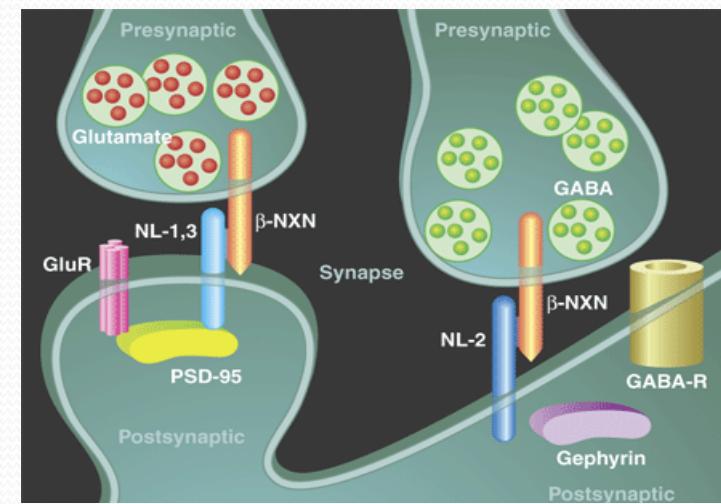
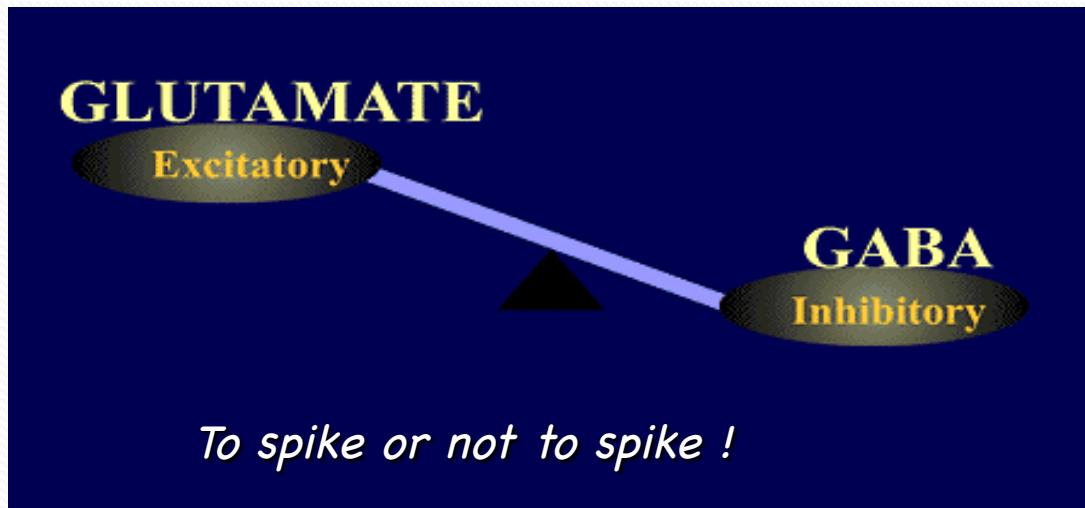
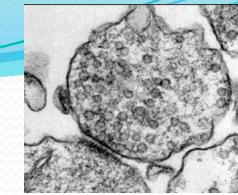


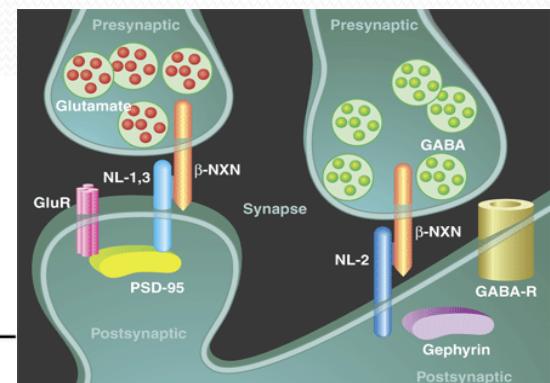
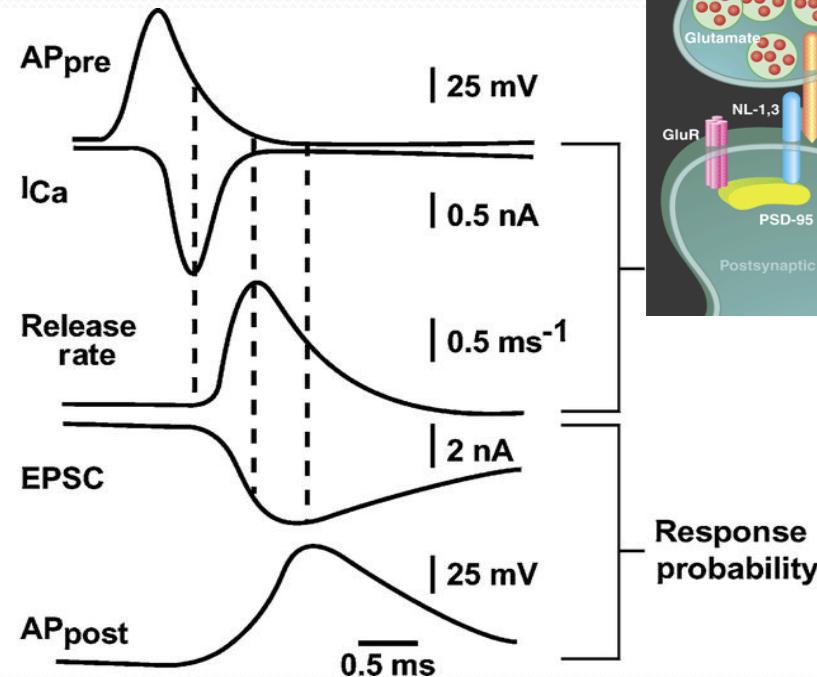
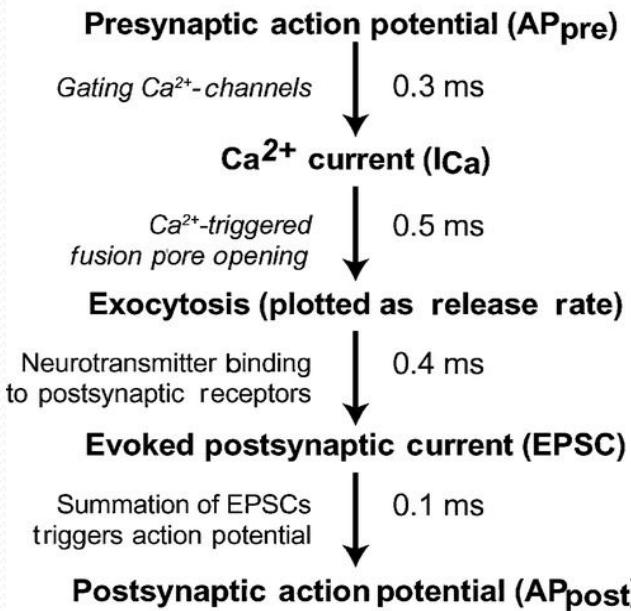
Synaptische Kommunikation



