

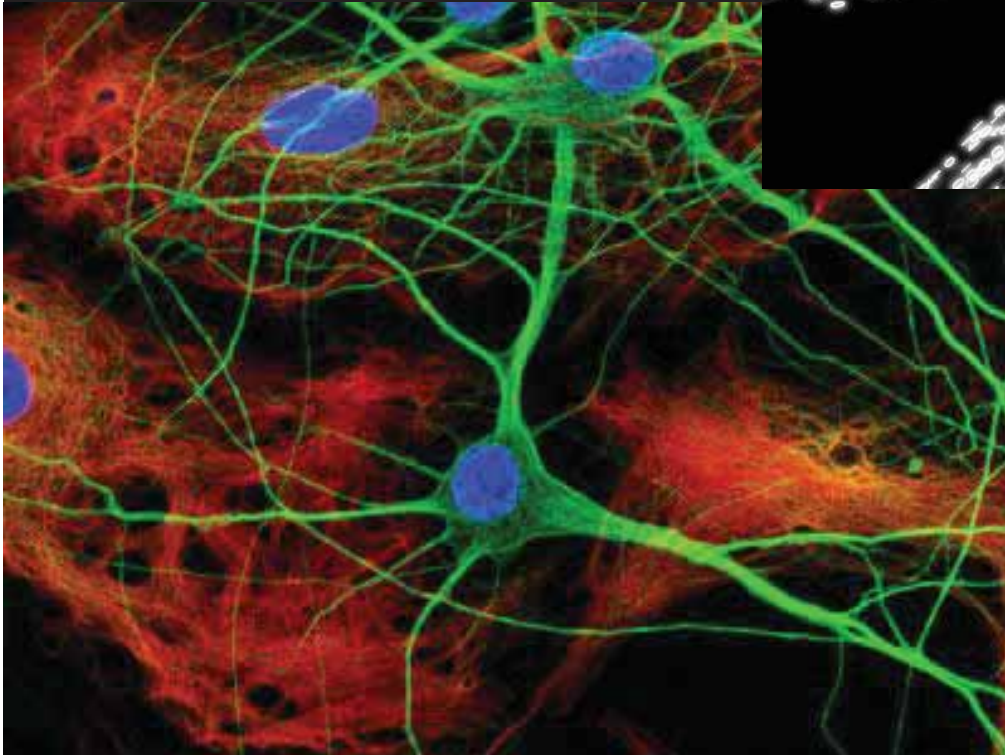
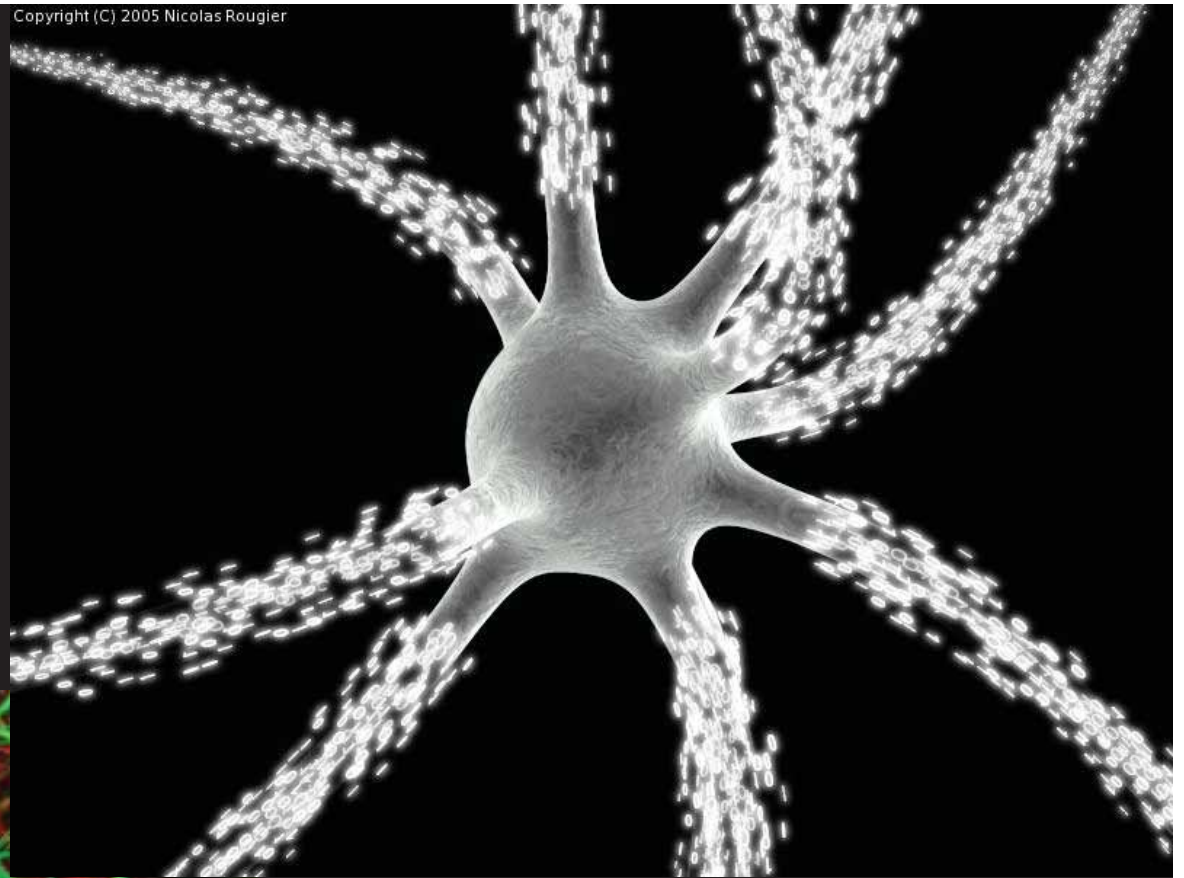


Neuronen - faszinierende Biochemie

Dipl. Ing. Dr. Veronika Ebert

HBLVA für chemische Industrie, „Rosensteingasse“

Copyright (C) 2005 Nicolas Rougier



wunderschön....



Wussten Sie, dass...

...Neuronen und Hautzellen entwicklungsbiologisch verwandt sind?

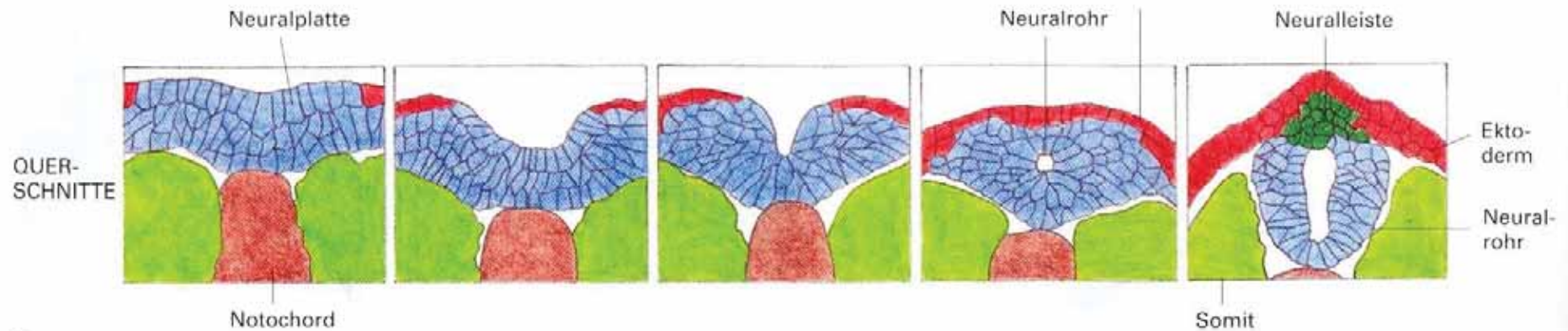


Abb. aus „Molekularbiologie der Zelle“, Alberts et al, VCH

Bildung des Neuralrohrs

Keimblatt	Organe/Gewebe
Ektoderm	<u>Epidermis (oberste Zellschicht) der Haut</u> <u>Nervengewebe</u> Epithel (Auskleidung) des Enddarms Sinnesorgane der Epidermis Linse und Hornhaut
Mesoderm	Lederhaut Muskulatur Blut Ausscheidungssystem Geschlechtstrakt
Endoderm	Auskleidung der Atemorgane Epithel von Harnröhre



