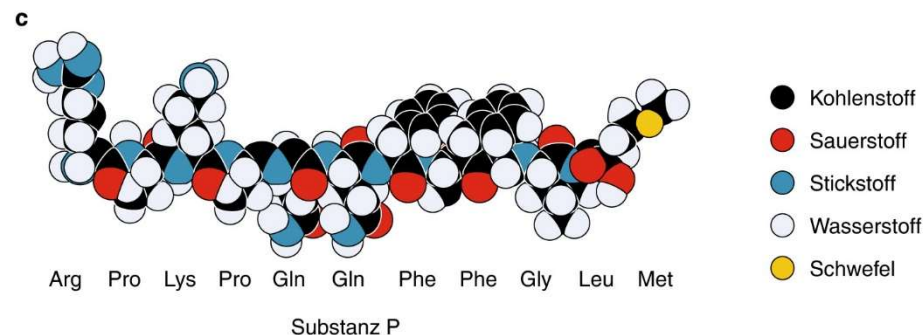
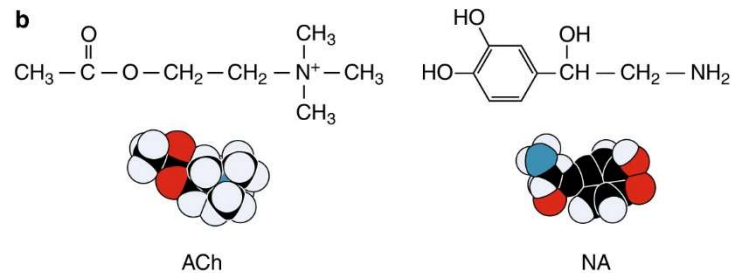
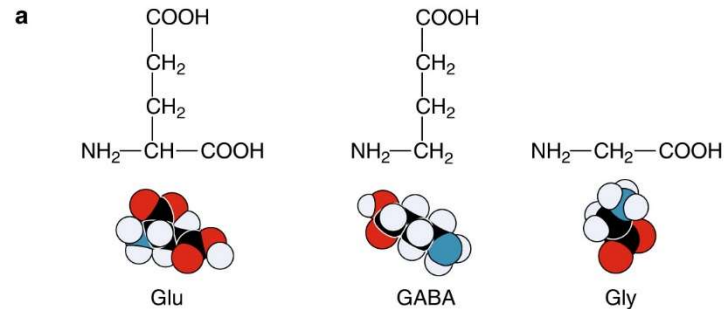
Die Skelettmuskulatur wird von **Motoneuronen** angetrieben, deren Somata im Rückenmark liegen.

Über myelinisierte Axone wird die Erregung zu Gruppen von großen chemischen Synapsen geleitet, die von Schwann-Zellen bedeckt sind („**Motorische Endplatten**“).

Postsynaptische „Zelle“ ist die Muskelfaser, die wie eine Nervenzelle Aktionspotentiale erzeugen kann („**Zuckungs-faser**“).

Transmitter ist **Acetylcholin**.

Neurotransmitter: Beispiele



Glu	Glutamat
GABA	γ-Aminobuttersäure
Gly	Glycin
ACh	Acetylcholin
NA	Noradrenalin

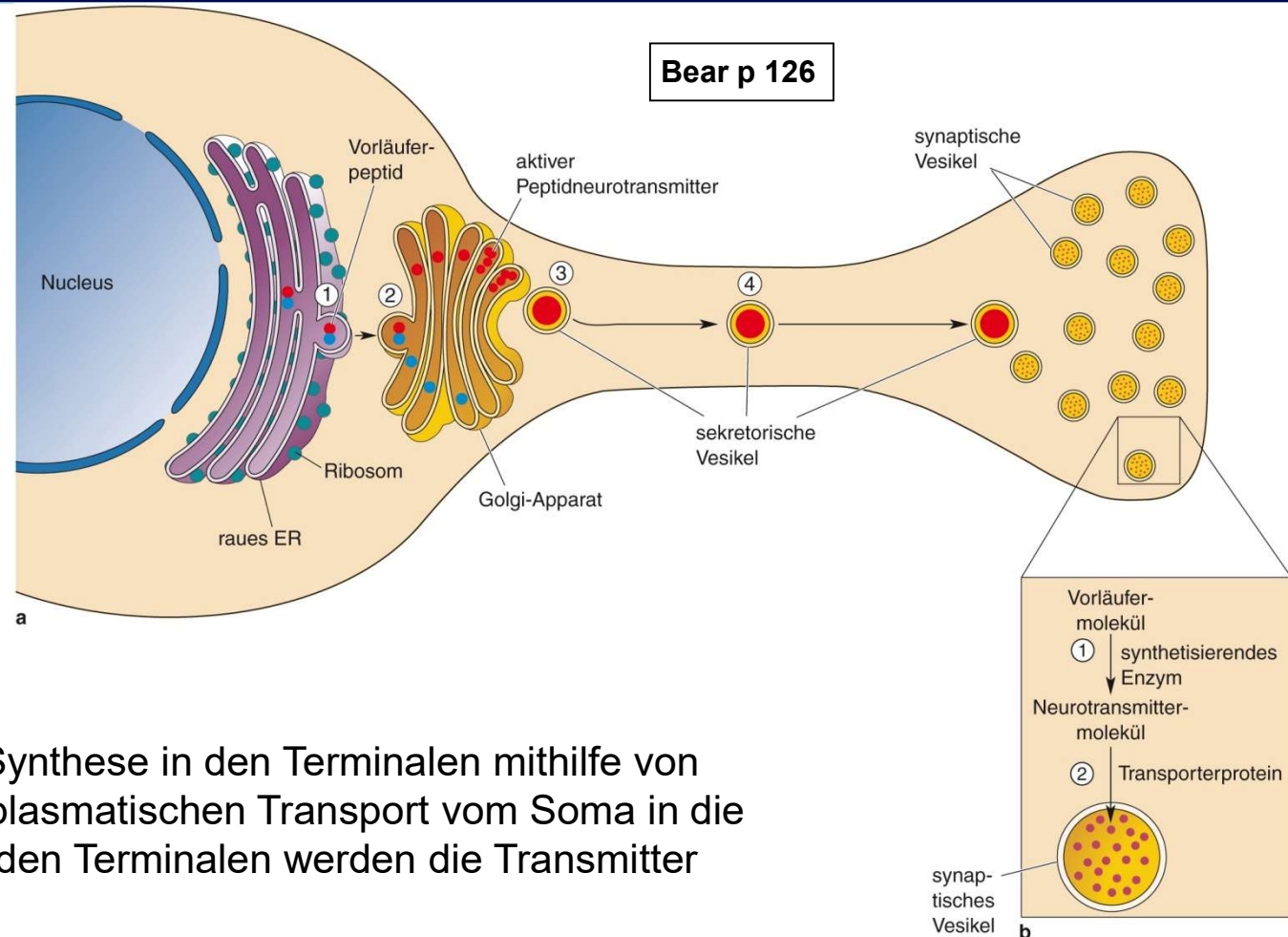
Neurotransmitter können unterschiedliche Wirkungen haben (Erregung, Hemmung, Stoffwechselwirkungen), die durch den postsynaptischen Rezeptor bestimmt werden. In verschiedenen Teilen des Nervensystems treten häufig spezifische Transmitter und Rezeptoren auf.

Neuropeptide werden in den Synapsen in „dense core“ Vesikeln gespeichert, die gemeinsam mit normalen synaptischen Vesikeln vorkommen können.

Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften* 4. Aufl., © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018

Bereitstellung der synaptischen Transmitter

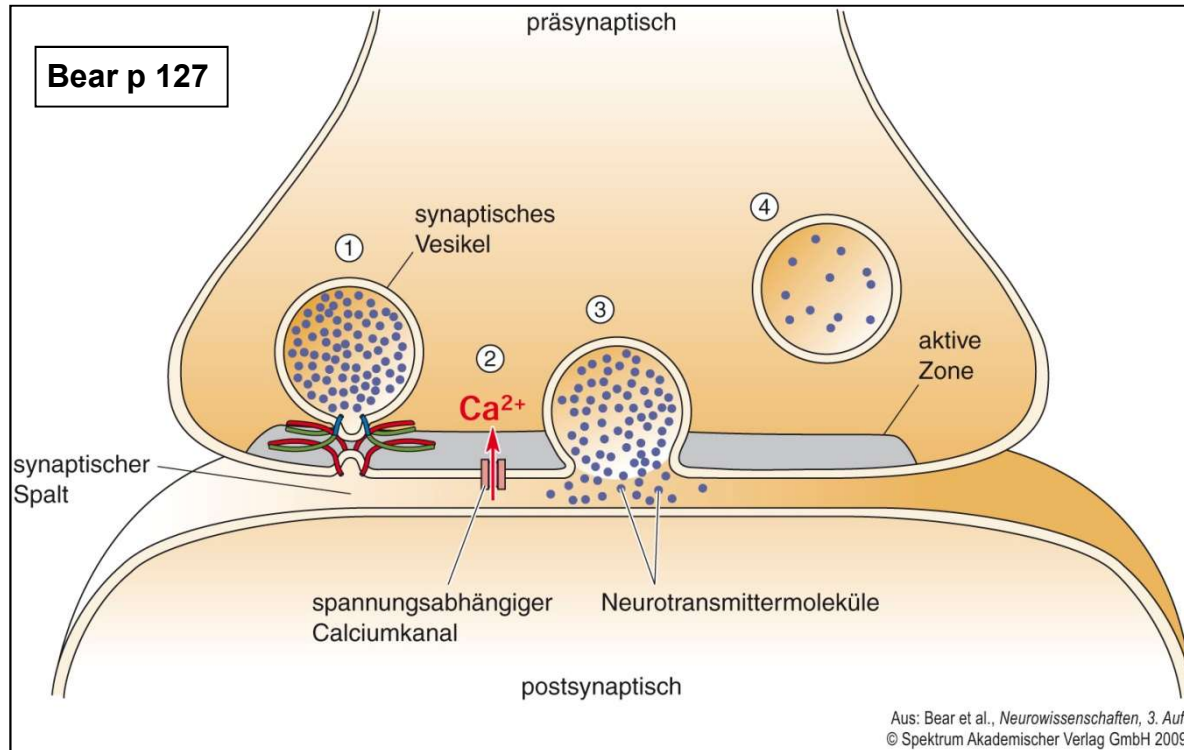
Peptide: Synthese im Soma (Golgi-Apparat), Sekretorische ("dense core") Vesikel sind Abschnürungen des Golgi-Apparates, die entlang der Mikrotubuli in die Terminalen transportiert werden.