Roepel 23.11.12 Physiologie-Vorlesung WS12/13-2

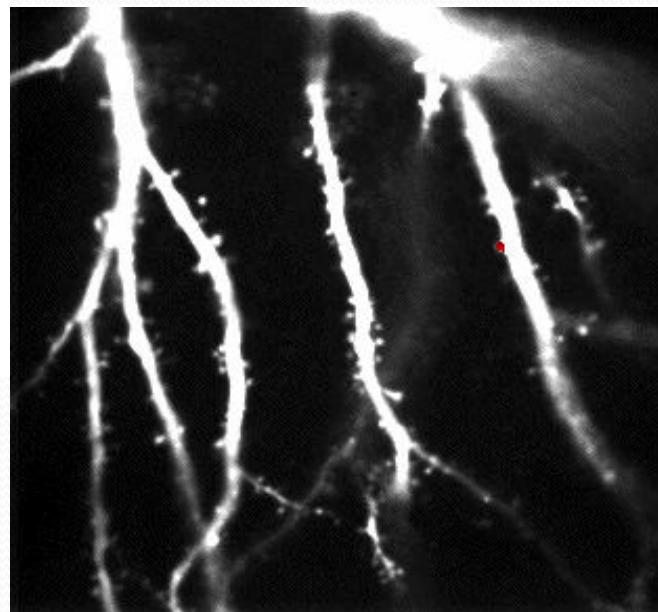
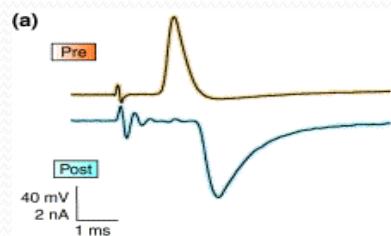
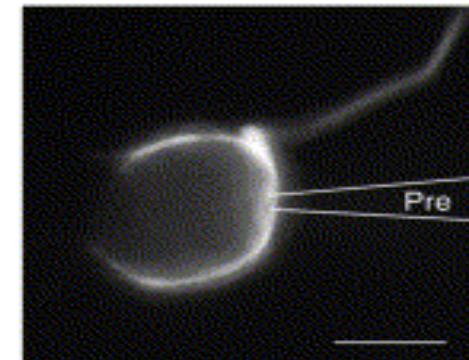


Wiederholung: chemische Synapsen

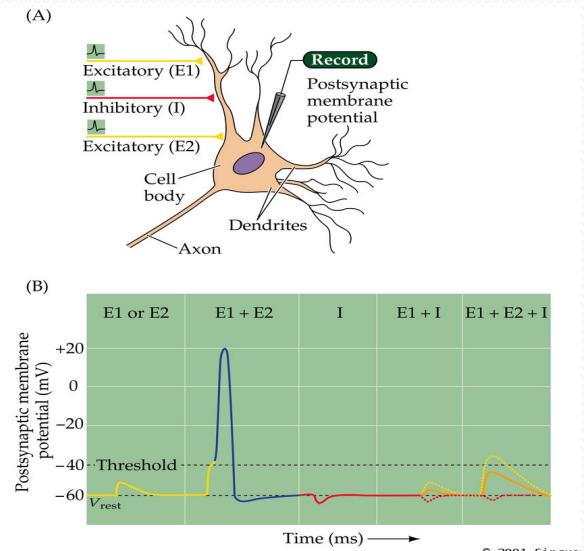


Kopplung von Aktionspotential an calcium-gesteuerte Exozytose (prä) und Neurotransmitterfreisetzung an postsynaptische Potentiale (post)
Eine Vielzahl von Modulatoren stellt die „release probability“ ein.

Chemische Synapsen – schnelle (ms) „point-to-point“ Kommunikation für Einzelzell Relay/Integration (CONTENT)



integrate & fire Neuronenmodell



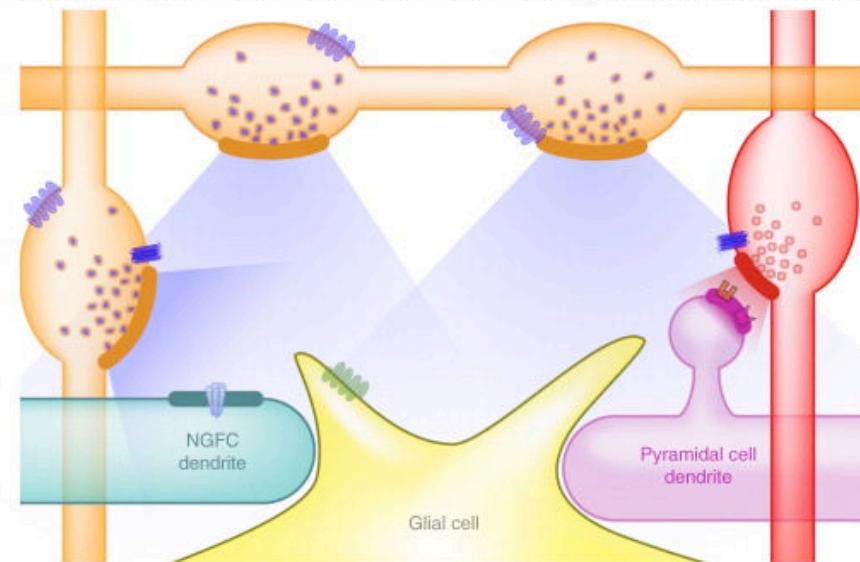
Synapsen besitzen eine bis mehrere tausend aktive Zonen zur Freisetzung von Neurotransmittern - abhängig davon, ob sie im Netzwerk sichere Weiterleitung (relay = Staffel, synfire chains) oder integrative Aufgaben besitzen (= erst die Konvergenz vieler synaptischer Eingänge wird überschwellig). Diese Kommunikationsform von Synapsen ist dem von **elektronischen Schaltkreisen** am ähnlichsten.

Chemische Synapsen – langsame (>0.1 s) „volume“ Transmission für Populationskontrolle (CONTEXT)

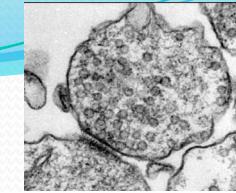
Steuerung durch
Re-Uptake Mechanismen
(Neurotransmitter-Transporter) &
metabotrope
Neurotransmitterrezeptoren
(Dopamin, Noradrenalin,
Serotonin)

CONTEXT

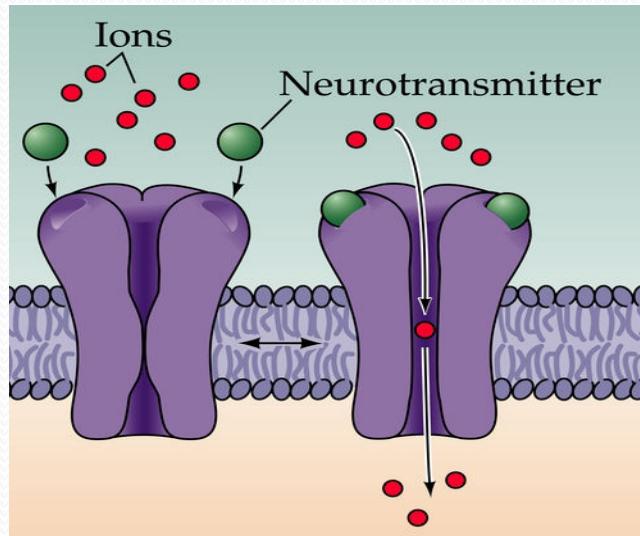
- Belohnungs-Bestrafungserwartung
 - Risiko (explore-exploit)
 - Sicherheit – Unsicherheit
 - Geduldig - Ungeduldig



Therapeutisch relevante pharmakologische Beeinflussung von langsamer synaptischer Transmission
(z.B. Wiederaufnahme Hemmer von Serotonin = Fluoxetin (Prozac))



Polarität postsynaptischer Potentiale



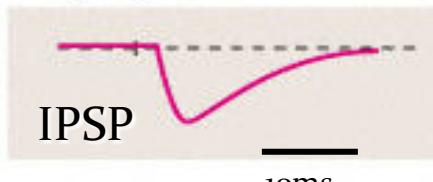
A) erregende Synapse

Ableitung



B) inhibitorische Synapse

Ableitung



Postsynapse: Neurotransmitterbindung öffnet ionotrope Rezeptoren und erzeugt erregende oder hemmende postsynaptische Potentiale. Die Polarität des PSPs wird durch die Permeabilität der ionotropen Neurotransmitterrezeptoren bestimmt (*....und die entsprechenden Ionengradienten.....*).