Gemeinsame pluripotente Vorläuferzellen

Expression bestimmter Gene bereits abgeschaltet

Proteinbiosynthese

- Transkription
- Translation
- Genregulation:
 - Transkriptionsfaktoren
 - epigenetische Mechanismen
- Reprogrammierung der Genexpression in der Meiose

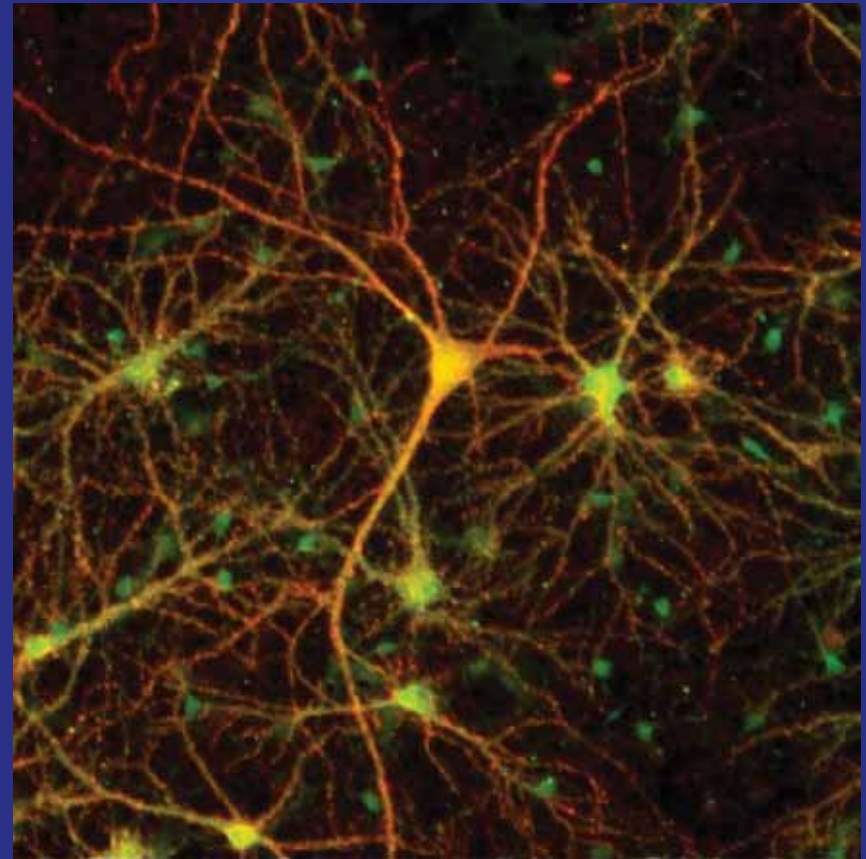


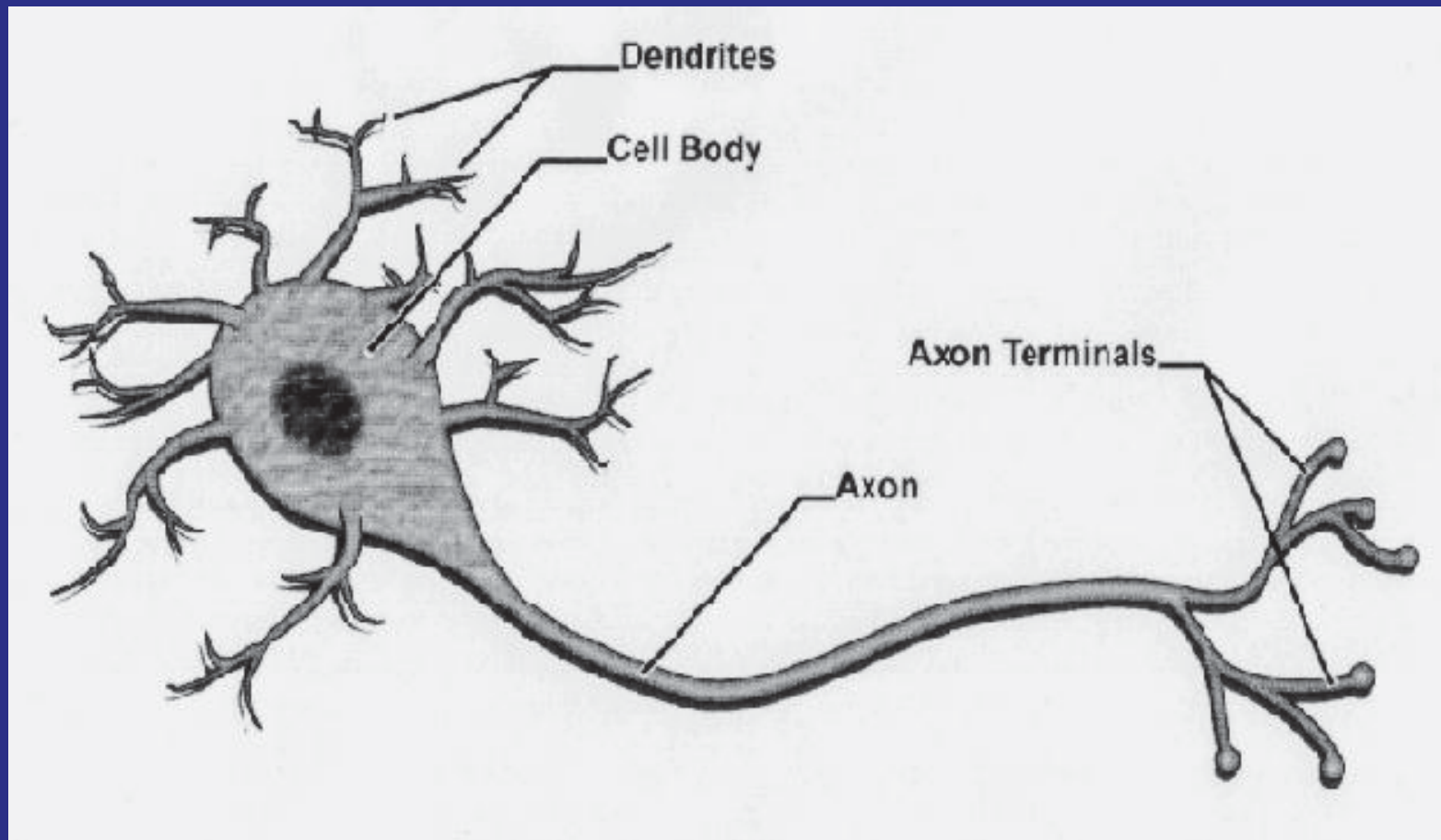
Wussten Sie, dass...

...der Großteil menschlicher Gene nur im Gehirn
aktiv ist (~ 2/3)

Aufgabe von Neuronen

- (1) Signale empfangen (z.B. von sensorischen Neuronen)
- (2) Signale weiterleiten
- (3) Signale integrieren
 - Konvergenz
 - Divergenz