Aminosäuren, Amine: Synthese in den Terminalen mithilfe von Enzymen, die durch axoplasmatischen Transport vom Soma in die Terminalen gelangen. In den Terminalen werden die Transmitter auch in Vesikel verpackt.

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

Transmitterausschüttung (Exocytose)



Der umgekehrte Prozess heißt **Endocytose**.
Hierbei wird Membranmaterial wieder in Vesikel umgewandelt.

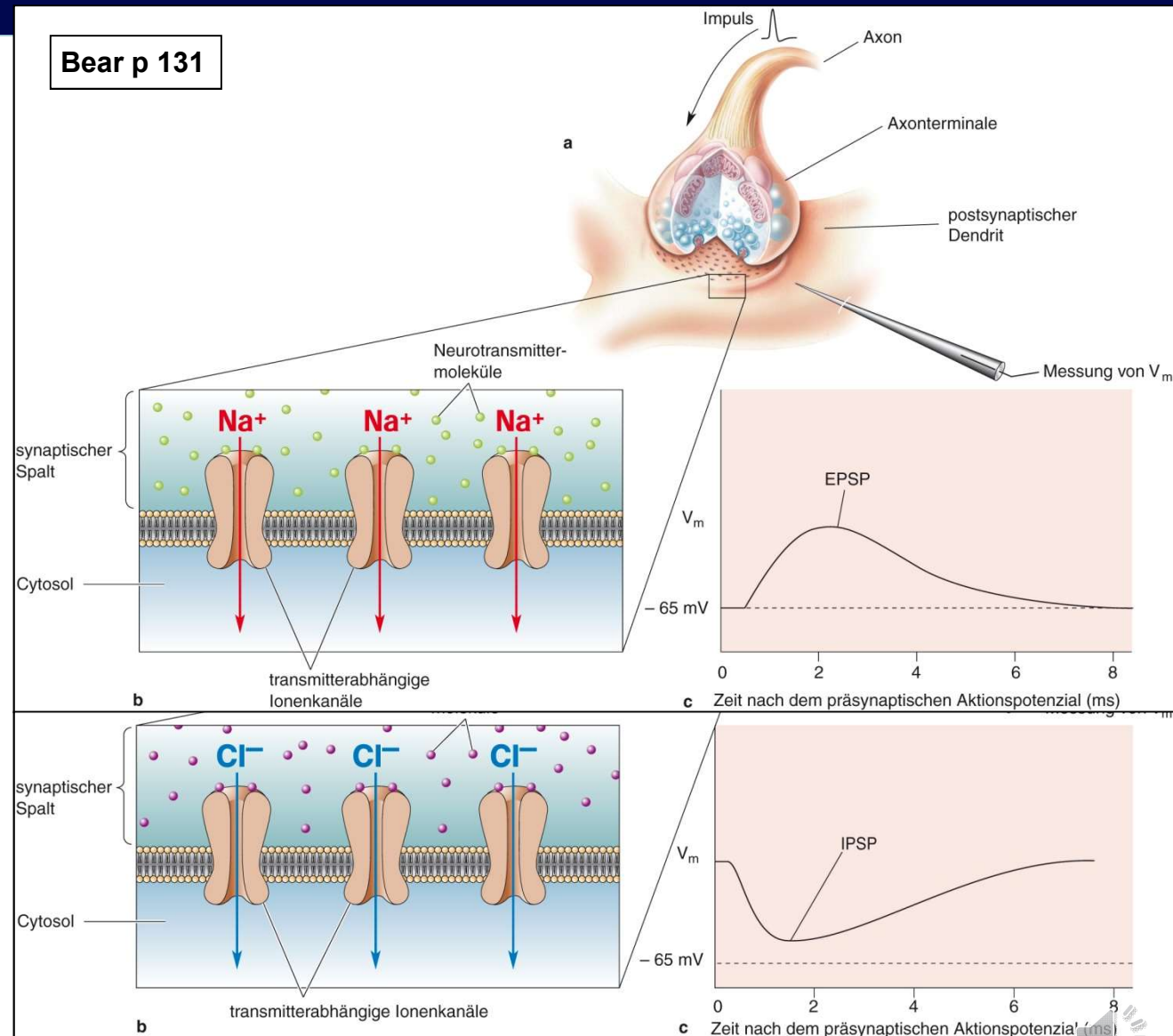
- Erreicht ein Aktionspotential das präsynaptische Endknöpfchen, öffnen sich **spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle**, die hier die Na^{+} -Kanäle ersetzen.
- Synaptische Vesikel sind z.T. an die Membran im Bereich des synaptischen Spaltes ("aktive Zone") **angedockt**.
- Einströmendes Ca^{2+} bewirkt Konformationsänderungen der Andock-Proteine, wodurch die Vesikelmembran mit der Zellmembran **verschmilzt**.
- Der Inhalt des Vesikels **diffundiert** in den synaptischen Spalt.
- Ca^{2+} bewirkt gleichzeitig das **Andocken neuer Vesikel** an die aktive Zone.

Synapsenwirkung I: Postsynaptisches Potential

Transmitter können an **"ionotrope" Rezeptoren** binden. Das sind Kanäle, die sich durch die Transmitterbindung öffnen ("liganden-gesteuerte Kanäle").

Oben: Ist der Rezeptor z.B. ein Na^+ -Kanal, so entsteht ein exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP).

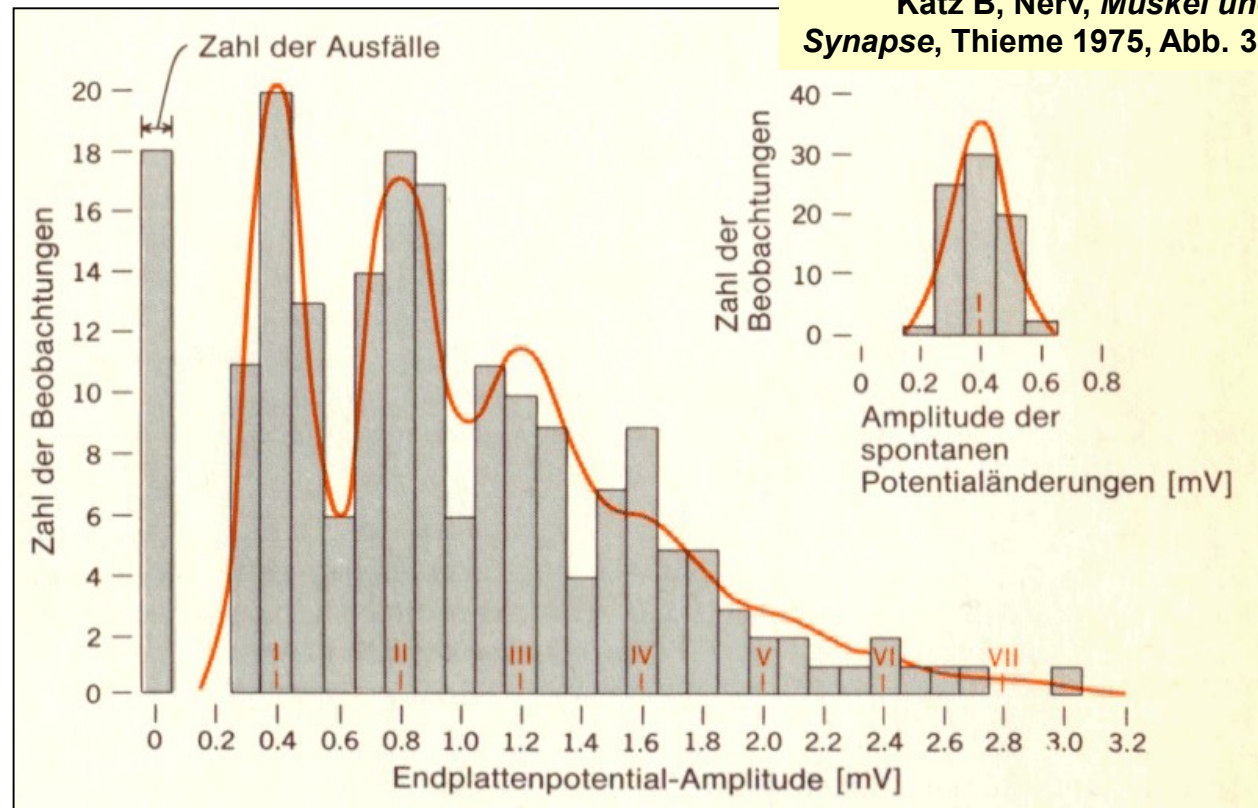
Unten: Bei Cl^- oder K^+ Kanälen entsteht ein inhibitorisches PSP (IPSP)