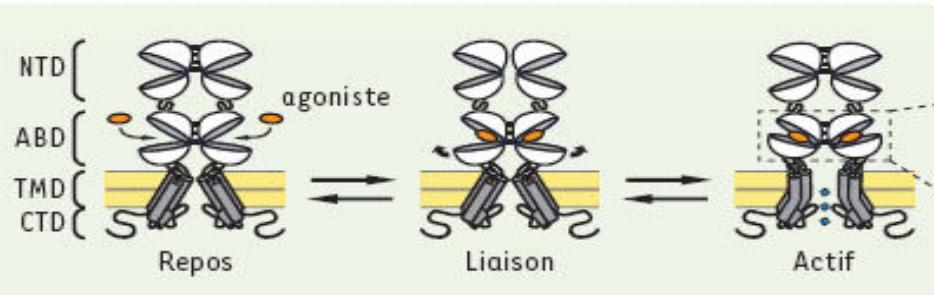
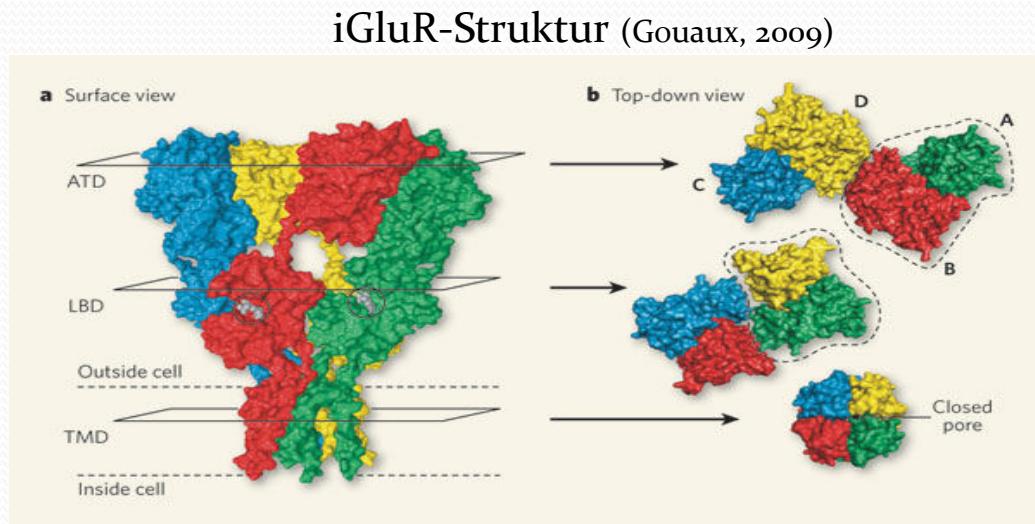
ionotrope Glutamat-Rezeptoren (iGluR)

iGluRs bestehen aus 4 Untereinheiten (Tetramer).

Eine Untereinheit besitzt 3 Transmembrandomänen und eine Porenschleife. Extrazellulär liegt die Ligandenbindungsdomäne. Man unterscheidet zwei Hauptfamilien von iGluRs:

AMPA-Rezeptoren und NMDA-Rezeptoren

AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionat)
NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)



Ligandenbindung erzeugt Zuklappen der Ligandenbindungstasche und öffnet durch Zugkräfte die Pore eines unspezifischen Kationenkanals

ionotrope Glutamat-Rezeptoren (iGluR)

iGluRs bestehen aus 4 Untereinheiten (Tetramer). Eine Untereinheit besitzt 3 Transmembrandomänen und eine Porenschleife. Extrazellulär liegt die Ligandenbindungsdomäne. Man unterscheidet zwei Hauptfamilien von iGluRs:

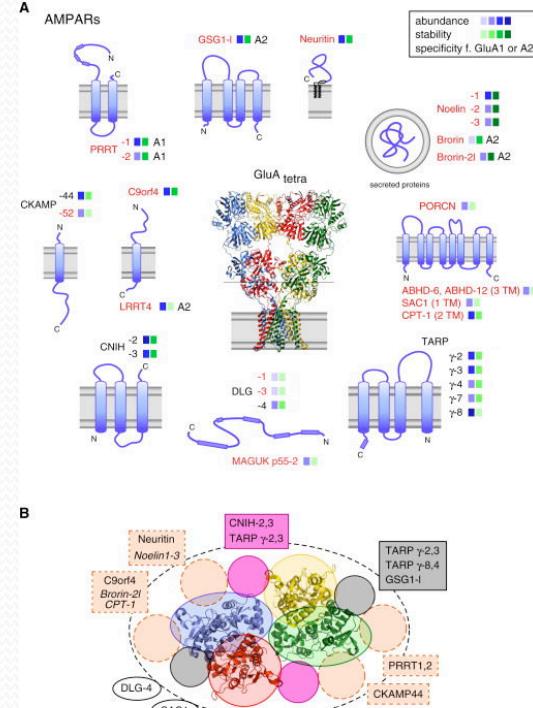
AMPA-Rezeptoren und NMDA-Rezeptoren

AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionat)
NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)

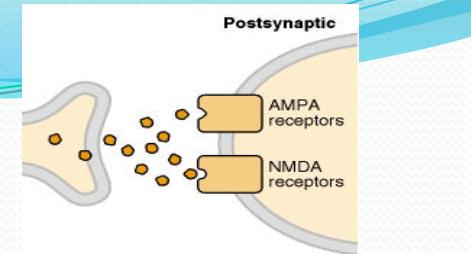


Ligandenbindung erzeugt Zuklappen der Ligandenbindungstasche und öffnet durch Zugkräfte die Pore eines unspezifischen Kationenkanals

AMPA-R Komplex (Schwenk et al., 2012)



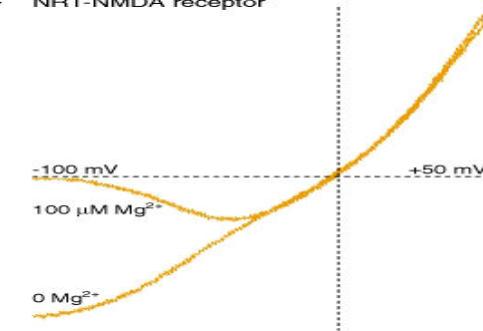
Zwei Typen von iGLuRs – AMPA- und NMDA-Rezeptoren