Zellkörper und Dendriten: Signalempfang

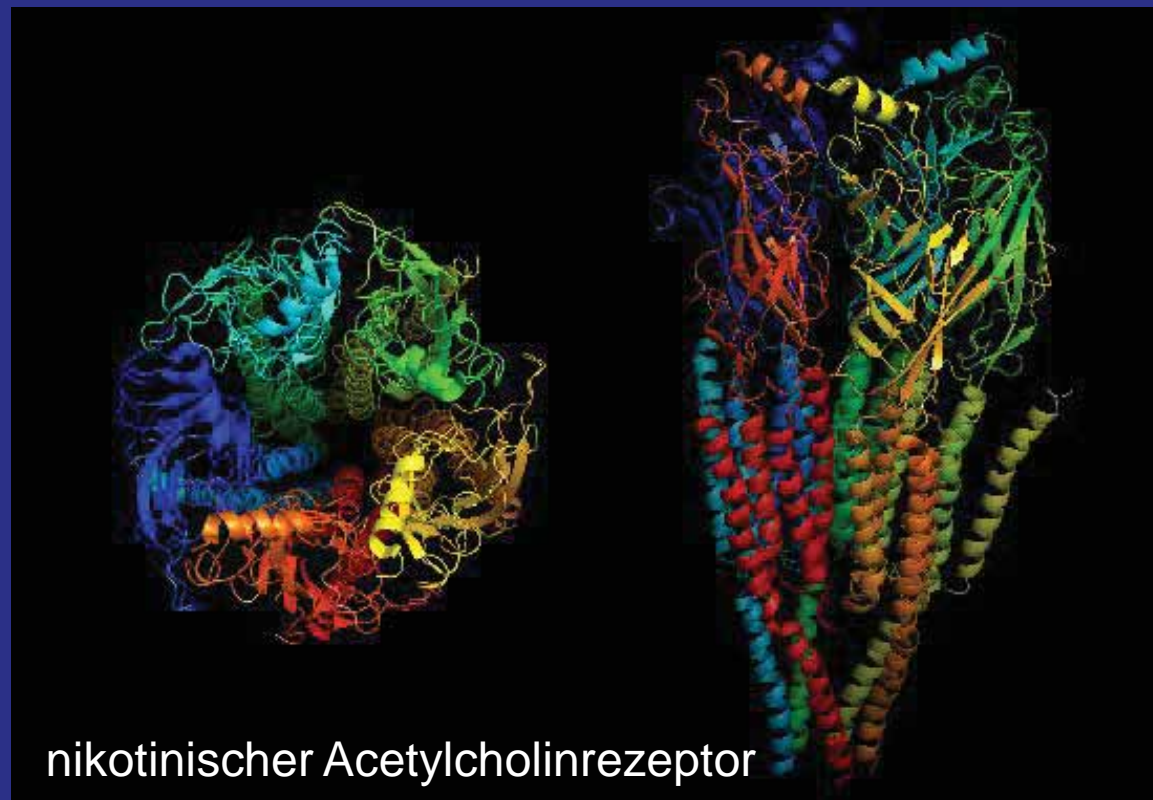
Axon: Signalweiterleitung

Synapse: Kontaktstelle zur nachfolgendem Neuron/Zelle

1. Signalempfang

- **Elektrisches Signal:** direkter Zell-Zellkontakt
- **Chemisches Signal**

Neurotransmitter (Ligand) aktiviert Neurotransmitterrezeptor



Proteine

- Aufbau
- Struktur
- Funktionen
- Konformationsänderung

Rezeptorkonzept

- Rezeptoren als „biochemische Sensoren“
 - Signalübertragung meist von außen ins Zellinnere

hydrophile Stoffe können
Plasmamembran nicht
Durchdringen

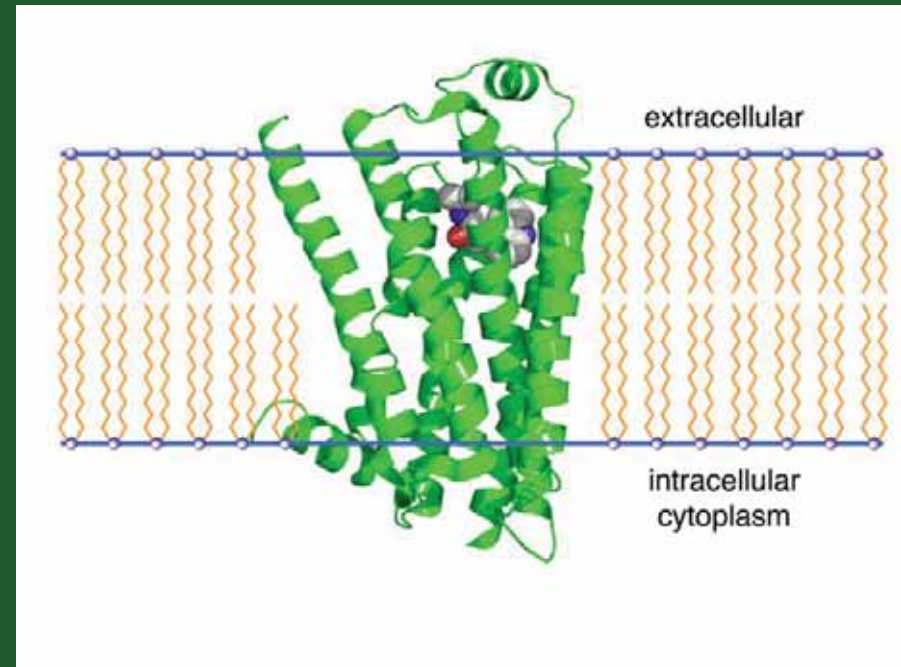
Bindung des Liganden



Konformationsänderung



Effekt



Rezeptoren für:

