



## ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Michael Frotscher, Institut für Anatomie und Zellbiologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Albertstr. 17, 79104 Freiburg

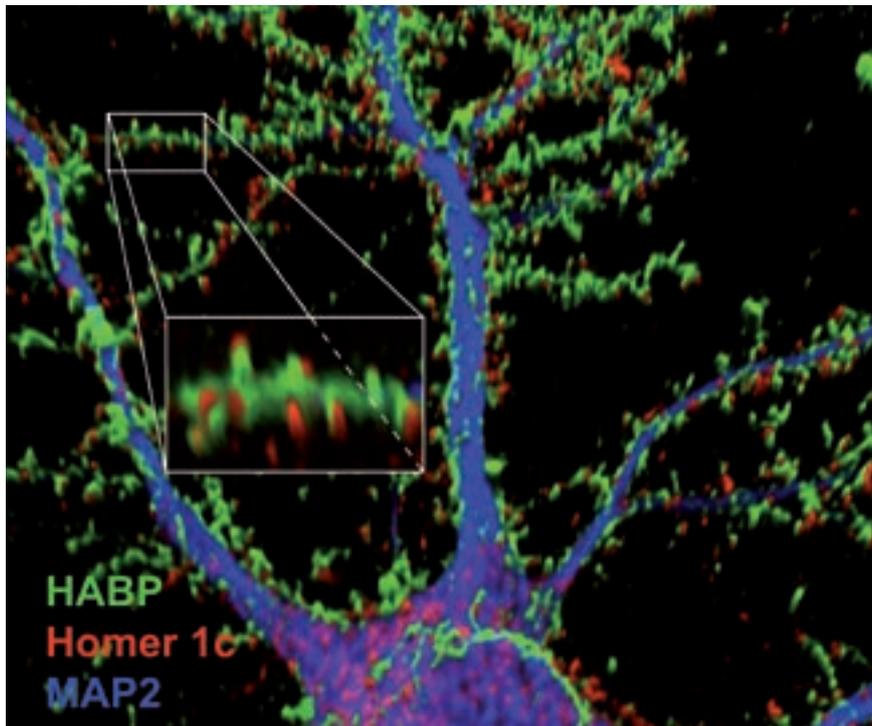
# Brain extracellular matrix affects AMPA receptor lateral mobility and short-term synaptic plasticity

Renato Frischknecht, Martin Heine, David Perrais, Constanze I. Seidenbecher, Daniel Choquet und Eckart D. Gundelfinger

Erschienen in *Nature Neuroscience* 12 (2009): 897-904.

Es ist Lehrbuchwissen, dass neuronale Kommunikation vor allem über Synapsen erfolgt. Es gibt Grund zu der Annahme, dass die Fähigkeit der Nervenzellen, Struktur und Funktion von Synapsen zu verändern, Grundlage von plastischen Prozessen wie

Lernen und Gedächtnis im Nervensystem ist. Kommunikation zwischen Nervenzellen bezieht dabei natürlich vorrangig die Interaktion zwischen den verbundenen Neuronen ein; wir sprechen daher von präsynaptischen und postsynaptischen Elementen und mei-



**Abb. 1:** Synapsen werden von einer extrazellulären Matrix (ECM) umgeben, die teilweise von Gliazellen produziert wird. Hippocampale Neuronen wurden nach drei Wochen in Primärkultur mit Antikörpern gegen das dendritische Zytoskelettprotein MAP2, das Synapsenprotein Homer 1c und mit fluoreszenzmarkiertem HABP (hyaluronic acid binding protein), einem Marker für die durch das langkettige Zuckerderivat Hyaluronsäure organisierte ECM, gefärbt und mit dem Konfokalmikroskop aufgenommen. Die Bilder wurden 3D-rekonstruiert. Viele feine Dendriten werden fast vollständig von ECM umgeben und Synapsen sind in ECM eingepackt (siehe vergrößerte Region).

nen damit in der Regel das präsynaptische Axonterminal, das aus Vesikeln den Neurotransmitter in den Synapsenspalt freisetzt, und als postsynaptisches Element den Dendriten, häufig einen Dendritendorn (spine), in dessen postsynaptischer Membran die Transmitterrezeptoren eingelagert sind. Die Menge des Transmitters und die Verfügbarkeit der Transmitterrezeptoren werden damit zu essenziellen Elementen in der neuronalen Kommunikation. Die Mengen freigesetzter Transmittermoleküle einerseits und der zur Verfügung stehenden Transmitterrezeptoren andererseits sind es auch, die die Effizienz des synaptischen Übertragungsprozesses und synaptische Plastizität, eine Verstärkung oder Abschwächung der Übertragung, beeinflussen können.