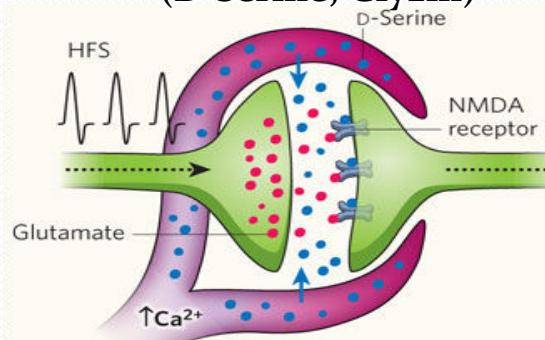
NMDA-R schalten langsamer



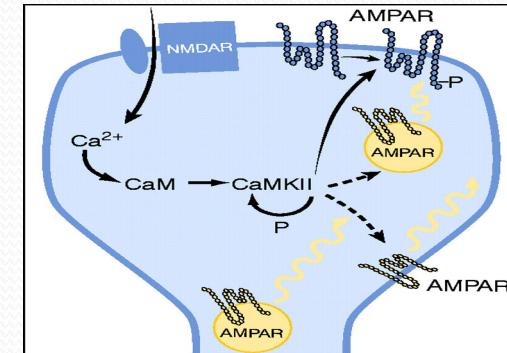
NMDA-R sind spannungsabhängig (Mg^{2+} -Block)



NMDA-R benötigen einen Co-Liganden
(D-Serine, Glyzin)

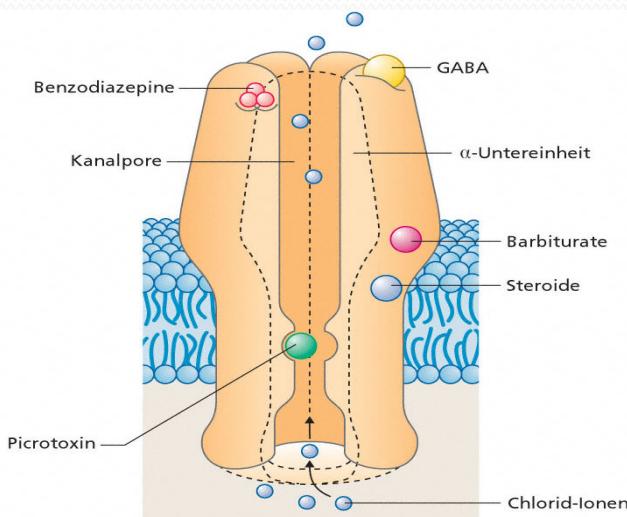


NMDA-R sind calcium-permeabel



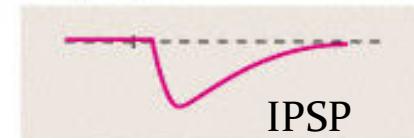
Inhibitorische ionotrope Neurotransmitterrezeptoren sind Anionenkanäle

GABA_A-Rezeptor

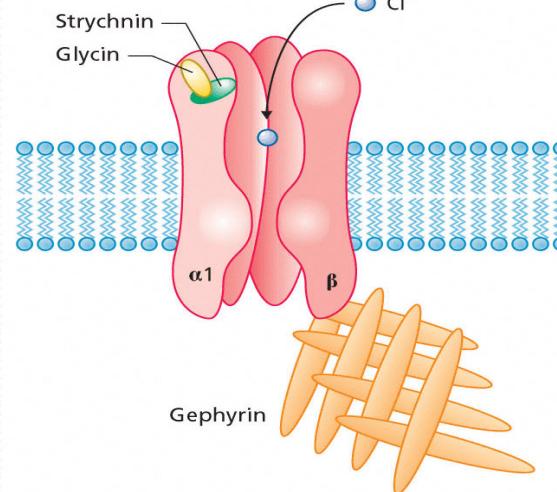


B) inhibitorische Synapse

Ableitung

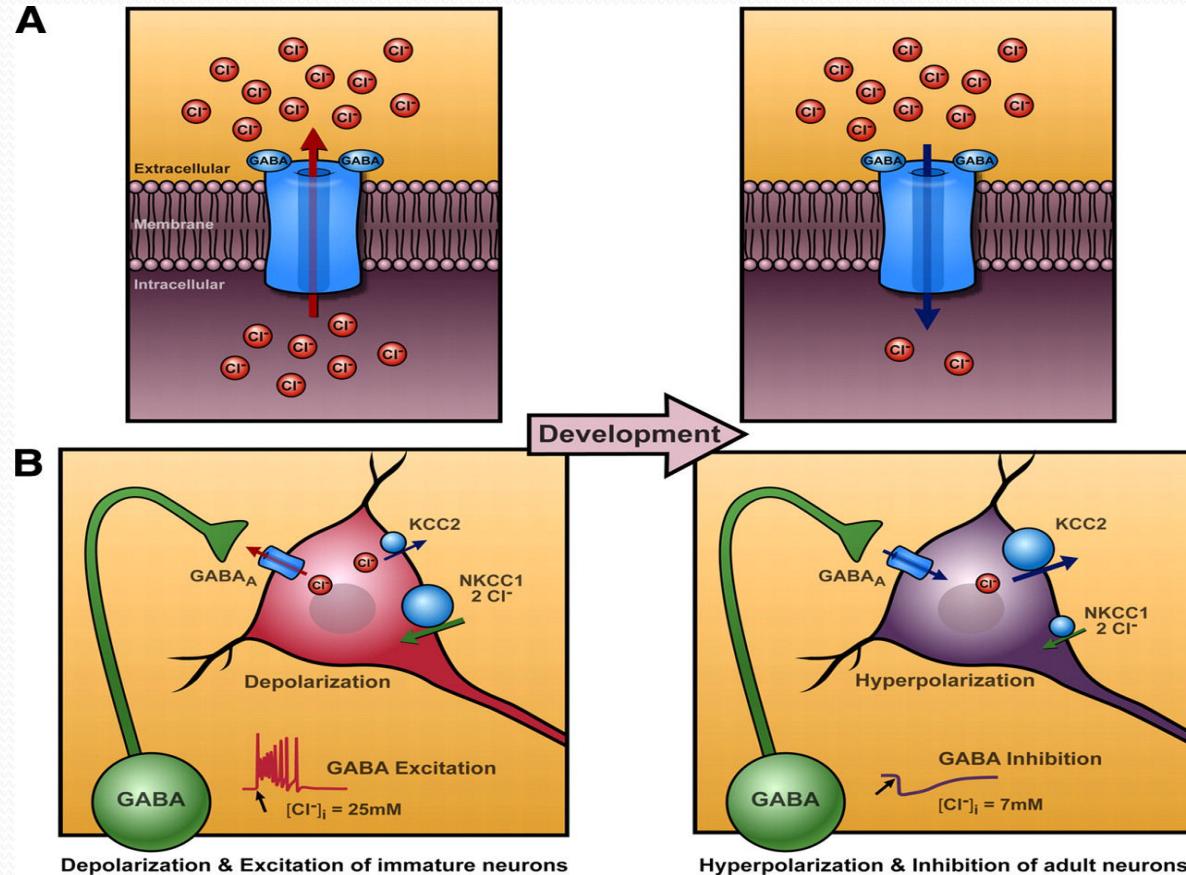


Glyzin-Rezeptor



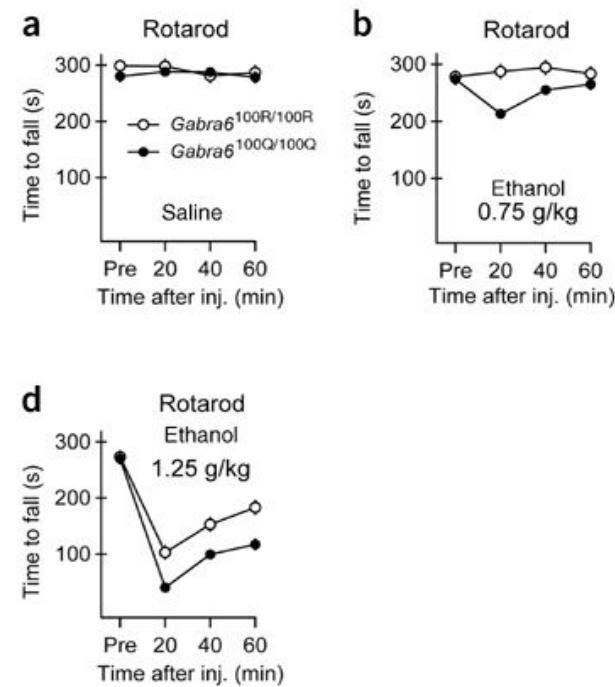
GABA_A-Rezeptoren und Glycinrezeptoren sind pentamere Komplexe
und Anionenkanäle (Cl^- , HCO_3^-)