- Neurotransmitter
- Hormone, z.B. Insulin, Adrenalin
- Licht
- Geruch
-



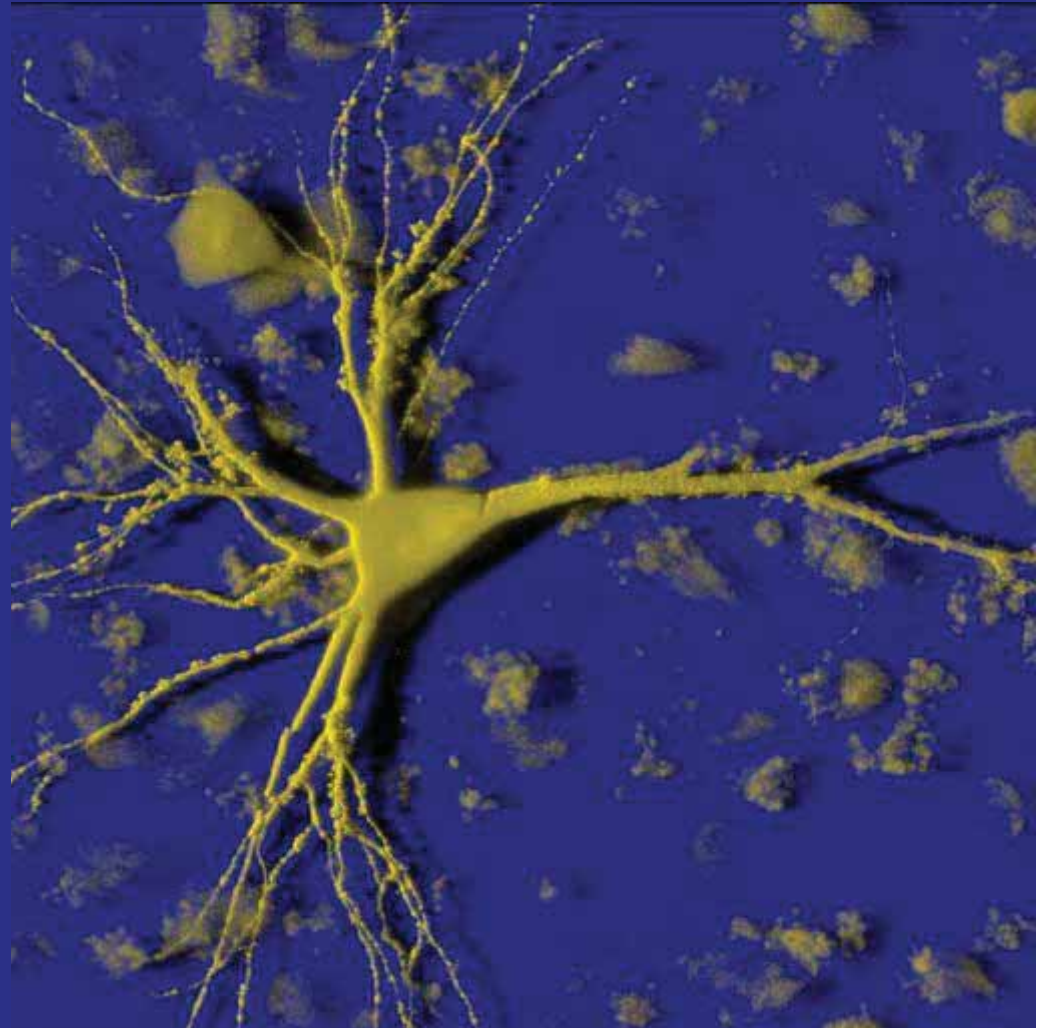
Rezeptortypen

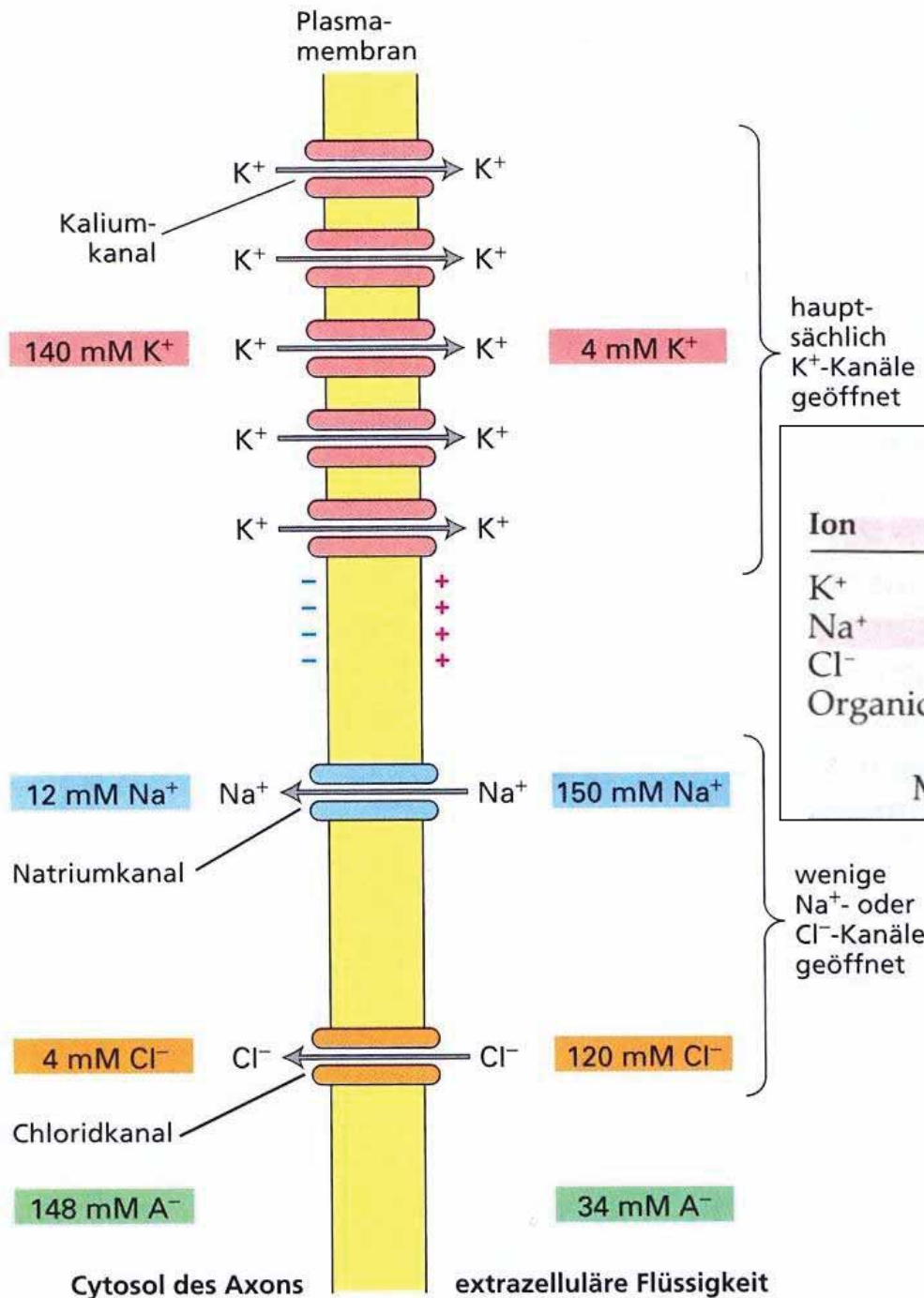
- Ionenkanäle
- G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

Signalempfang durch Rezeptoren mit Ionenkanal:

Membranpotential erforderlich

nicht nur bei Neuronen
vorhanden



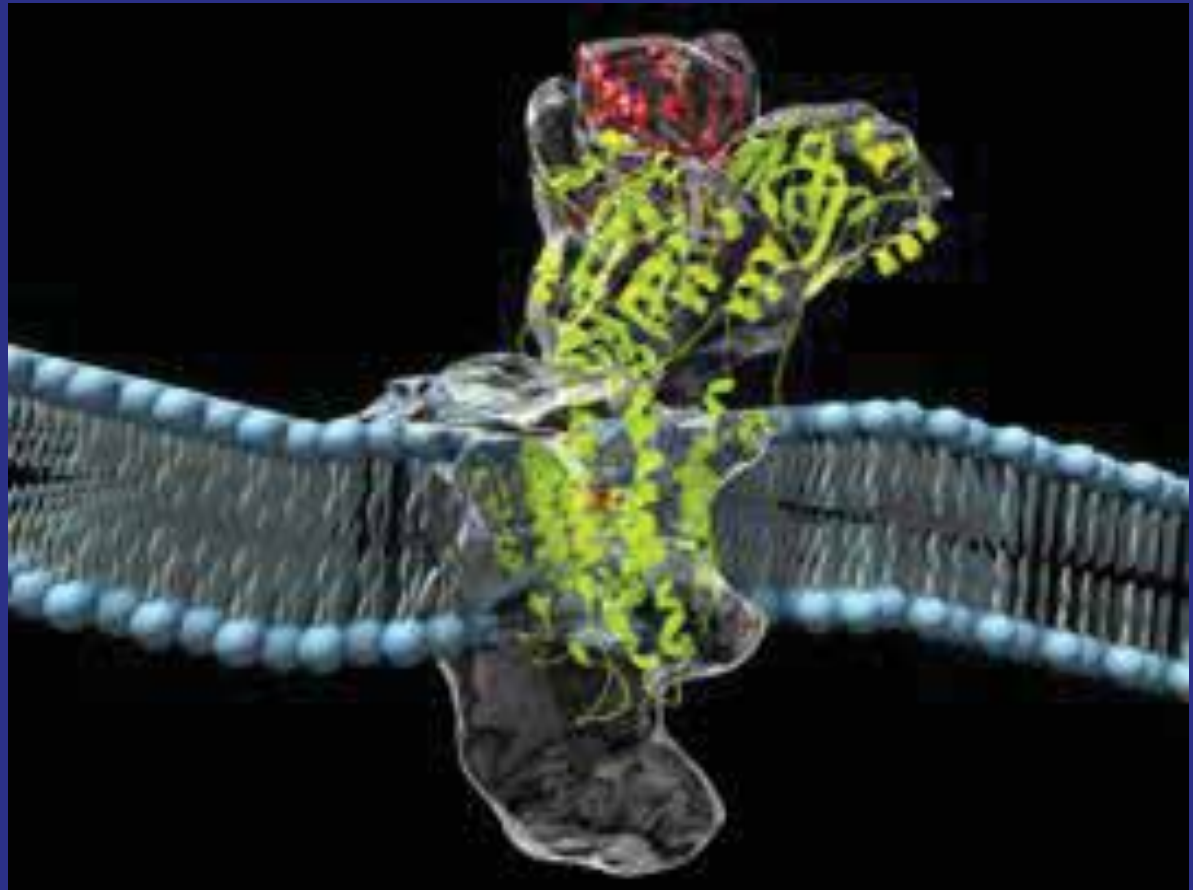


Ruhepotential:
-30 bis -70mV im Zellinneren

Frog muscle fiber			
Ion	Intracellular	Extracellular	E _{ion}
K ⁺	140	2.5	-102 mV
Na ⁺	10	120	+63 mV
Cl ⁻	1.5	77.5	-99 mV
Organic anions	86	40	—
Membrane potential			-90 mV

Abb. aus „Molekulare Zellbiologie“,
Lodish et al, Spektrum

Na⁺-K⁺-ATPase:



- Transmembranprotein
- Transport von 3 Na⁺ nach außen
- Transport von 2 K⁺-Ionen nach innen
- ATP-Verbrauch