Quantisierung der synaptischen Übertragung

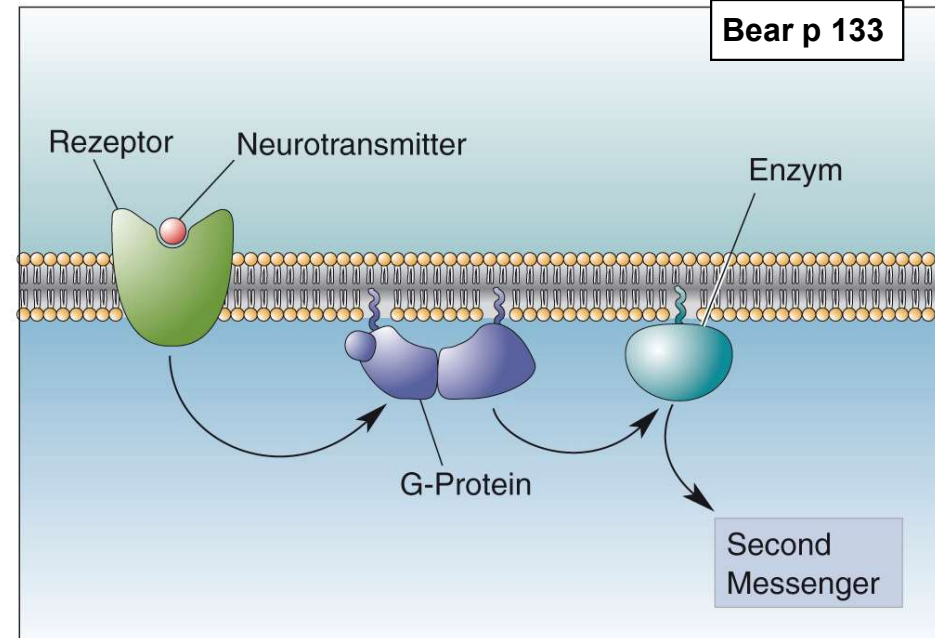
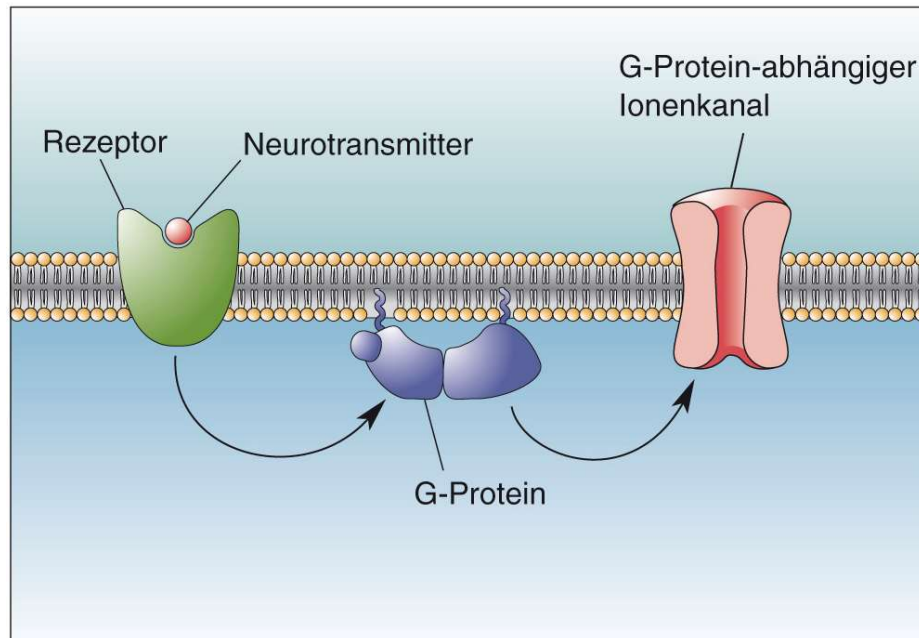
Misst man eine große Zahl postsynaptischer Potentiale nach präsynaptischer Reizung, so treten unterschiedlich starke PSPs auf, die multi-modal verteilt sind.

Diese Verteilung entsteht, weil nach einem ankommenden AP ein oder mehrere synaptische Vesikel in den Spalt entleert werden, deren Inhalt nur wenig schwankt.



Aus diesem Befund hat man schon in den 1950er Jahren geschlossen, dass die Transmitter “gequantelt” in den Vesikeln vorliegen.

Synapsenwirkung II: Metabotrope Rezeptoren



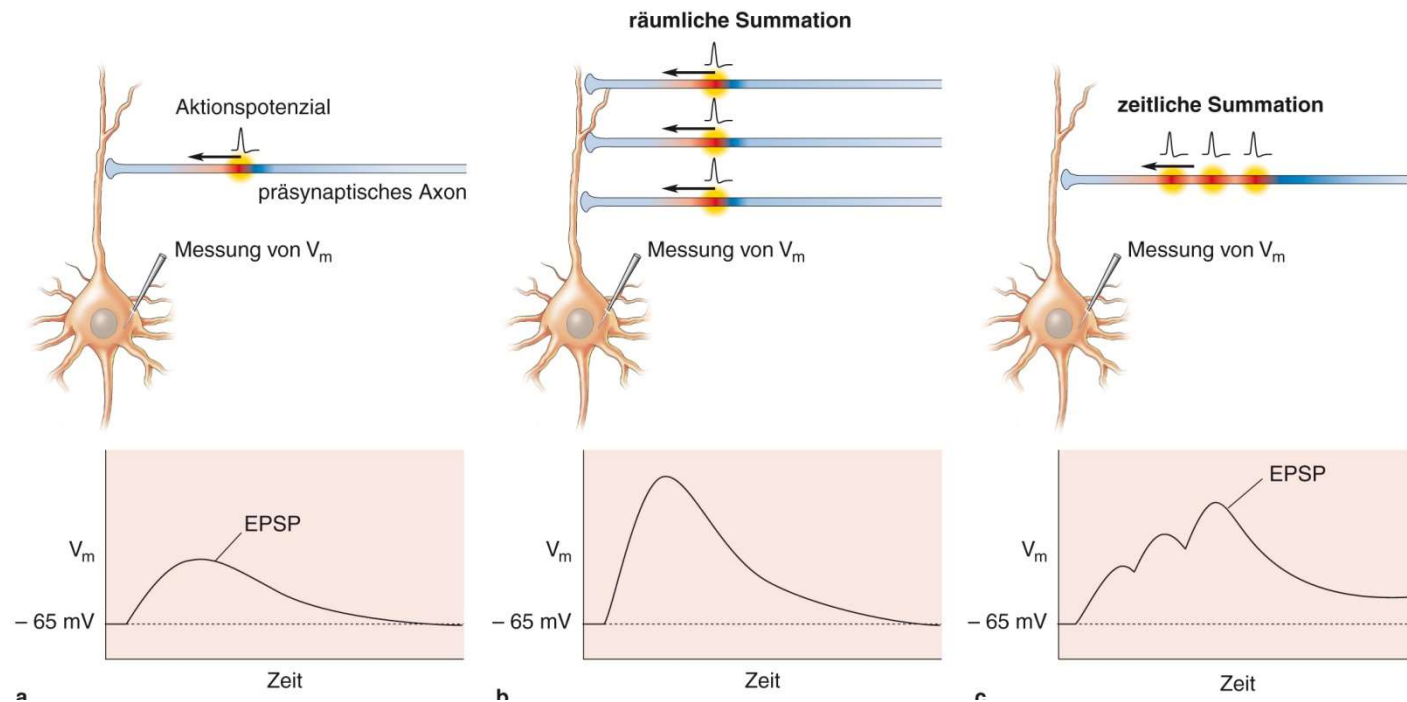
Transmitter aktiviert Rezeptor und über weitere Zwischenstufen (Guanosin-Triphosphat-bindendes Protein = G-Protein) Kanäle oder andere Signalkaskaden.

Metabotrope Rezeptoren ermöglichen

- eine Signalverstärkung
- die Auslösung nahezu beliebiger Folgeprozesse bis hin zur Proteinsynthese (Genexpression)

Dendritische Summation

Bear p 138

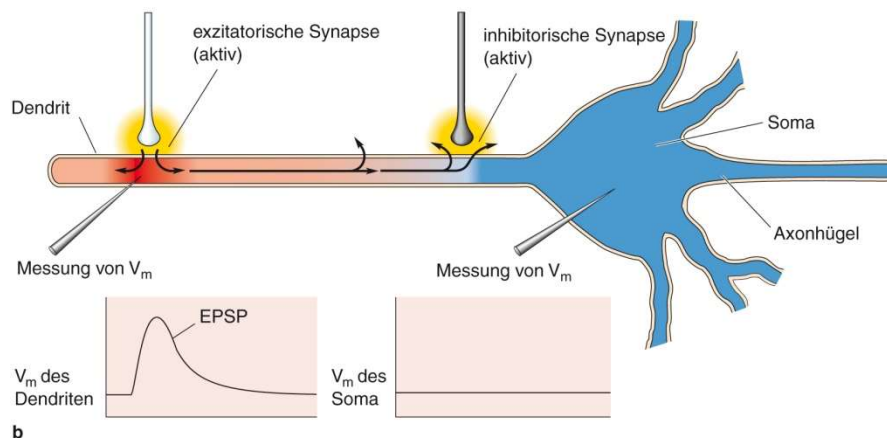
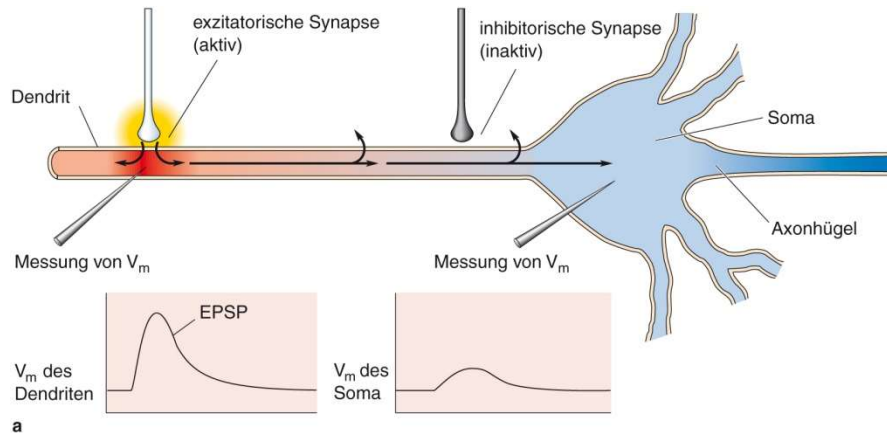