GABA ist ein erregender Neurotransmitter im unreifen Gehirn



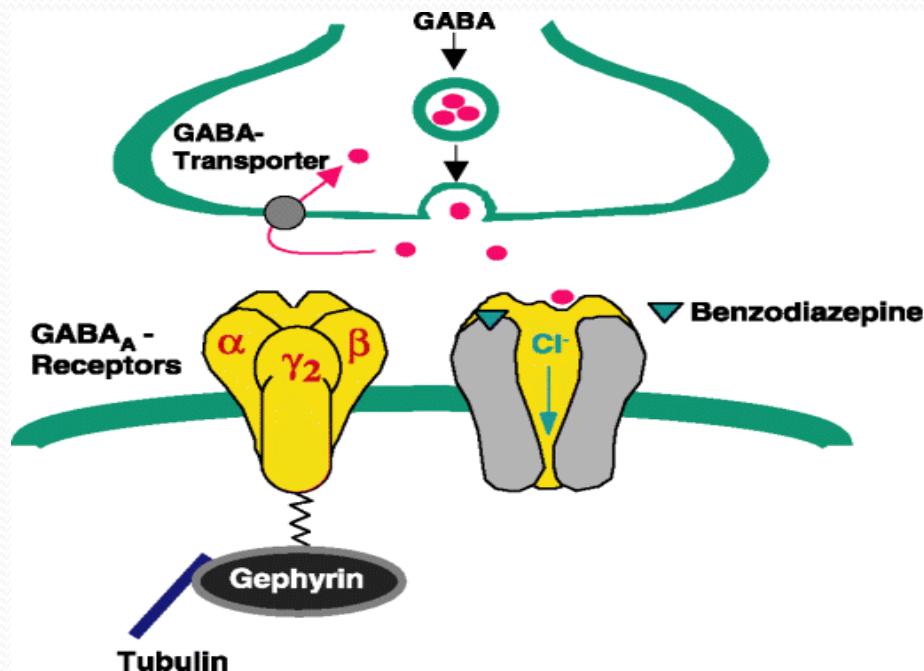
Zentrale Rolle von Chlorid-Transportern: NKCC₁ vs KCC₂

Genetische Variationen der GABA-A $\alpha 6$ -Untereinheit verändern die motorische Alkoholempfindlichkeit

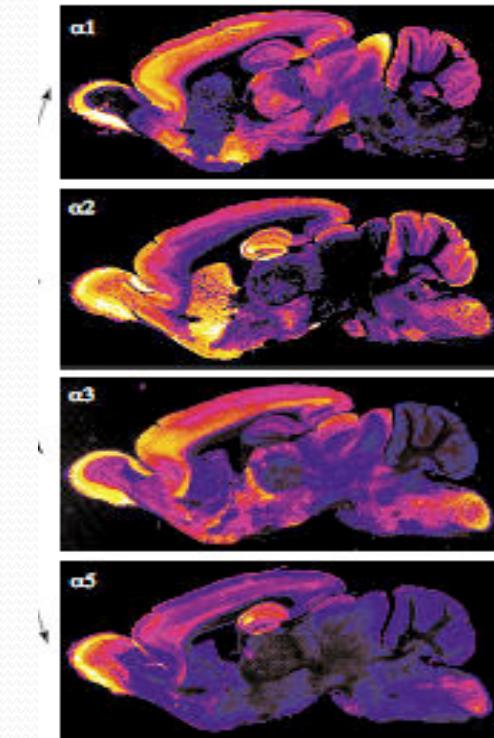


Die GABA-A Rezeptor $\alpha 6\beta 3\delta$ ist eine Zielstruktur für die ataktische Wirkung von Alkohol
(präferentielle Expression in Teilen des motorischen Systems - Kleinhirn)

Neurotransmitter-Rezeptoren sind oligomere Proteinkomplexe



Subunit repertoire	
α	1-6
β	1-3
γ	1-3
δ	1
ε	1
θ	1
ρ	1-3

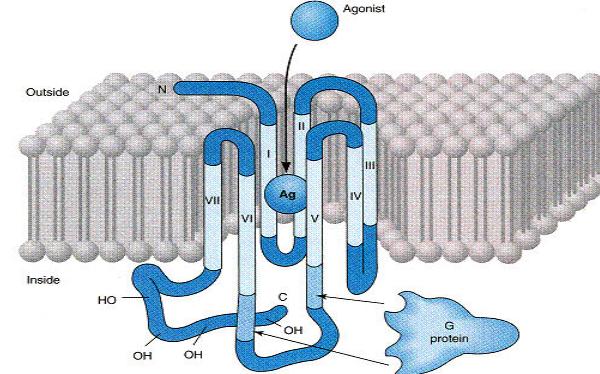
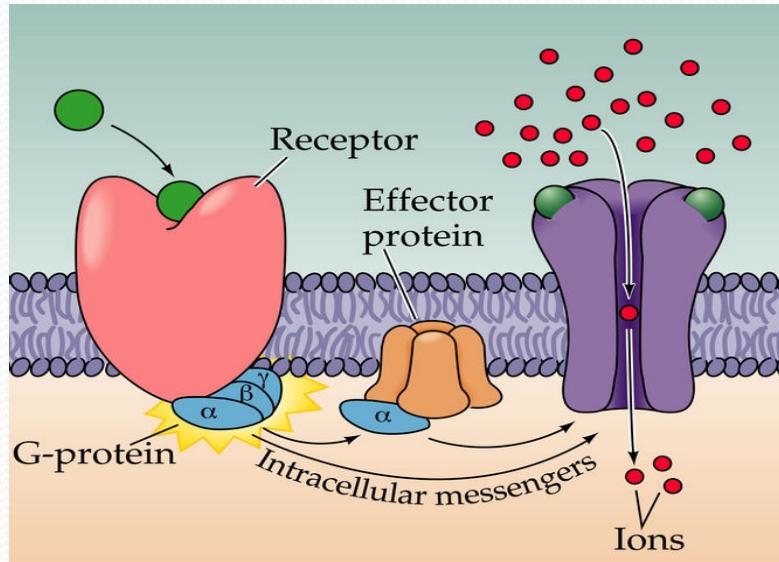
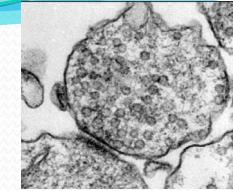