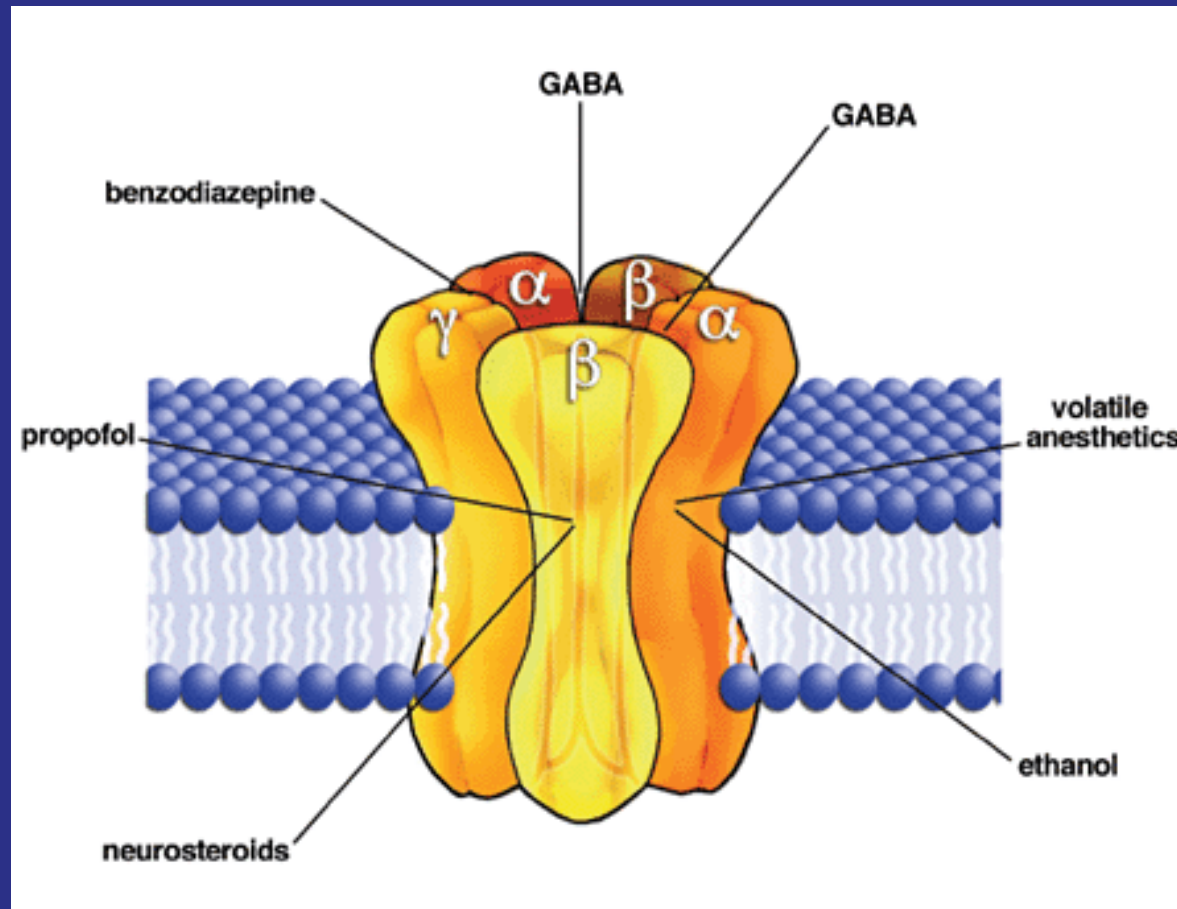
Ionenkanäle

passive Diffusion der Ionen bei Öffnung

- Kationenkanäle
- Anionenkanäle

z.B. nikotinischer Acetylcholinrezeptor:

15 000-30 000 Na⁺- oder K⁺-Ionen/ms



GABA_A-Rezeptor: Cl⁻ - Ionen-Kanal

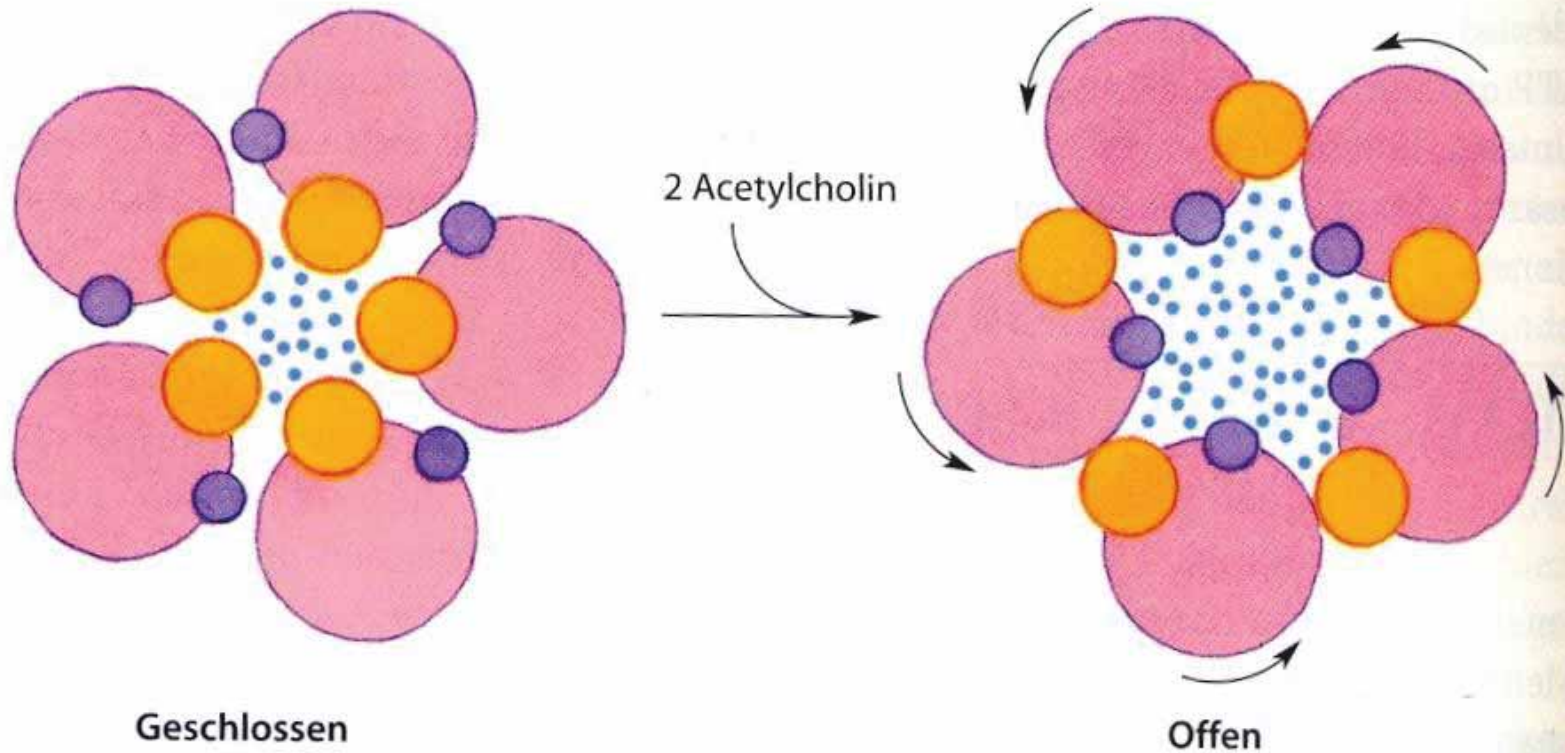
Kationenkanäle:

- negative geladene Glu, Asp-Seitenketten
- Ersetzen durch basische Reste ⇒ Anionenkanal

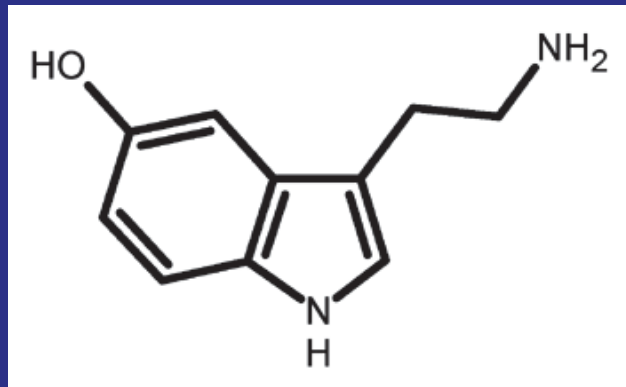
Sperrige hydrophobe
Leu-Seitengruppen
von M2-Helices ver-
schließen den Kanal