- EPSPs verschiedener Synapsen überlagern sich additiv
- Das gleiche gilt für EPSPs und IPSPs, die an verschiedenen Synapsen gleichzeitig auftreten
- Die Interaktionsmatrix zeigt die Regel

$$\text{output} = \text{input}_1 + \text{input}_2$$

		Synapse 1	
		0	1
Synapse 2	0	0	1
	1	1	2

Shunting Inhibition oder Silent Inhibition



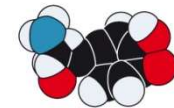
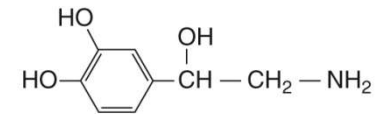
Aus: Bear et al., Neurowissenschaften, 3. Aufl.
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

Bear p 143

- Liegt eine inhibitorische Synapse proximal am Soma, so hat ihre Aktivierung keinen Effekt, solange keine Erregung von distalen Teilen des Dendritenbaums eingeht.
- Wenn eine solche Erregung vorliegt, bewirkt die Aktivierung dieser Synapse eine Unterdrückung der Erregung.
- Die Wechselwirkung ist multiplikativ:
 $out = excit \times (1 - inhib)$ (sog. shunting inhibition, Nebenschlusshemmung).

		excit. Syn.	
inhib. Syn.		0	1
	0	0	1
	1	0	0

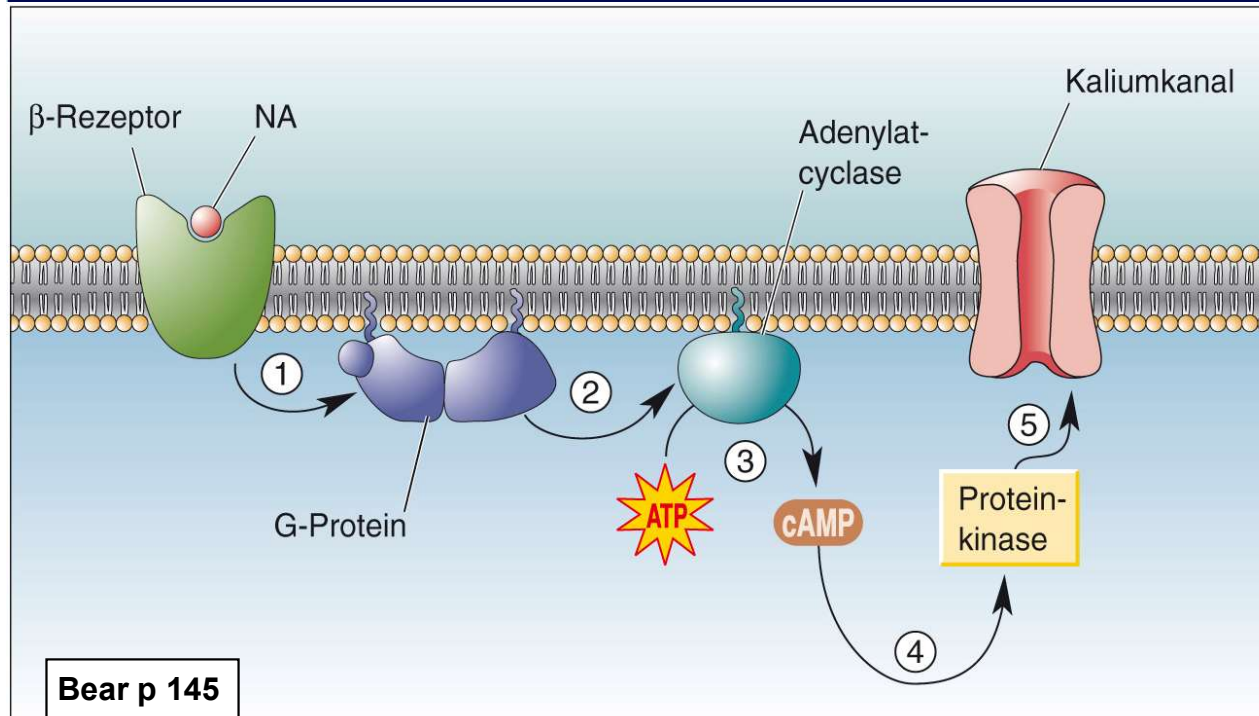
Modulation: ein Beispiel für metabotrope Mechanismen



NA

Der Transmitter Noradrenalin (NA) bindet an einen β -Rezeptor.

Über ein G-Protein wird die Adenylat-Cyclase aktiviert, die Adenosin-Triphosphat in zyklisches Adenosin-Monophosphat (cAMP) umwandelt.

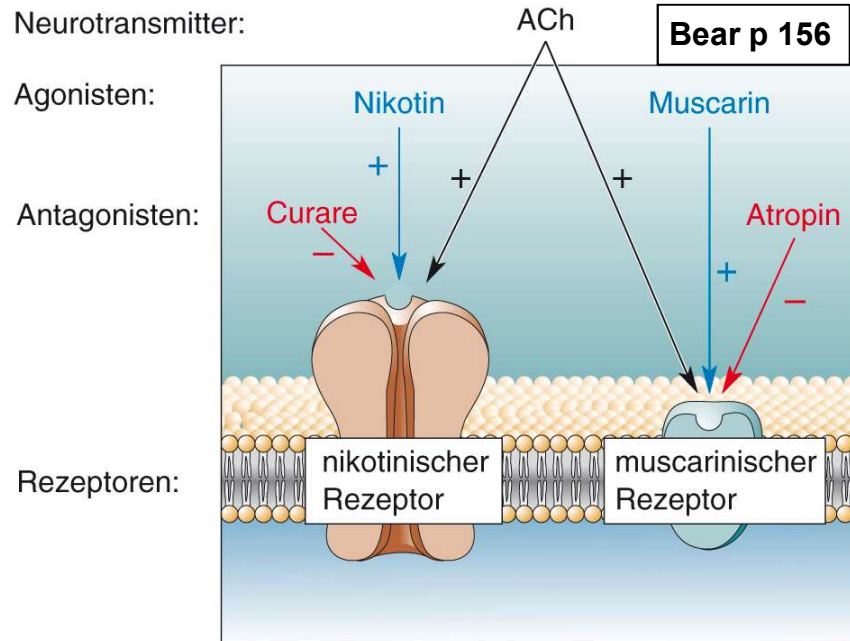
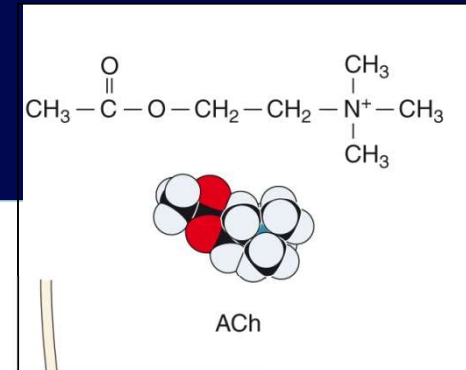


Das cAMP bewirkt seinerseits, dass Kaliumkanäle mittels einer Proteinkinase phosphoryliert werden. Die Kanäle werden dadurch weniger durchlässig für Kalium.

Die Aktivierung des β -Rezeptors bewirkt damit eine Erhöhung der Erregbarkeit (Leitfähigkeit) der Zelle, also letztlich eine Verstärkung anderer, elektrischer Signale.

β -Blocker sind Antagonisten von NA, die die Aktivierung der β -Rezeptoren verhindern. Sie werden bei Bluthochdruck, Angina pectoris etc eingesetzt.

Cholinerge Synapsen (Transmitter Acetylcholin)

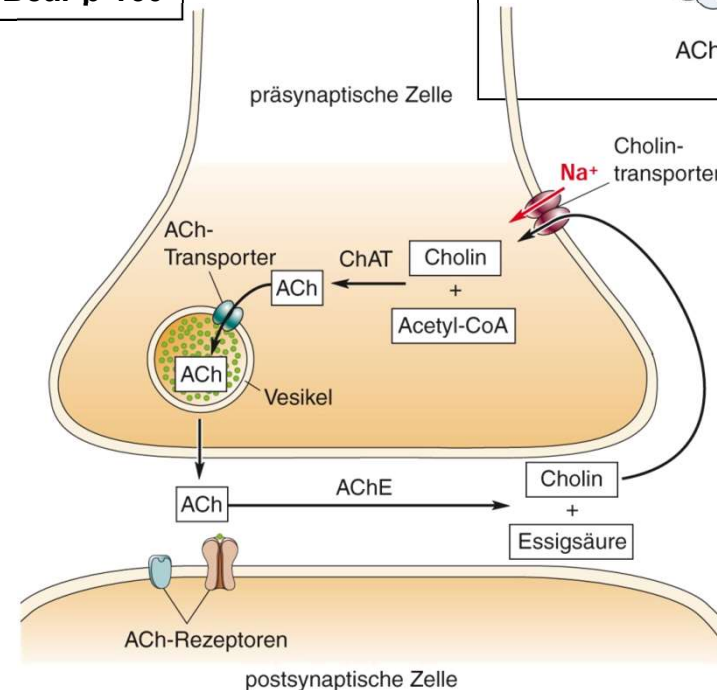


Es gibt zwei Typen von Acetylcholin (ACh)-Rezeptoren:

der "nikotinische" Rezeptor ist ionotrop und kommt in den motorischen Endplatten und im Gehirn vor.

der "muscarinische" Rezeptor ist metabotrop und kommt im Herzmuskel und im Gehirn vor.