TRENDS in Pharmacological Sciences

z.B. GABA-A Rezeptoren sind Oligo-Pentamere Proteinkomplexe

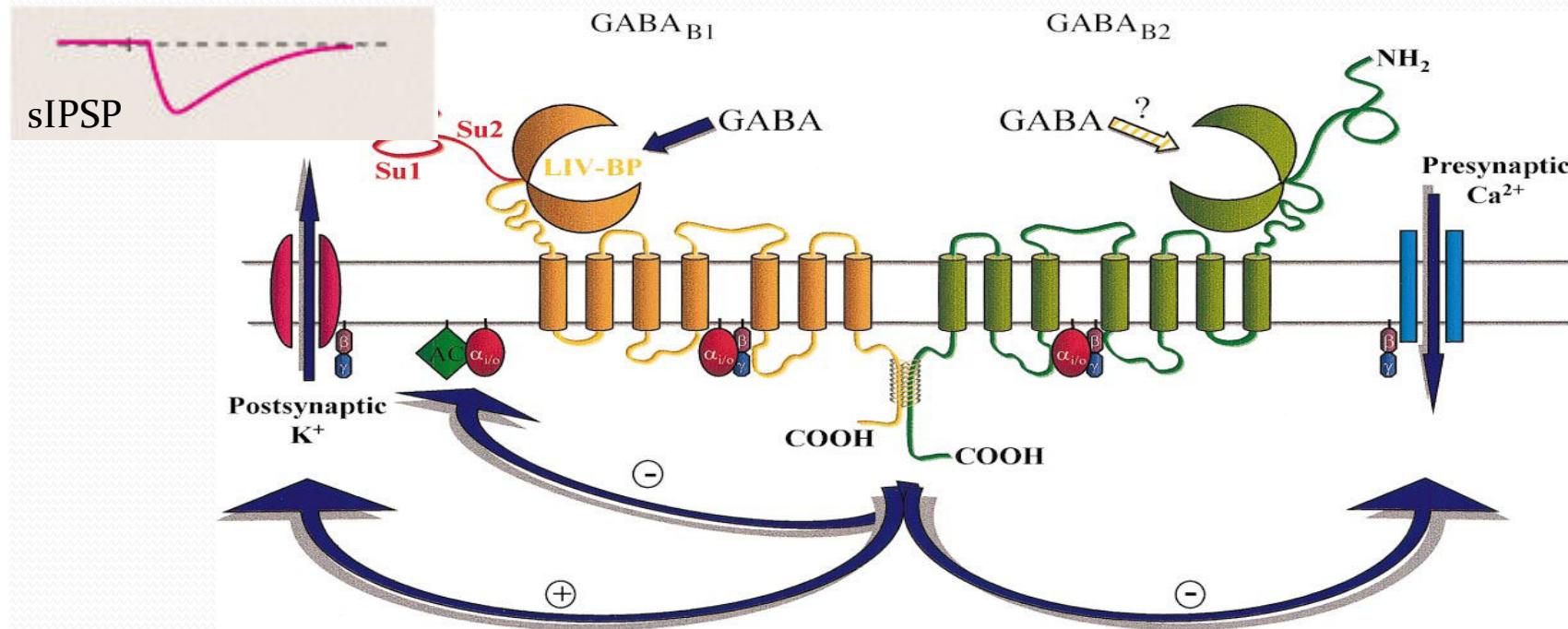
Hohe Diversität durch verschiedene Untereinheiten-Kombinationen in verschiedenen Neuronen im Gehirn.
Doppelte Spezifität: Zusammensetzung und Neuronentyp. - Ziel: spezifische pharmakologische Beeinflussung.

Neurotransmitterrezeptoren metabotrop



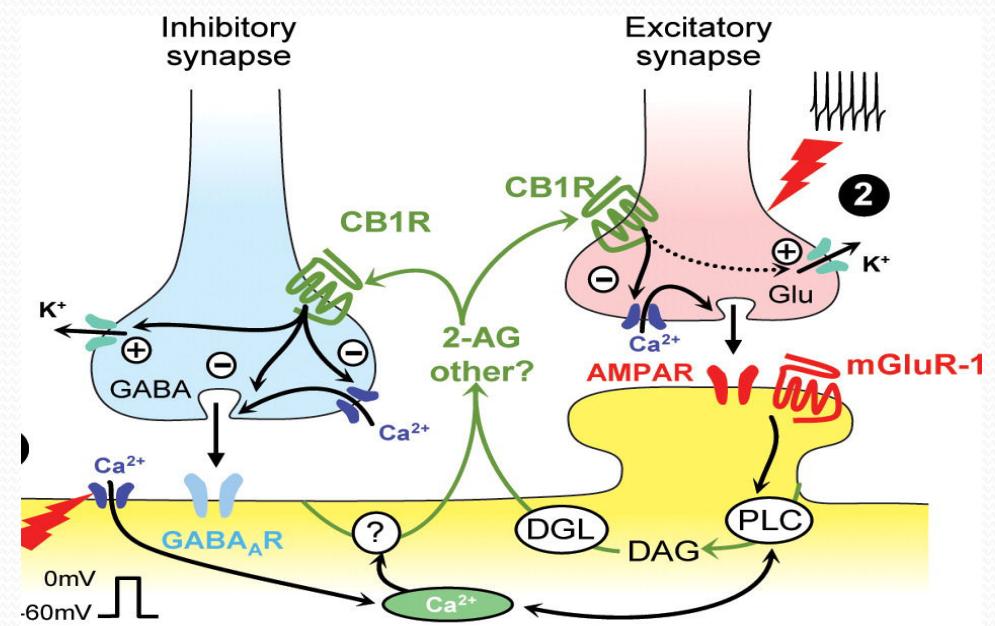
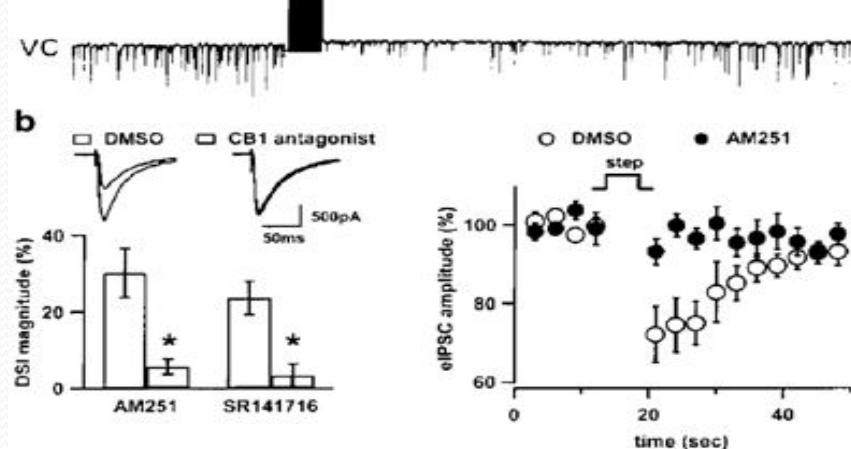
Postsynapse: Neurotransmitterbindung aktiviert G-protein gekoppelte metabotrope Rezeptoren und Signalwege, die dann in Folge Ionenkanäle steuern (an- oder abschalten)