Bindung von zwei Acetylcholin-
molekülen führt zu einer Seit-
wärtsdrehung der M2-Helices

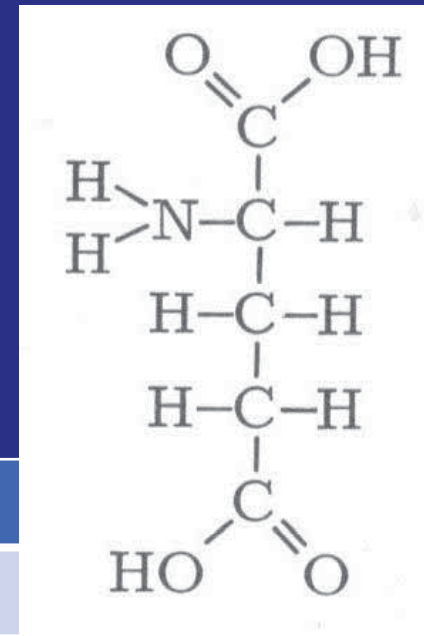
Wenn die Rezeptor-
bindungsstellen besetzt
sind, kleiden die
kleineren polaren Reste
der M2-Helices den
Kanal aus



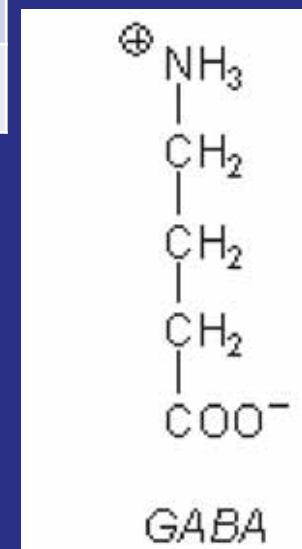
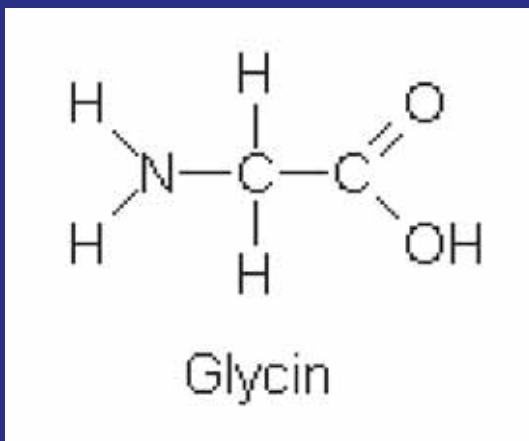
Konformationsänderung nikotinischer Acetylcholinrezeptor
(neuromuskuläre Synapse)

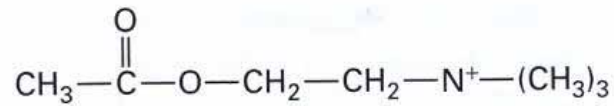


Serotonin - 5-Hydroxytryptamine (C₁₀H₁₂N₂O)
Image by Erowid, © 2003 Erowid.org

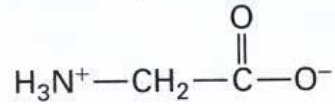


Neurotransmitter	Ionenfluss
Serotonin	K ⁺ , Na ⁺ , Ca ²⁺
Glutamat	K ⁺ , Na ⁺ , Ca ²⁺
Glycin	Cl ⁻
γ-Aminobuttersäure	Cl ⁻

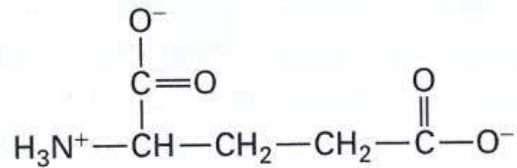




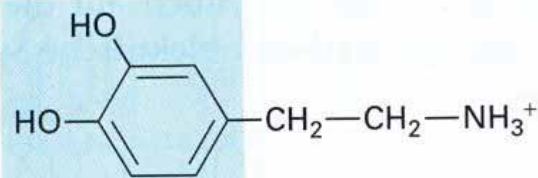
Acetylcholin



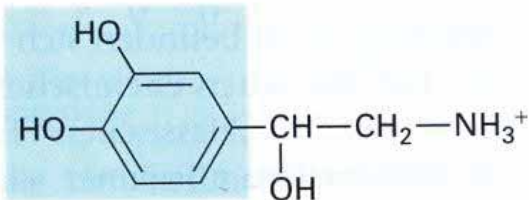
Glycin



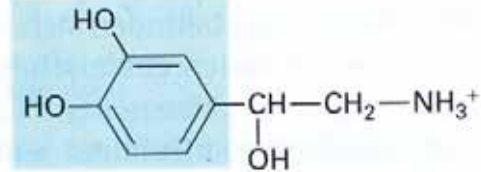
Glutamat



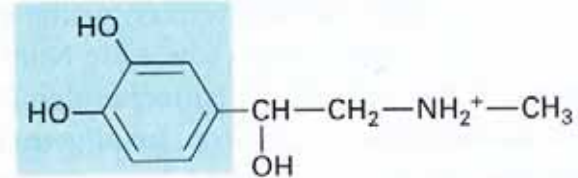
Dopamin
(Stoffwechselprodukt aus Tyrosin)



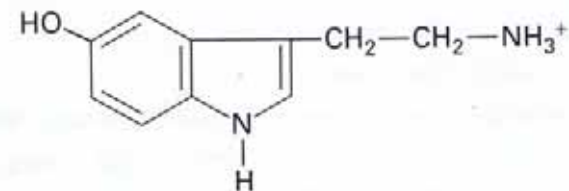
Noradrenalin
(Stoffwechselprodukt aus Tyrosin)



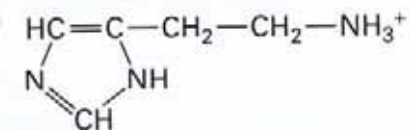
Noradrenalin
(Stoffwechselprodukt aus Tyrosin)



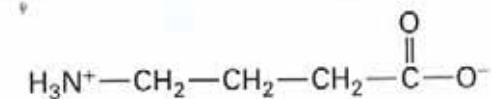
Adrenalin
(Stoffwechselprodukt aus Tyrosin)



Serotonin bzw. 5-Hydroxytryptamin
(Stoffwechselprodukt aus Tryptophan)



Histamin
(Stoffwechselprodukt aus Histidin)

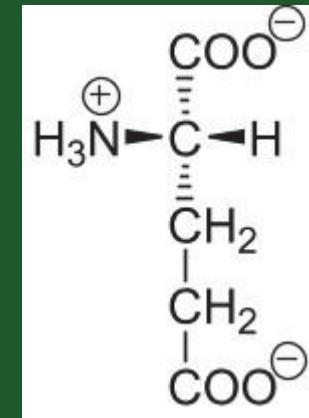


γ-Aminobuttersäure bzw. GABA
(Stoffwechselprodukt aus Glutaminsäure)

Multiple Nutzung von Molekülen für verschiedene Zwecke

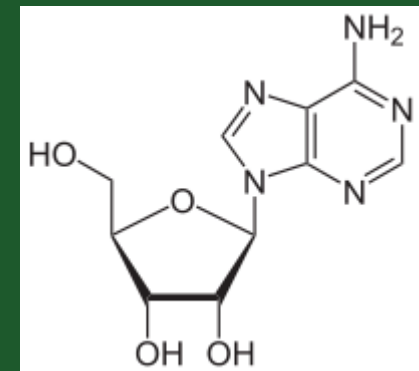
Glutamat:

- Aminosäure als Baustein für Proteine
- als Neurotransmitter
- als Geschmacksstoff (Geschmacksrezeptor)