Bear p 160



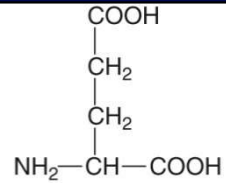
Neurotransmitter müssen schnell aus dem synaptischen Spalt entfernt werden.

Beim ACh geschieht dies durch die ACh-Esterase, die ACh in Cholin und Essigsäure spaltet

Cholin wird wieder in die Synapse aufgenommen, in ACh umgewandelt und in Vesikel verpackt.



Glutamaterge Synapsen

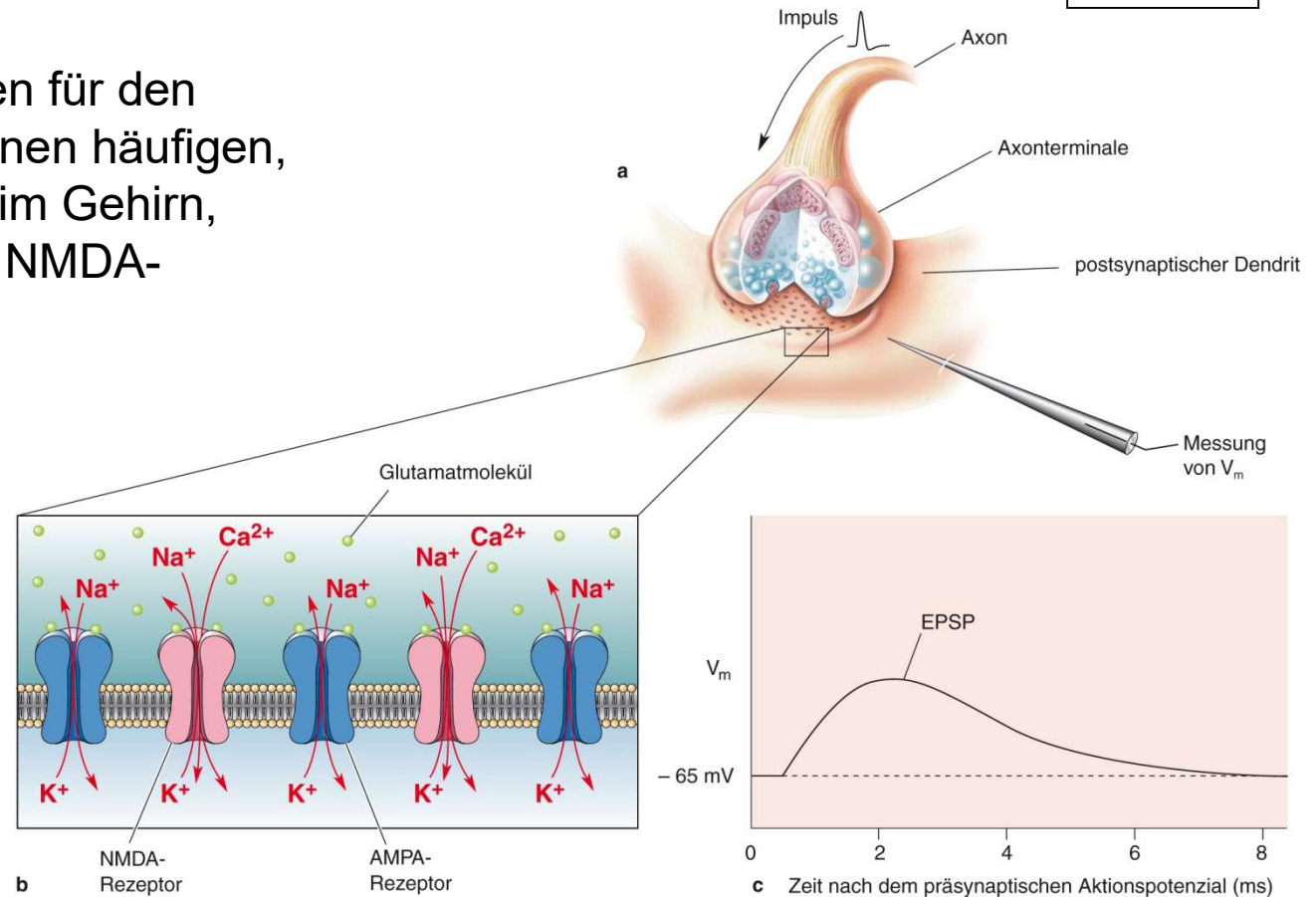


Glu

Bear p 174

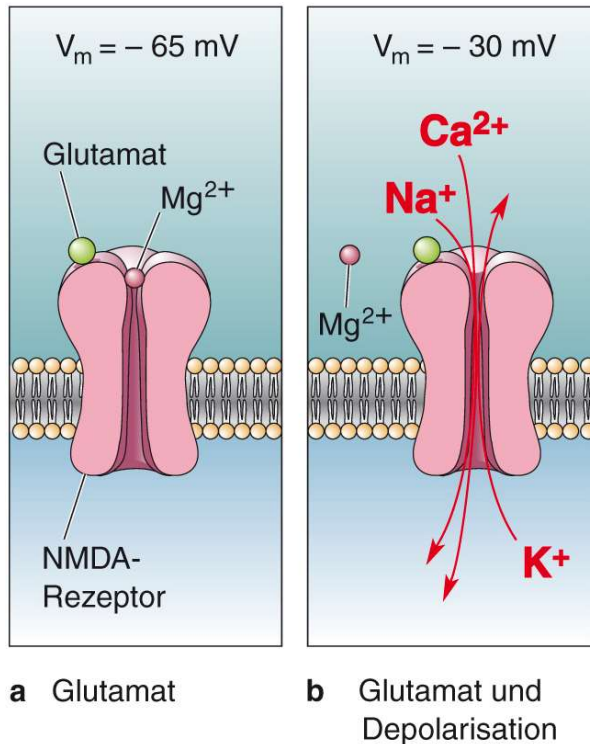
Zwei wichtige Rezeptoren für den Transmitter Glutamat, einen häufigen, erregenden Transmitter im Gehirn, sind der AMPA- und der NMDA-Rezeptor.

Beide kommen häufig gemeinsam vor und lassen im offenen Zustand sowohl Na^+ als auch K^+ durch. Der NMDA-Rezeptor lässt überdies noch Ca^{2+} durch.



Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften*, 3. Aufl.
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2005

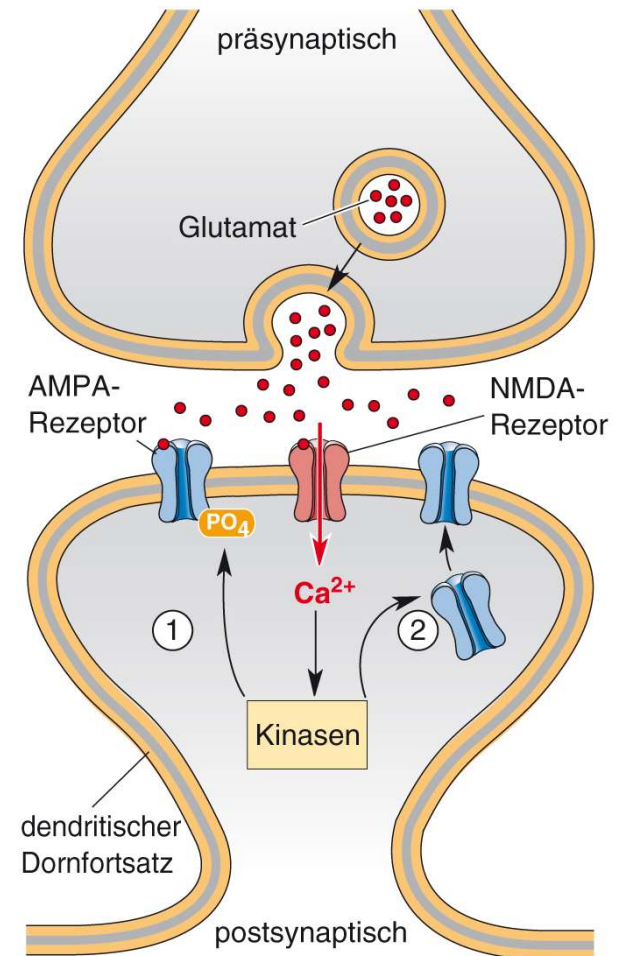
NMDA-Rezeptor



Bear p 176

Rechts: Durch den geöffneten NMDA-Kanal strömt Ca^{2+} ein, das über Kinasen die Wirkung der AMPA-Rezeptoren verstärkt und den Einbau zusätzlicher AMPA-Kanäle in der Membran bewirkt.

Links: Befindet sich die postsynaptische Zelle im Ruhezustand, so wird der NMDA-Kanal auch bei Binden von Glutamat nicht durchlässig, sondern ist durch Mg^{2+} blockiert. Erst wenn die Zelle depolarisiert wird, wird das Mg^{2+} entfernt. Der Kanal öffnet also bei Koinzidenz von prä- und postsynaptischer Erregung (Glutamat + Depolarisation).