Dieses klassische Bild einer Synapse musste in der letzten Zeit mehrfach erweitert werden. Vielleicht begann es damit, dass man einen dritten Partner, die feinen Gliafortsätze, die die Synapsen umgeben, zur Kenntnis nahm. Heute wissen wir, dass diese feinen Gliafortsätze nicht nur im Sinne einer Homöostase wirken und den Transmitter abpuffern, sondern sich darüber hinaus aktiv an der synaptischen Übertragung beteiligen können.

Nun sind die feinen Ausläufer von Gliafortsätzen aber nicht die einzigen Umgebungsfaktoren synaptischer Kontakte. In ihrer Bedeutung bislang unterschätzt ist die extrazelluläre Matrix, die Nervenzellen und damit auch Synapsen umgibt (Abbildung 1). Es stellt sich die Frage, in welcher Weise die extrazelluläre Matrix zur synaptischen Übertragung und zur synaptischen Plastizität beitragen könnte.

Mit diesem Problem haben sich die Autoren der vorliegenden Arbeit in *Nature Neuroscience* auseinandergesetzt. Kurz zusammengefasst können sie zeigen, dass die laterale Diffusion von Glutamat-Rezeptoren vom AMPA-Typ in der postsynaptischen Membran durch die extrazelluläre Matrix wesentlich beeinflusst wird. Die Diffusibilität der Rezeptoren jedoch erhöht deren Verfügbarkeit, die – wie eingangs erwähnt – eine Grundvoraussetzung für die synaptische Übertragung und Plastizität darstellt. Wird ein wesentlicher Bestandteil der extrazellulären Matrix, die Hyaluronsäure, durch Hyaluronidase verdaut, erhöht sich die laterale Diffusion der AMPA-Rezeptoren und die synaptische Übertragung, die in den vorliegenden Experimenten in Form der paired-pulse depression erfasst wurde, wird verstärkt (Abbildung 2).

Zunächst haben die Autoren GluR1 enthaltende Glutamat-Rezeptoren mithilfe von Quantumdots, die an GluR1-Antikörper

gekoppelt waren, markiert. Sie haben dann die laterale Diffusion dieser Rezeptoruntereinheiten in Anwesenheit der extrazellulären Matrix oder nach Verdau der Matrix mit Hyaluronidase untersucht. Sie fanden, dass die Mobilität der Rezeptoruntereinheiten nach Matrixverdau signifikant erhöht war. Die Befunde wurden durch FRAP-Experimente (Fluorescence Recovery After Photo Bleaching) bestätigt, wobei Neurone mit pfluorin (pHGFP) markierten GluR1- oder GluR2-Untereinheiten transfiziert wurden (dadurch sind nur an der Zelloberfläche exponierte Glutamat-Rezeptoren sichtbar). Die erhöhte laterale Diffusion war nicht spezifisch für AMPA-Rezeptoren, denn auch GFP-markierte Mutanten des Zelladhäsionsmoleküls NrCAM zeigten eine verbesserte laterale Mobilität nach Abbau der extrazellulären Matrix. Allerdings war die laterale Diffusion von NR2A-Untereinheiten des NMDA-Rezeptors, die sich durch eine hohe Immobilität auszeichnen, nach Matrixabbau nicht verändert. Die Autoren schlussfolgern, dass im Hinblick auf Glutamatrezeptoren die mobilitätseinschränkende Wirkung der extrazellulären Matrix in erster Linie AMPA-Rezeptoren, nicht jedoch NMDA-Rezeptoren betrifft.