Aufbau von inhibitorischen metabotropen Neurotransmitterrezeptoren



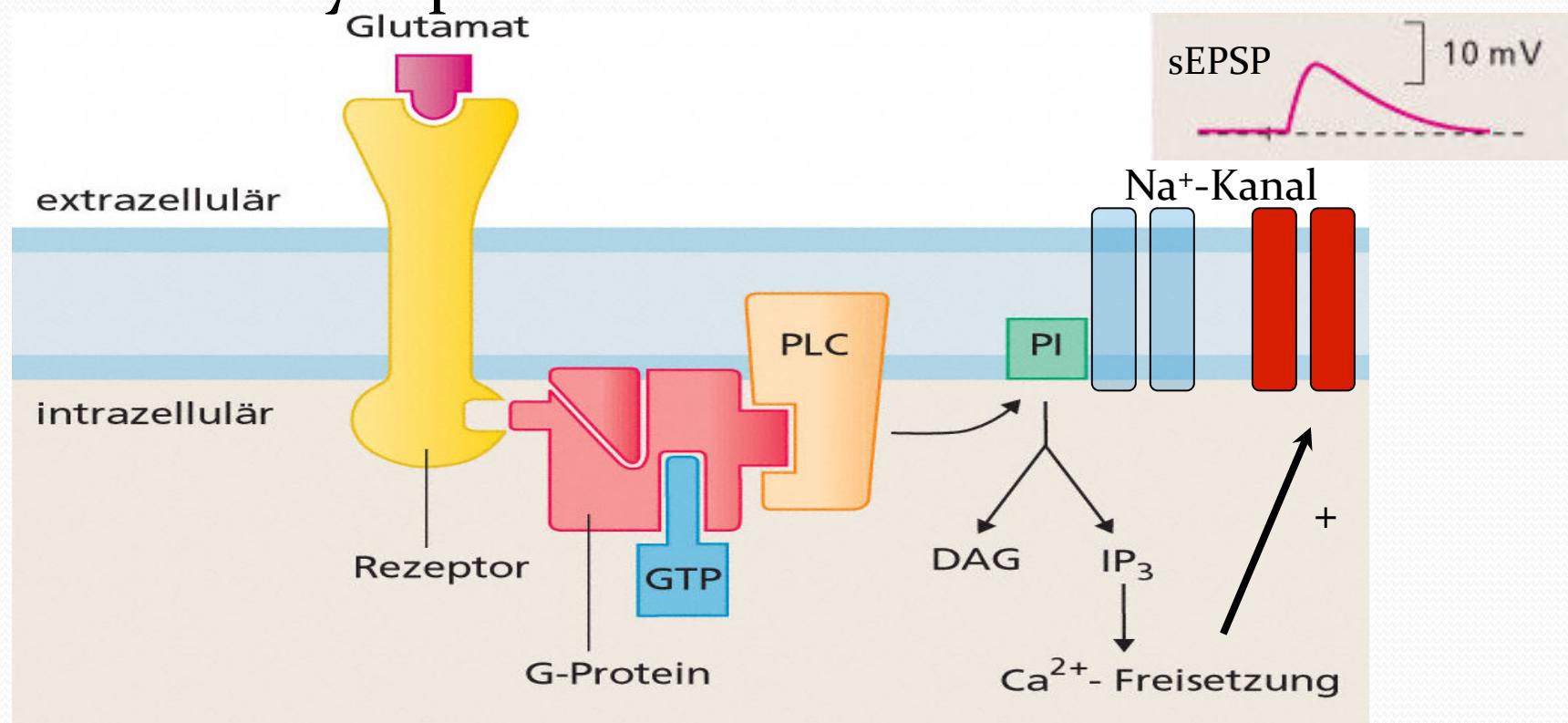
GABA_B-Rezeptoren erzeugen langsame inhibitorische postsynaptische Potentiale durch Aktivierung von Kaliumkanälen und reduzieren die Aktivität von ionotropen exzitatorischen Rezeptoren

Interaktion von exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Potentialen durch Endocannabinoide (retrograde Transmitter)

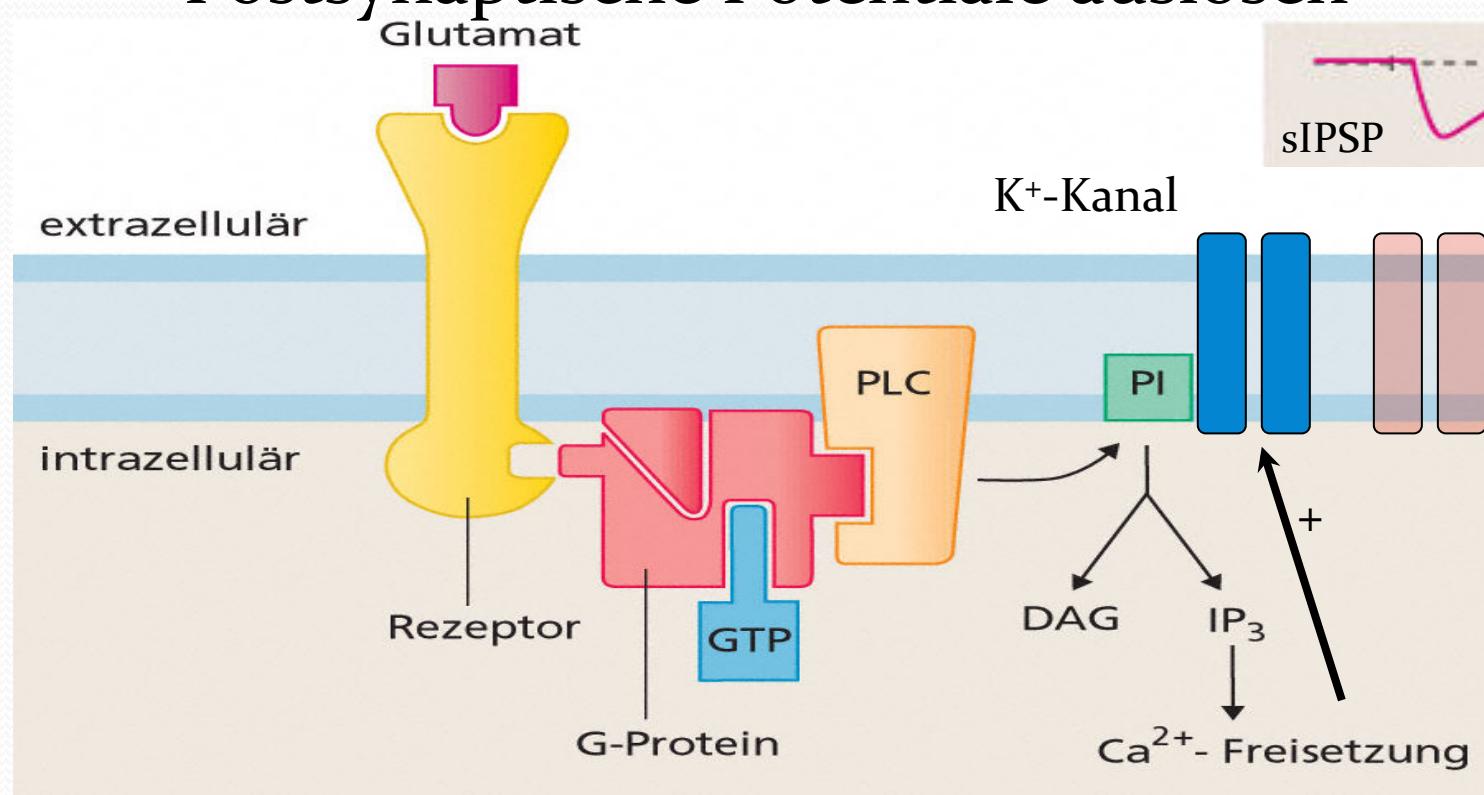


DSI = Depolarisation-induced Suppression of Inhibition: postsynaptische Erregung bewirkt die Synthese von Endocannabinoiden (Anandamide, 2-Arachidonoylglycerol) deren retrograde Diffusion und Wirkung auf präsynaptische Cannabinoid-Rezeptoren (CB₁) vor allem auf GABAergen Synapsen. CB₁Stimulation vermindert die GABA-Freisetzung.