Adenosintriphosphat

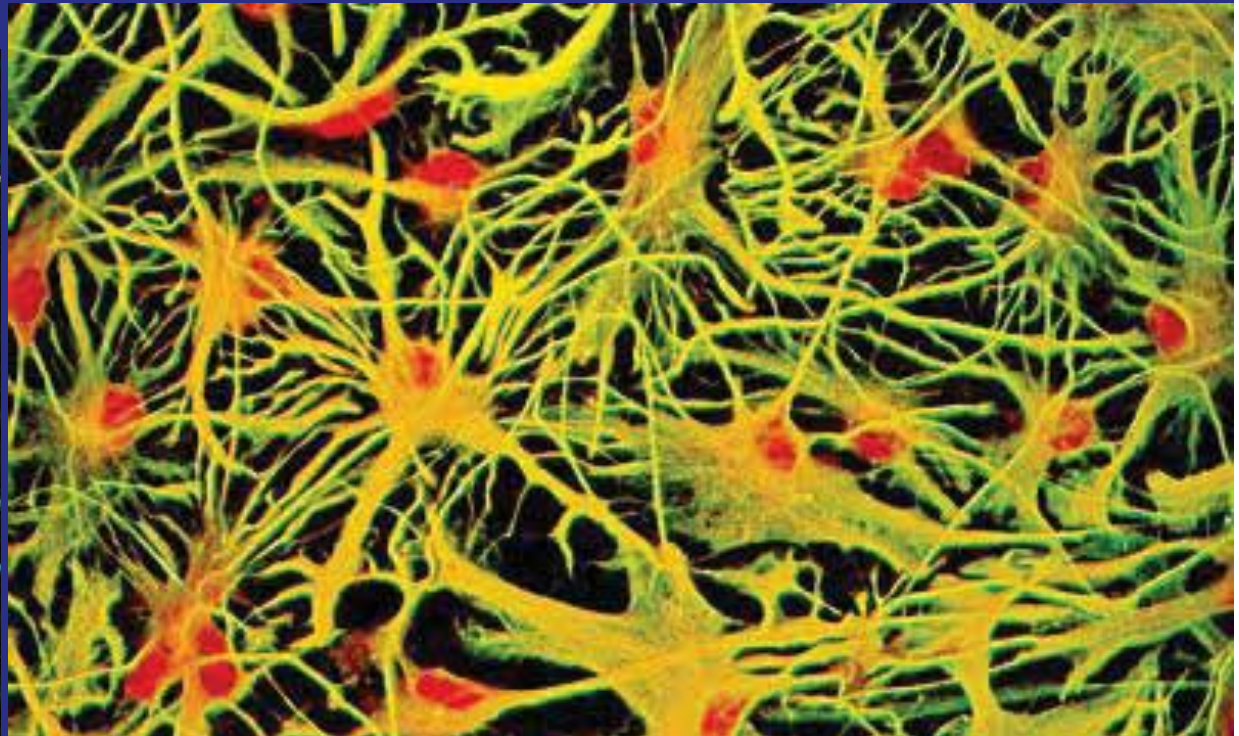
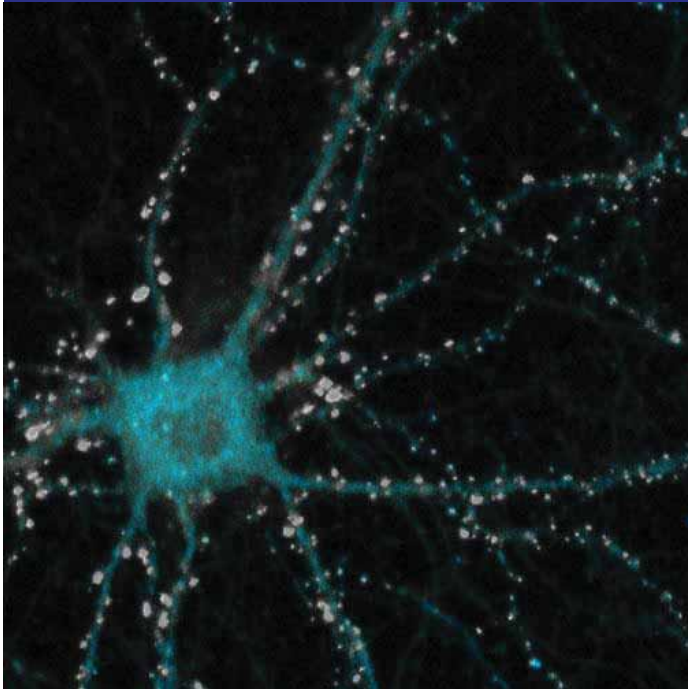
- als Energiespeicher
- als Baustein von Nukleinsäuren (DNA, RNA)
- als Bestandteil von Koenzymen (Koenzym A)
- als Kosubstrat (NADH, NADPH)



3. Signalintegration

in jedem einzelnen Neuron

- Vielzahl von Synapsen von unterschiedlichen Neuronen
 - bis zu 1000 Synapsen/Neuron
 - menschliches Gehirn: 10^{12} Neuronen



Neurotransmitter	Ionenfluss	Aufbau
Serotonin	K ⁺ , Na ⁺ , Ca ²⁺ ; aktivierend	wie Acetylcholinzeptor
Glutamat	K ⁺ , Na ⁺ , Ca ²⁺ ; aktivierend	wie Acetylcholinzeptor
Glycin	Cl ⁻ ; hemmend	wie Acetylcholinzeptor
GABA _A -Rezeptor	Cl ⁻ ; hemmend	wie Acetylcholinzeptor

multiple Subtypen – bestimmter Subtyp in bestimmter Synapse

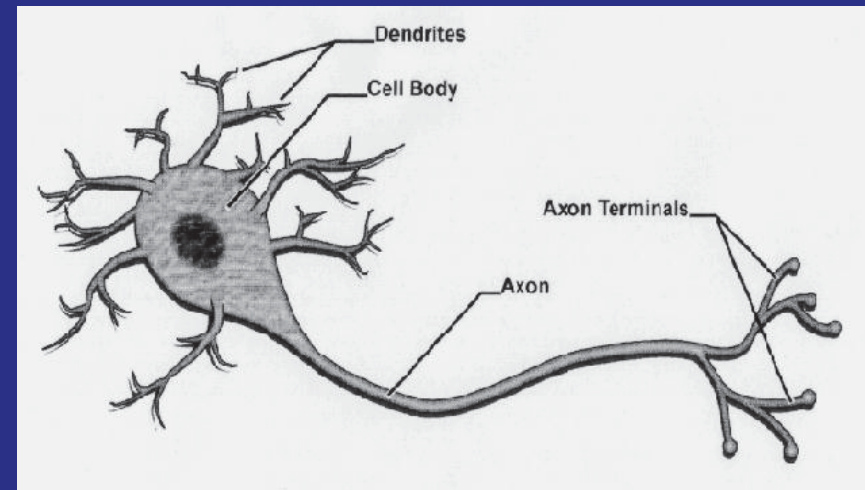
Summe der Ionenflüsse aller Synapsen

- ⇒ Aktivierung des Axons oder
- ⇒ keine Aktivierung des Axons

„auf irgendeine Art und Weise“

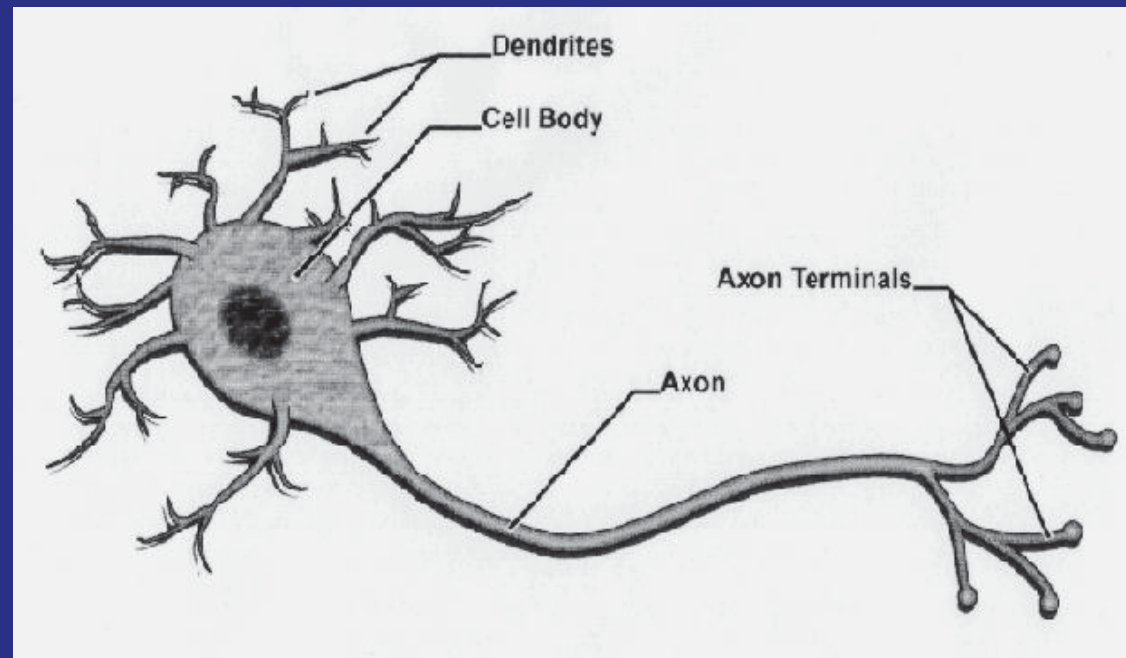
(„Molekularbiologie der Zelle, Lodish et al.)