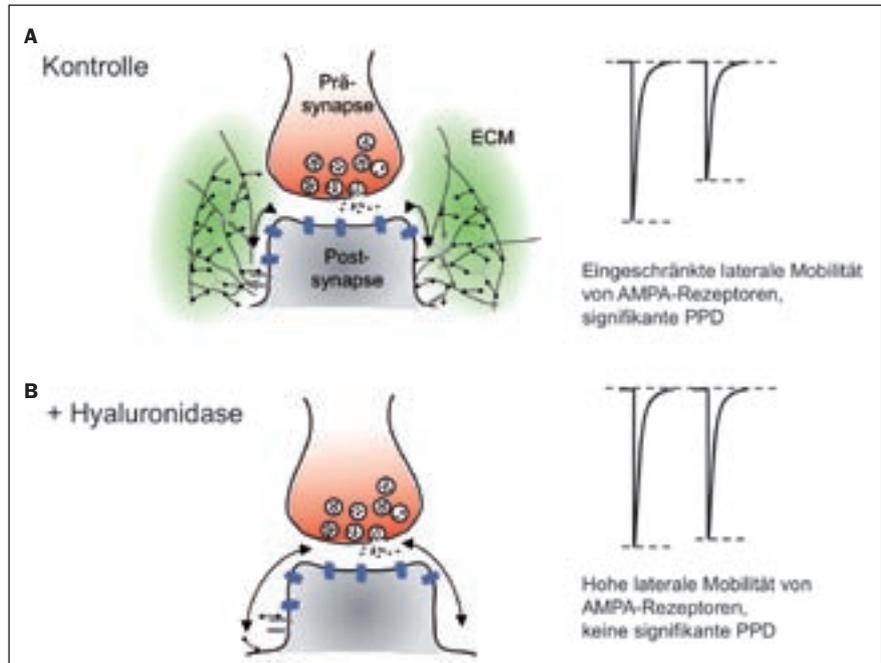
Wie wird nun die synaptische Übertragung durch die extrazelluläre Matrix in der Synapsenumgebung beeinflusst? In Ganzzell-Ableitungen fanden die Autoren eine verbesserte paired-pulse Ratio (bzw. keine signifikante paired-pulse depression) immer dann, wenn die extrazelluläre Matrix abgebaut worden war (Abbildung 2). Die Autoren schlussfolgern, dass die durch den Abbau der extrazellulären Matrix bedingte erhöhte laterale Diffusion der Glutamatrezeptoren für die Synapse zur Verfügung stellt, womit die synaptische Übertragung moduliert wird. Insgesamt wird in diesen eleganten Untersuchungen damit erstmals die besondere Bedeutung der extrazellulären Matrix für den Prozess der synaptischen Übertragung gebührend ins Blickfeld gerückt.

### Danksagung

Die Arbeiten wurden auf deutscher Seite im Rahmen des DFG-Schwerpunktprogramms ‚Glia-Synapse‘ unterstützt.

### Kurzbiografien

**Renato Frischknecht:** 1993-99 Biochemiestudium an der Universität Zürich. 1999-2004 Anfertigung einer Dissertation am Biochemischen Institut der Universität Zürich im Labor von Peter Sonderegger.



**Abb. 2:** Das Entfernen der ECM erhöht die laterale Diffusion von AMPA-Typ-Glutamatrezeptoren und verändert die Kurzzeit-Plastizität von Synapsen. **A)** In Kontrollzellen ist die Synapse von ECM (grün) umgeben und die laterale Mobilität von AMPA-Rezeptoren in der Zellmembran dadurch eingeschränkt. Elektrophysiologisch wurde eine paired-pulse Depression (PPD) festgestellt. **B)** Nach Verdau der ECM durch das Enzym Hyaluronidase ist die laterale Diffusion der AMPA-Rezeptoren (blaue Ellipsen) erhöht, gleichzeitig konnte keine signifikante PPD mehr festgestellt werden.

Seit 2005 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Leibniz-Institut für Neurobiologie in Magdeburg, zunächst als Stipendiat des Schweizerischen Nationalfonds, dann als Mitarbeiter im DFG-Schwerpunktprogramm ‚Glia-Synapse-Interaktionen‘ und seit 2008 als Arbeitsgruppenleiter in der Abteilung Neurochemie und Molekularbiologie. Für die Arbeiten zum jetzt ausgezeichneten Artikel hat er zwischen 2006 und 2008 mehrere Forschungsaufenthalte im Labor von Daniel Choquet in Bordeaux verbracht.

**Eckart D. Gundelfinger:** Biologiestudium an der Universität Stuttgart; Anfertigung von Diplom- und Doktorarbeit am Max-Planck-Institut für Biologie in Tübingen; 1982 Promotion zum Dr. rer. nat., danach Postdoc am Europäischen Molekularbiologie Laboratorium (EMBL) in Heidelberg und ab 1984 Mitarbeiter im Labor von Heinrich Betz am Zentrum für Molekularbiologie der Universität Heidelberg (ZMBH). 1988-1993 Leiter einer Forschergruppe am Zentrum für Molekulare Neurobiologie der Universität Hamburg (ZMNH). Seit 1992 Leiter der Abteilung für Neurochemie und Molekularbiologie am Leibniz-Institut für Neurobiologie und 1994 gemeinsame



**Gruppenbild:** v.l.n.r. M. Heine, R. Frischknecht, C. Seidenbecher, E. Gundelfinger

Berufung als Universitätsprofessor an die Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. 2003 Max-Planck-Forschungspreis für internationale Zusammenarbeiten. 2006 Neuroplasticity Prize der Fondation IPSEN.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Eckart D. Gundelfinger**  
Leibniz-Institut für Neurobiologie  
Institut für Neurobiologie

Brenneckestr. 6

39118 Magdeburg

Tel.: +49 391 62 63 227

Fax: +49 391 62 63 229

E-Mail: [gundelfinger@ifn-magdeburg.de](mailto:gundelfinger@ifn-magdeburg.de)