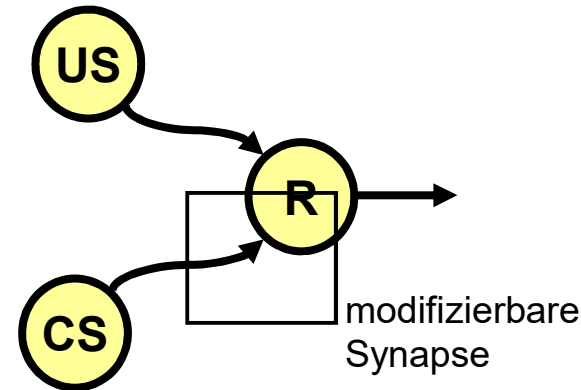
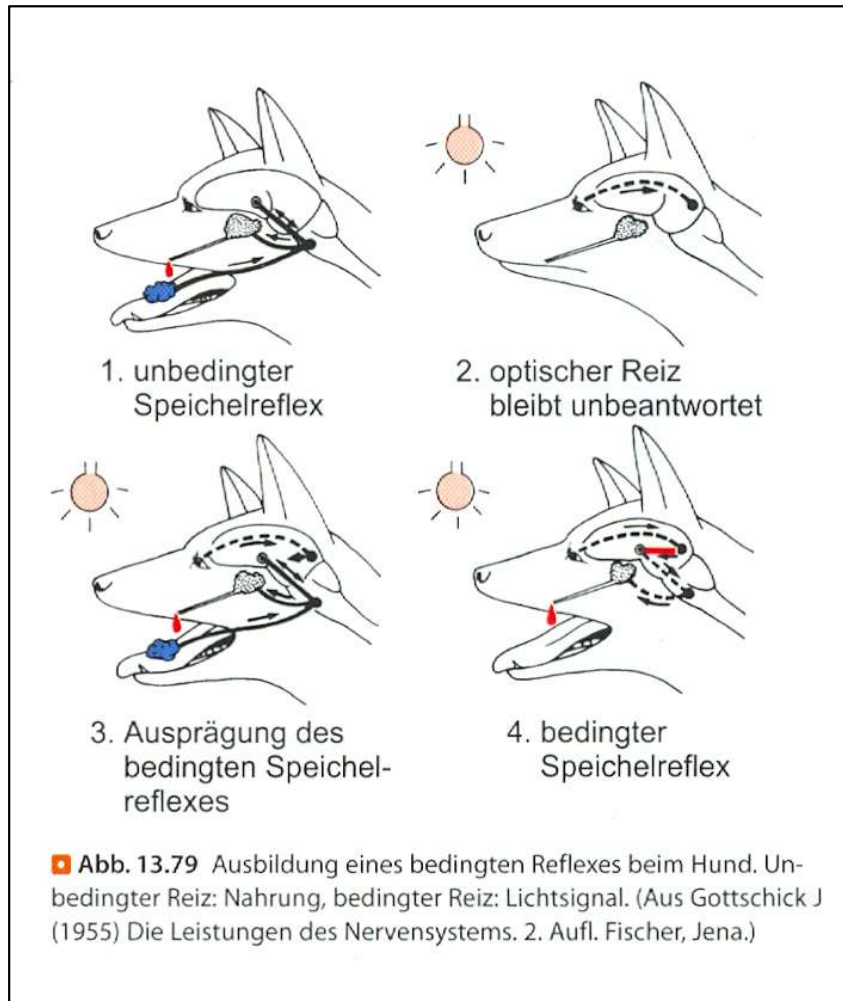
Bear p 888

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

Klassische Konditionierung

(einfachste Form des assoziativen Lernens)

Penzlin p. 477



Synaptische Lernregel (Hebb-Regel)

Synapse wird verstärkt, wenn prä- und postsynaptisches Neuron mit geeignetem Zeitversatz feuern ("fire together, wire together")

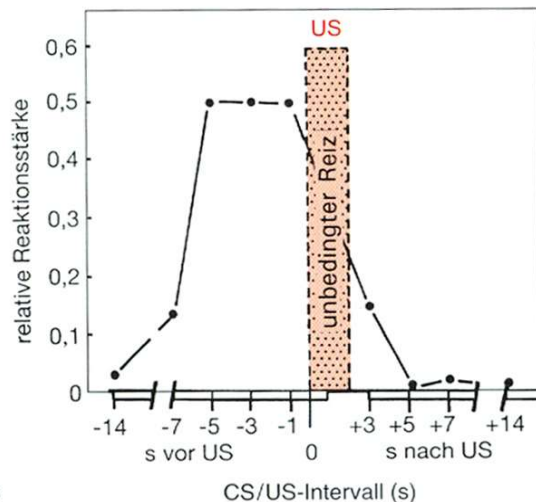
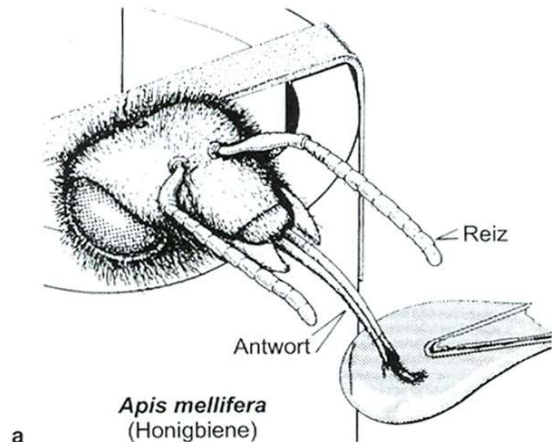
Ausgangszustand: schwache Verbindung zwischen CS und R

Training: US aktiviert R; CS ist gleichzeitig aktiv. Verbindung CS – R wird verstärkt

Ergebnis: CS alleine kann R auslösen

Klassische Konditionierung bei Honigbienen

p. 478



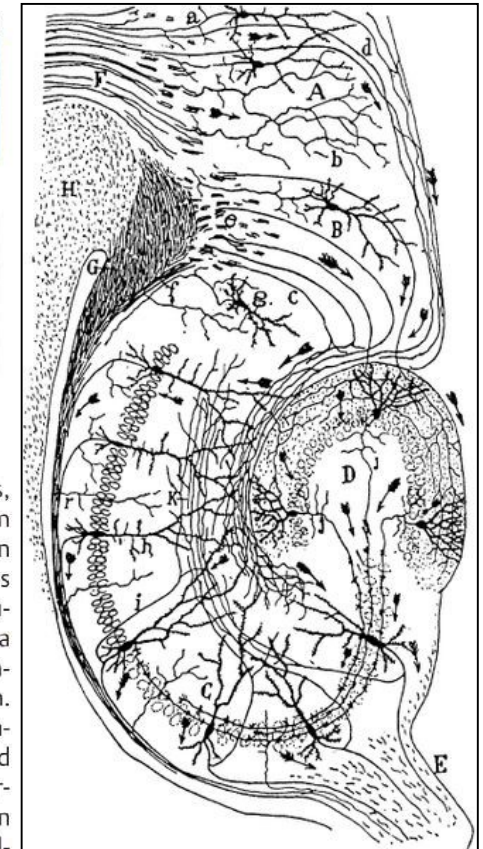
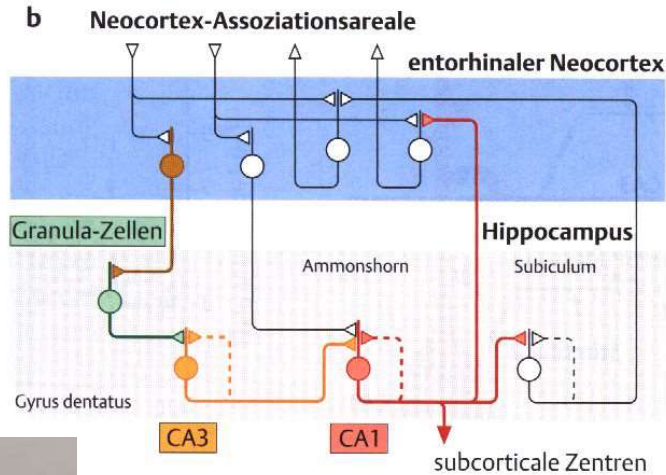
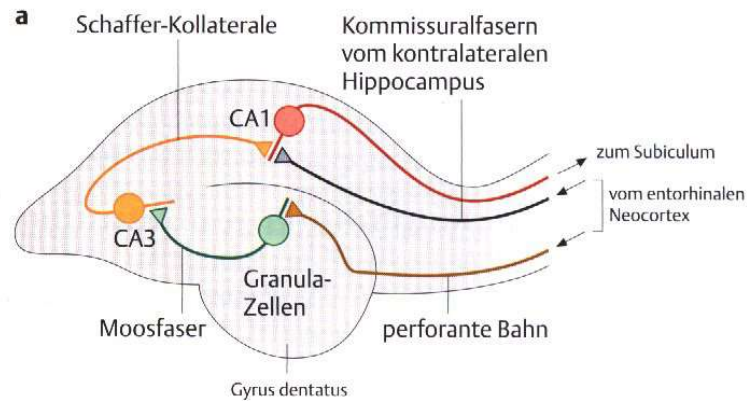
Unbedingter Stimulus (US):
Berührung der Antenne mit
Zuckerwasser

Reaktion (R): Ausstrecken des
Rüssels

Konditionierter Stimulus (CS):
Nelkenduft

Konditionierung erfolgt in
einem Zeitfenster von 5 bis 1 s
vor der Darbietung des US

Hippocampus

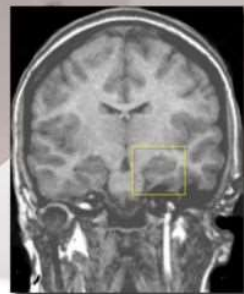
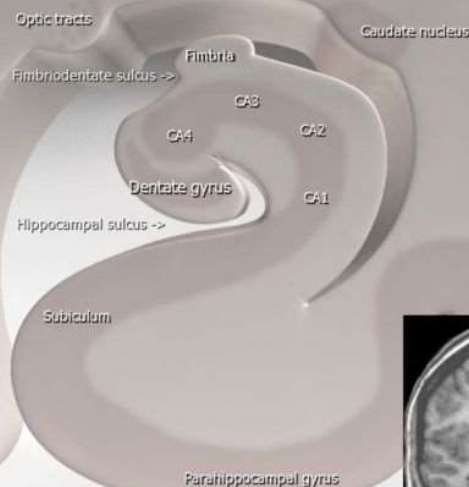


**Ramon y Cajal
1911**

Abb. 9.17 Hippocampus (nach Ammaral; Biss, Dolphin; Rohls). **a** Die trisynaptische Bahn im Ammonshorn (in Farbe). CA1 und CA3 bezeichnen die beiden Haupttypen von Pyramidenzellen des Hippocampus. Ihnen vorgeschaltet sind die Granula-Zellen (Körnerzellen). **b** Vereinfachtes Schema des Hippocampus mit dem Gyrus dentatus als Eingangs- und dem Subiculum als Ausgangsregion. Vom Hippocampus verlaufen rekurrente Schleifenverbindungen zum (entorhinalen) Neocortex und von dort aufwärts zu den assoziativen Neocortexarealen. Die autoassoziativen Netzwerke im Hippocampus (gestrichelt) können über anhaltende postsynaptische Depolarisationen kurzfristige Gedächtnisspuren bilden.