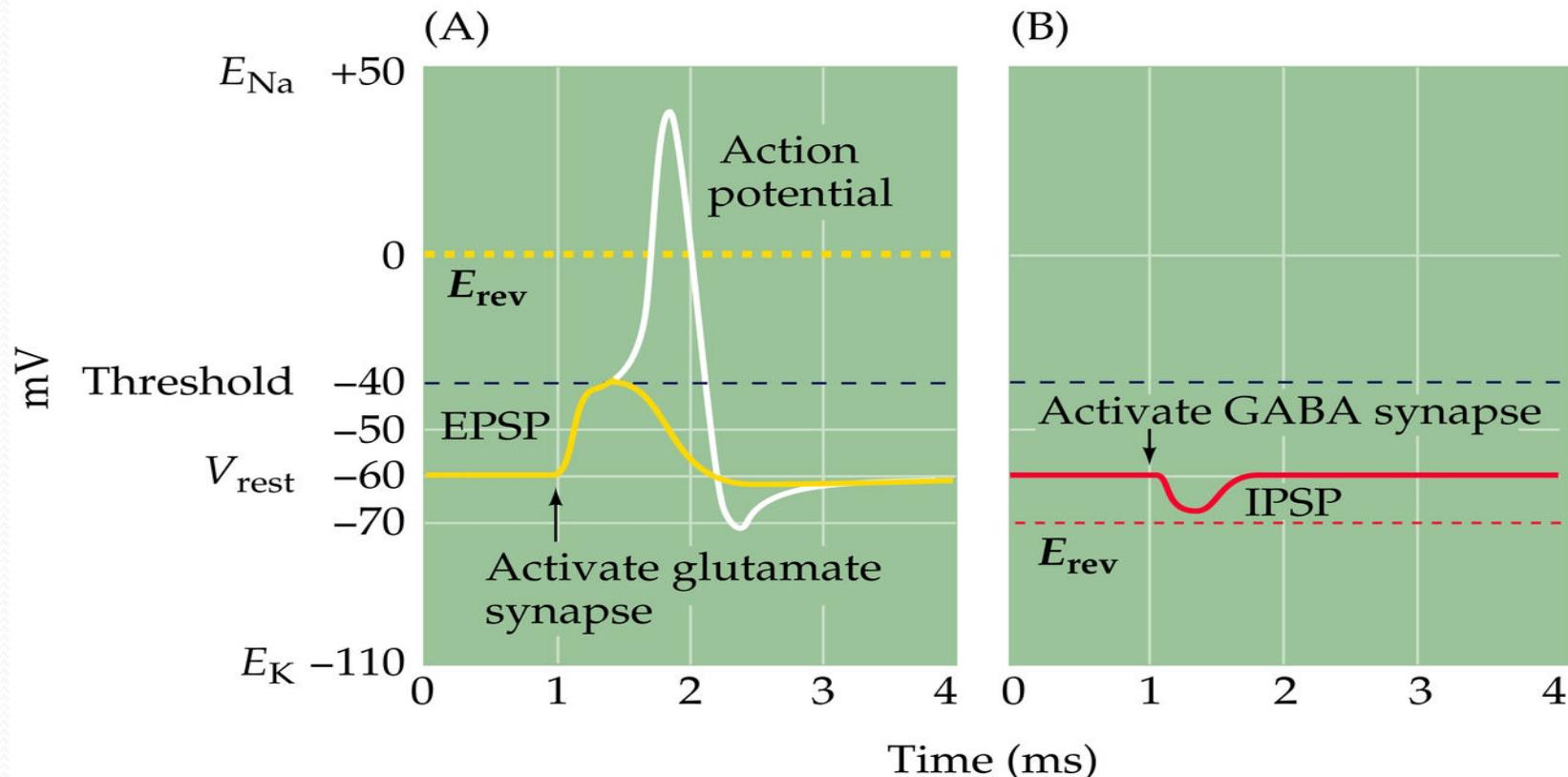
Metabotrope Glutamatrezeptoren können exzitatorische oder inhibitorische langsame Postsynaptische Potentiale auslösen



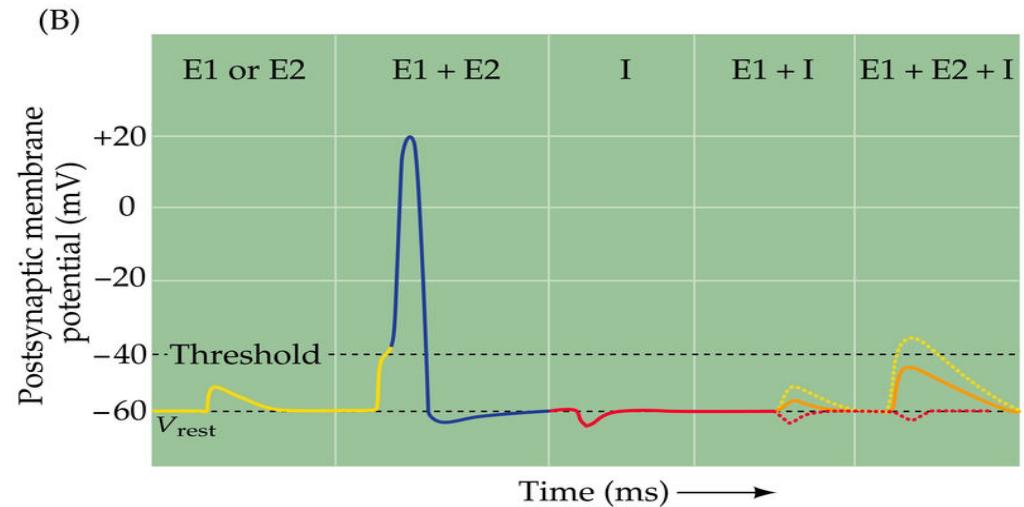
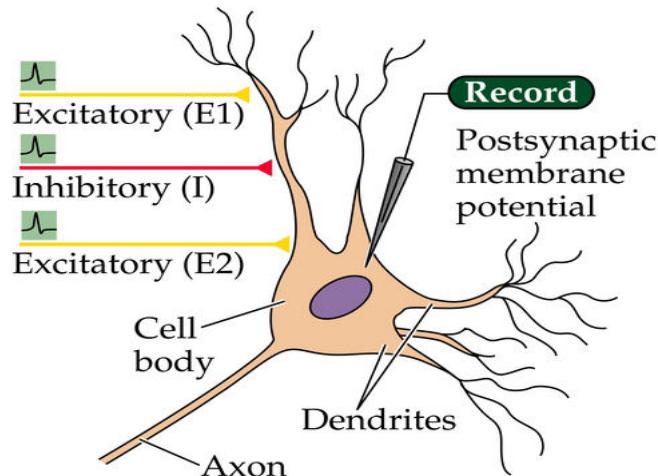
Metabotrope Glutamatrezeptoren können exzitatorische oder inhibitorische langsame Postsynaptische Potentiale auslösen



EPSP und IPSPs an der Schwelle zum AP - 1



Zeitliche und räumliche Summation von postsynaptischen Potentialen



© 2001 Sinauer

integrate & fire: einfache Integrationsregeln (einzelne PSP sind unabhängig)

$EPSP_1 \& EPSP_2 = \text{Addition}$

$EPSP_2 \& IPSP_1 = \text{Subtraktion}$

$EPSP_1 + EPSP_2 + \dots EPSP_n =$
Überschreiten der Schwelle