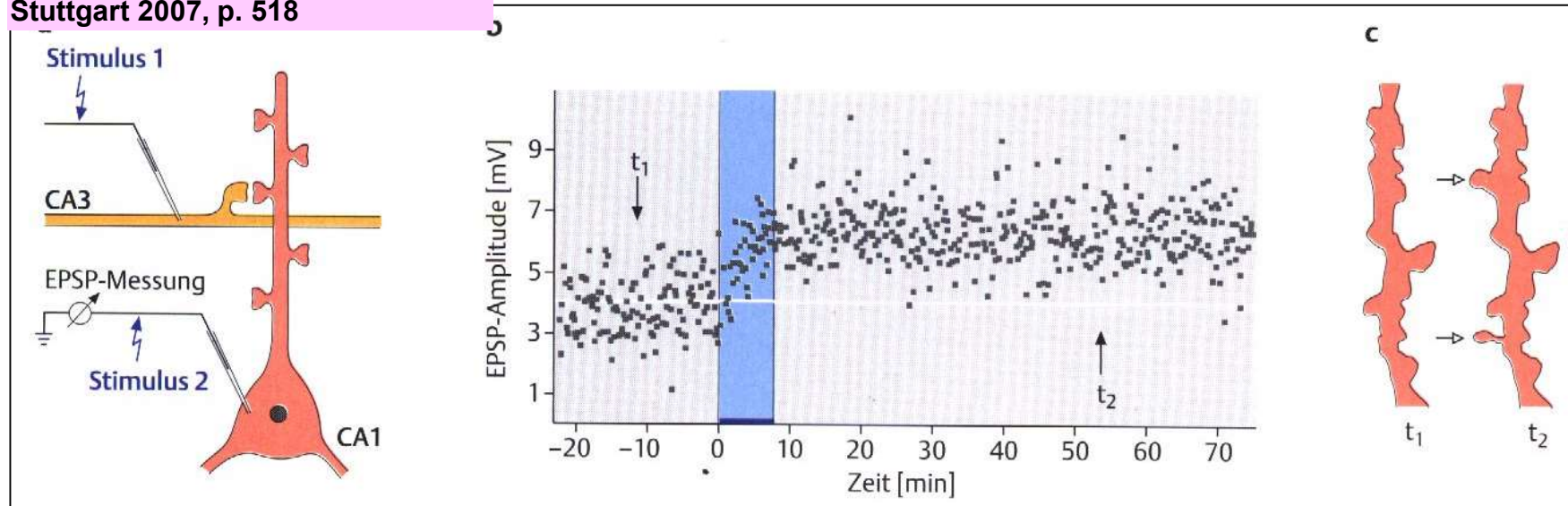
**Schemata aus: Wehner R,
Gehring W: Zoologie.
Stuttgart 2007, p. 517**

en.wikipedia.org



Long term potentiation LTP

Wehner, R., Gehring W. Zoologie, Stuttgart 2007, p. 518



Gleichzeitige Reizung der prä- und postsynaptischen Zelle.

Synchrone Stimulation: erhöhte EPSP-Amplitude, d.h. "Bahnung" (engl. potentiation) der Synapse (long term potentiation, LTP)

Asynchrone Stimulation: verringerte EPSP-Amplitude (long term depression, LDP)

Langfristige Effekte durch Wachstum dendritischer Spines

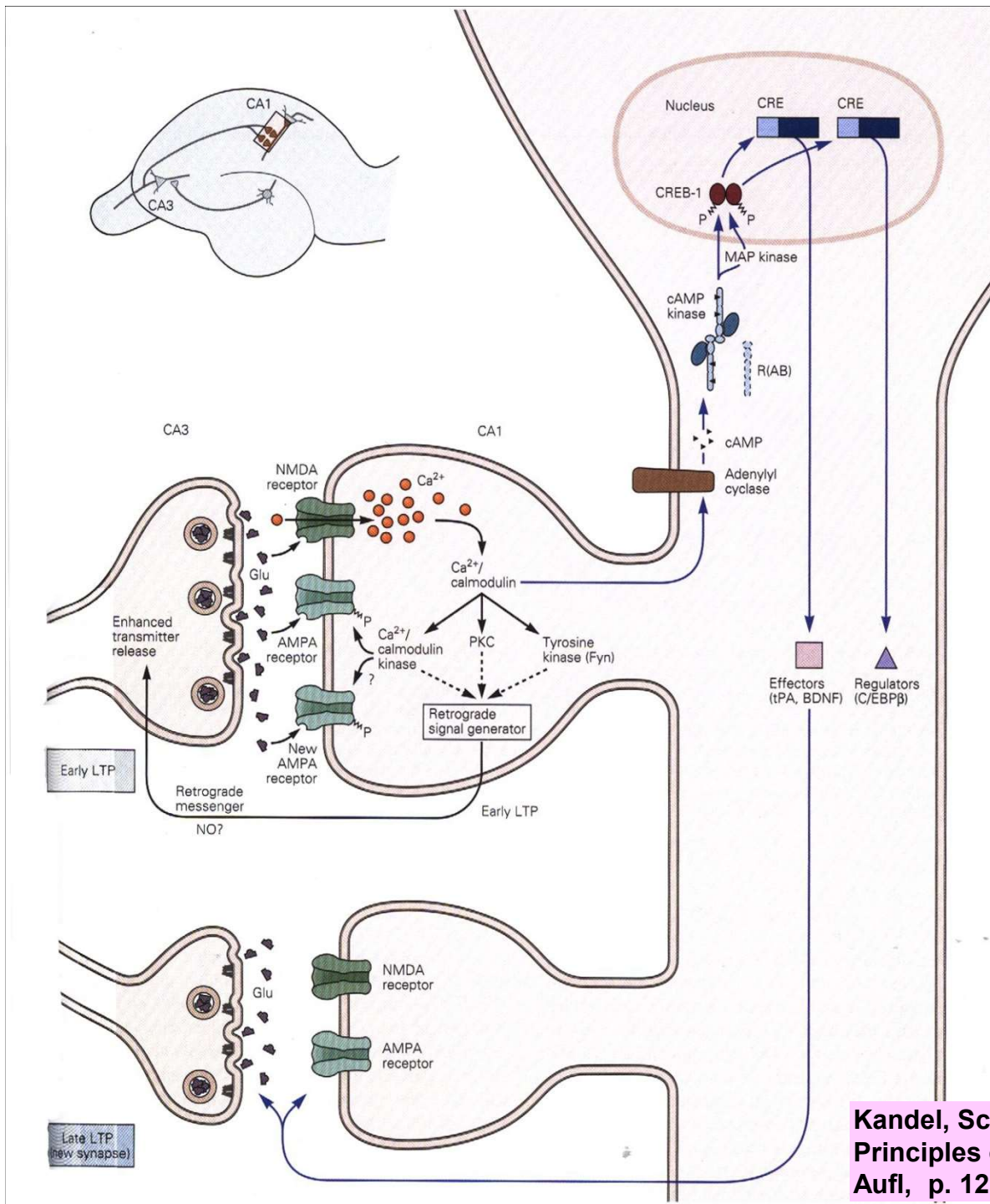
LTP-Mechanismen:

Frühe Reaktion:

- Einbau zusätzlicher AMPA Rezeptoren
- evtl. retrograde Signale

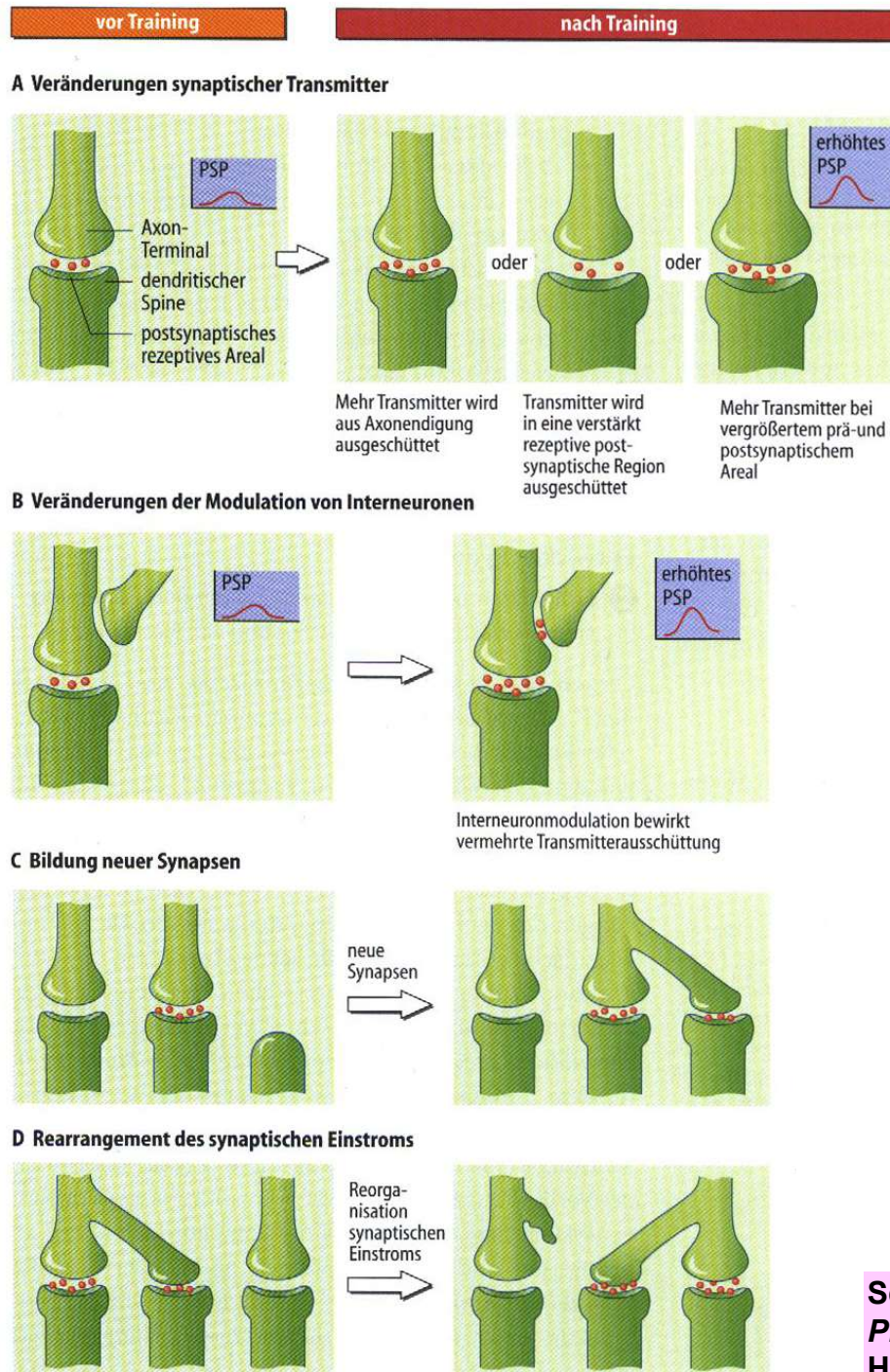
Späte Reaktion:

- Bei starker Erregung (Ca^{2+} -Konzentration) erfolgt Genaktivierung über cAMP und CREB.
- Neurotrophe Faktoren stimulieren Synapsenwachstum
- Längerfristige Lerneffekte sind abhängig von Proteinsynthese



Kandel, Scharf, Jesell, (2000)
Principles of Neural Sciences, 3.
Aufl, p. 1265

2021/22



Zusammenfassung: Synaptische Plastizität

A. Vergrößerung der synaptischen Membran und vermehrte Transmitterausschüttung

B. Präsynaptische Modulation

C. Bildung neuer Synapsen und dendritischer Spines

D. Verdrängung wenig benutzter Spines durch aktivere Nachbarn

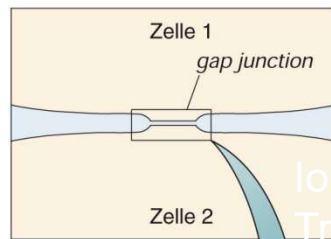
Schmidt RF, Lang F, Thews G (2005),
Physiologie des Menschen. 29. Auflage,
Heidelberg: Springer p. 230

2021/22

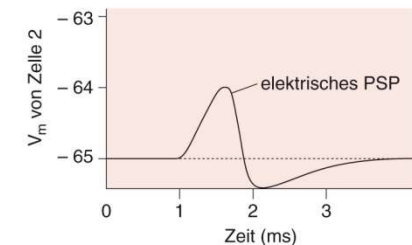
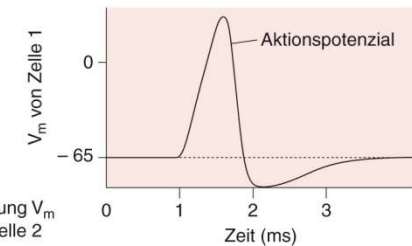
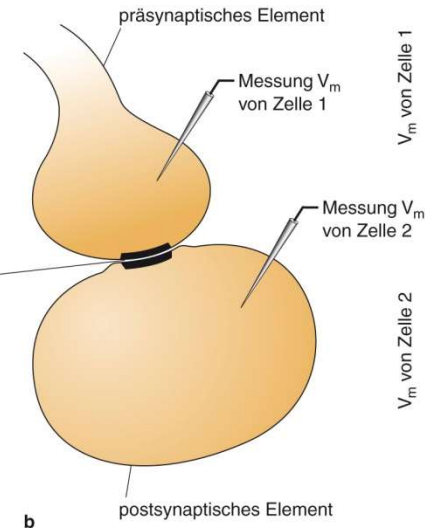
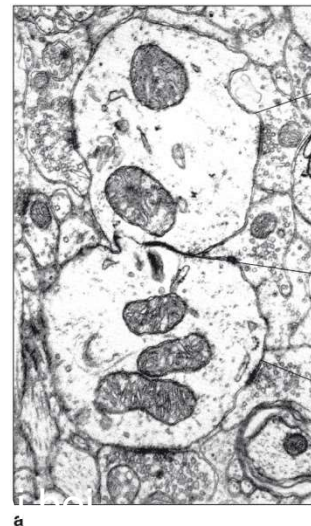
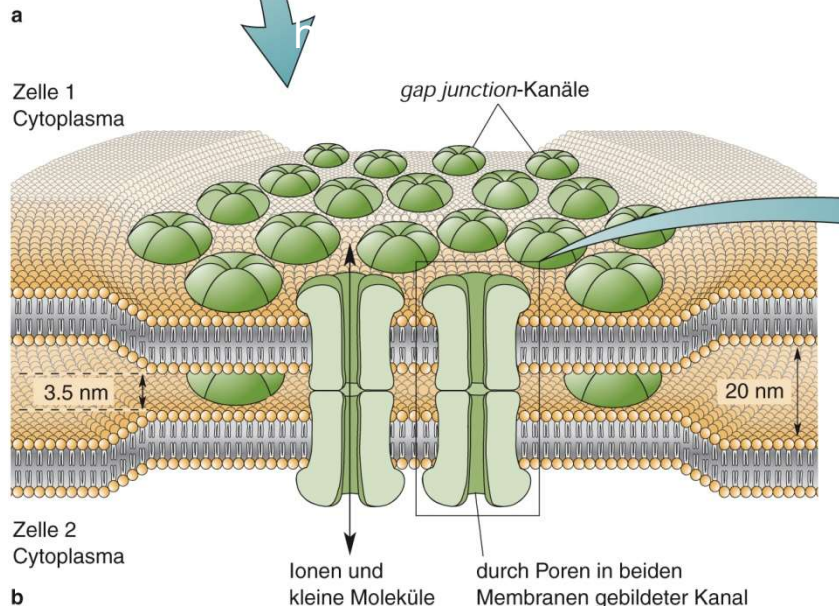
Elektrische Synapse

Beispiele für gap junctions

- dendrodendrische Synapsen im Neocortex und zwischen Motorneuronen elektrischer Fische.
- Horizontalzellen der Retina



Bear p 116



Bear p 117

Elektrische Synapsen sind offene Verbindungen zwischen zwei Zellen, die Ionen und kleine Moleküle durchlassen.

Morphologisch sind sie als *gap junctions* bekannt, weil im Bereich der durchgehenden Kanäle die Membranen besonders eng aneinander angenähert sind.

Elektrische Synapsen wirken schnell, relativ schwach, und in beide Richtungen.

Zusammenfassung

- Neurone können über **elektrische** oder **chemische Synapsen** miteinander kommunizieren.
- Chemische Synapsen bestehen aus einer **präsynaptischen Endigung** mit synaptischen Vesikeln, aktiven Membranzonen, an denen die Vesikel exocytotiert werden, und der **postsynaptischen Membran**.
- **Transmitter** sind meist niedermolekulare Substanzen wie Aminosäuren (Glycin, Glutamat), Aminen (Acetylcholin, Serotonin, Catecholamine), aber auch Peptide.
- Die Synapsenwirkung entsteht im Zusammenspiel mit den **Rezeptoren** der postsynaptischen Membran, wobei es für einen Transmitter meist verschiedene Rezeptoren gibt.
- **Ionotrope Rezeptoren** sind Ionenkanäle die je nach Spezifität erregende oder hemmende postsynaptische Potentiale erzeugen.
- **Metabotrope Rezeptoren** setzen zelluläre Signalkaskaden in Gang, die die Wirkung anderer Proteine modulieren oder bis zur Genexpression führen.
- Der **NMDA-Rezeptor** (für Glutamat) wird bei gleichzeitiger Erregung von prä- und postsynaptischer Zelle durchlässig für Ca^{2+} . Hierdurch wird der Einbau weitere **AMPA-Rezeptoren** in die Membran ausgelöst.
- Der NMDA-Rezeptor ist ein möglicher Mechanismus der **longterm-potentialion**, eines zentralen Prozesses der synaptischen Plastizität.

lesen Sie zu diesem Kapitel...



MF Bear, BW Connors, MA Paradiso.
*Neurowissenschaften. Ein grundlegendes Lehrbuch für
Biologie, Medizin und Psychologie.*
Spektrum Verlag, 3. Auflage 2009

Kapitel 5: Die synaptische Übertragung

Kapitel 6: Unterkapitel über die Biochemie der
Neurotransmitter und Ligandengesteuerte Kanäle

Kapitel 23: Unterkapitel über grundlegende
Mechanismen der corticalen Plastizität (Seite 811-816)

German – English Dictionary

Motorische Endplatte

Noradrenalin

Synaptischer Spalt

neuromuscular junction

norepinephrin

synaptic cleft