Konvergenz



2. Signalweiterleitung

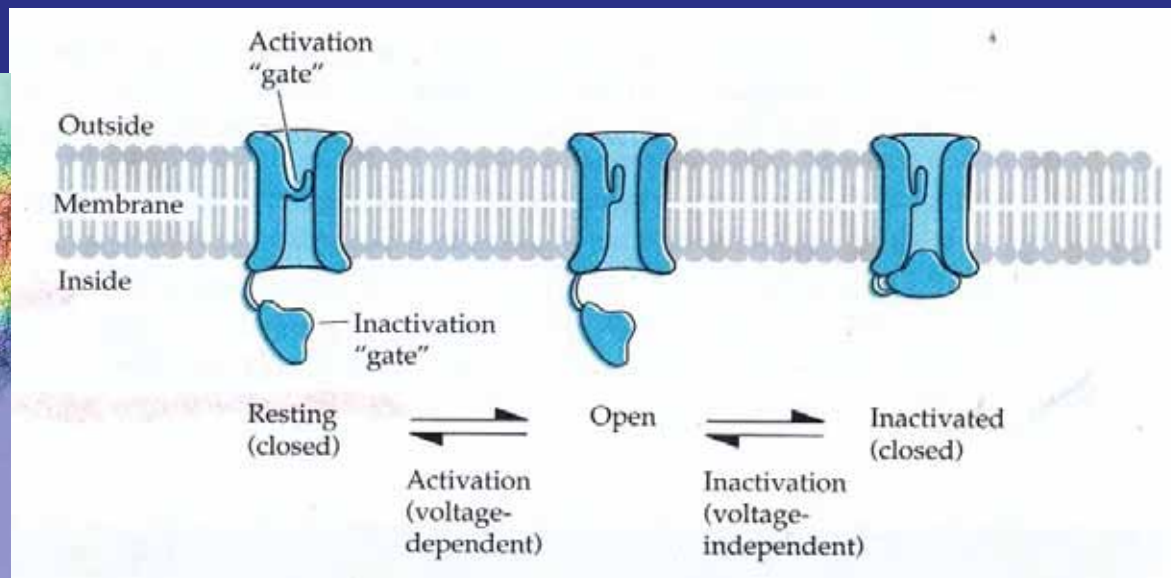
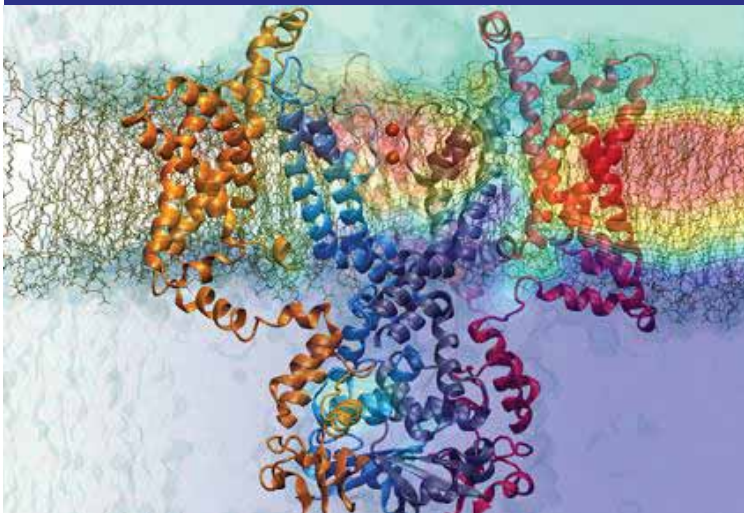
- spannungsabhängige Na⁺-Kanäle im Axon
- durch Ionenfluß aktiviert



Spannungsabhängige Na⁺-Kanäle

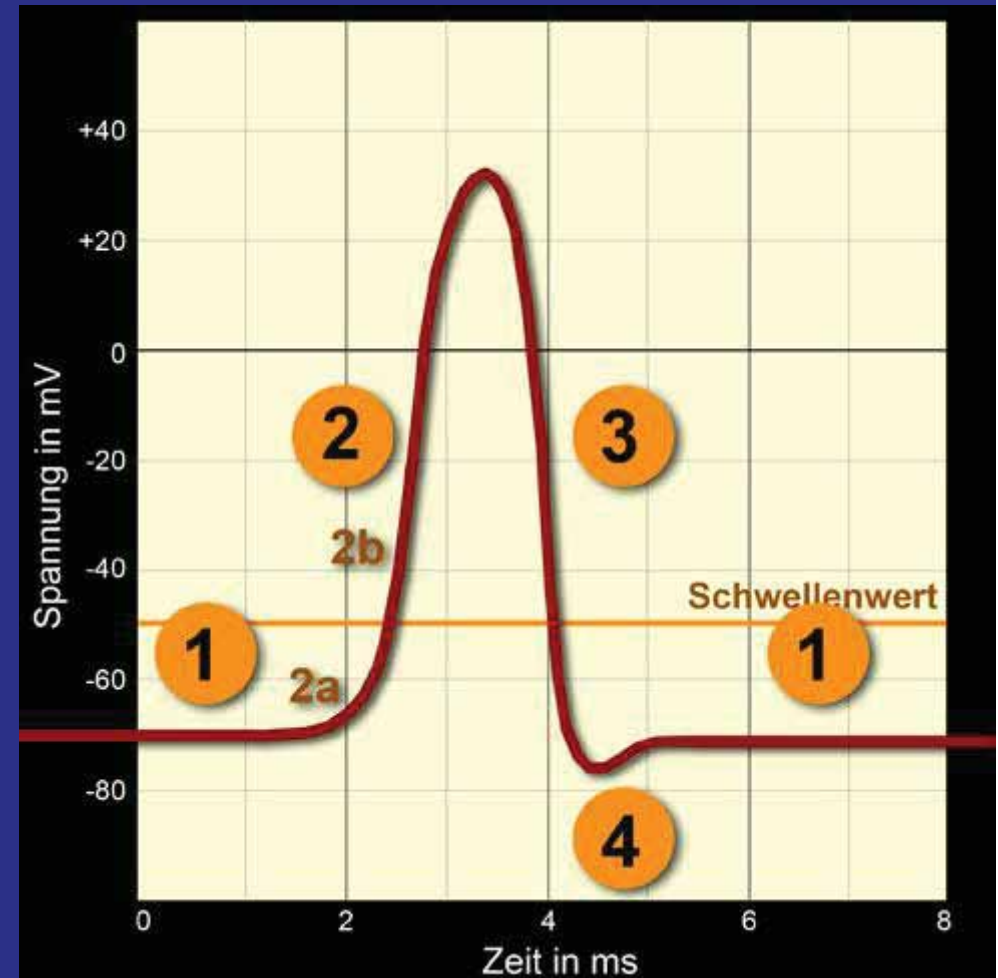
- geladene Seitenketten (α -Helices) reagieren auf die Potentialänderung
- öffnen kurz (1 ms – 6000 Na⁺-Ionen fließen hinein)
- gehen wieder zu
- bleiben eine Weile geschlossen
- Ionenfluß aktiviert benachbarten Kanal

⇒ Weitergabe des Signals entlang des Axons (über 100 m/s)



Aktionspotential

- 1 Ruhepotential
- 2 Depolarisierung (Na⁺-Kanäle)
- 3 Repolarisierung (K⁺-Kanäle)
- 4 Regeneration Ruhepotential (Na⁺-K⁺-Pumpe)



Synapse



Öffnung spannungsabhängiger Na^+ -Kanäle im Axon



Öffnung spannungsabhängiger Ca^{2+} - Kanäle in der Synapse

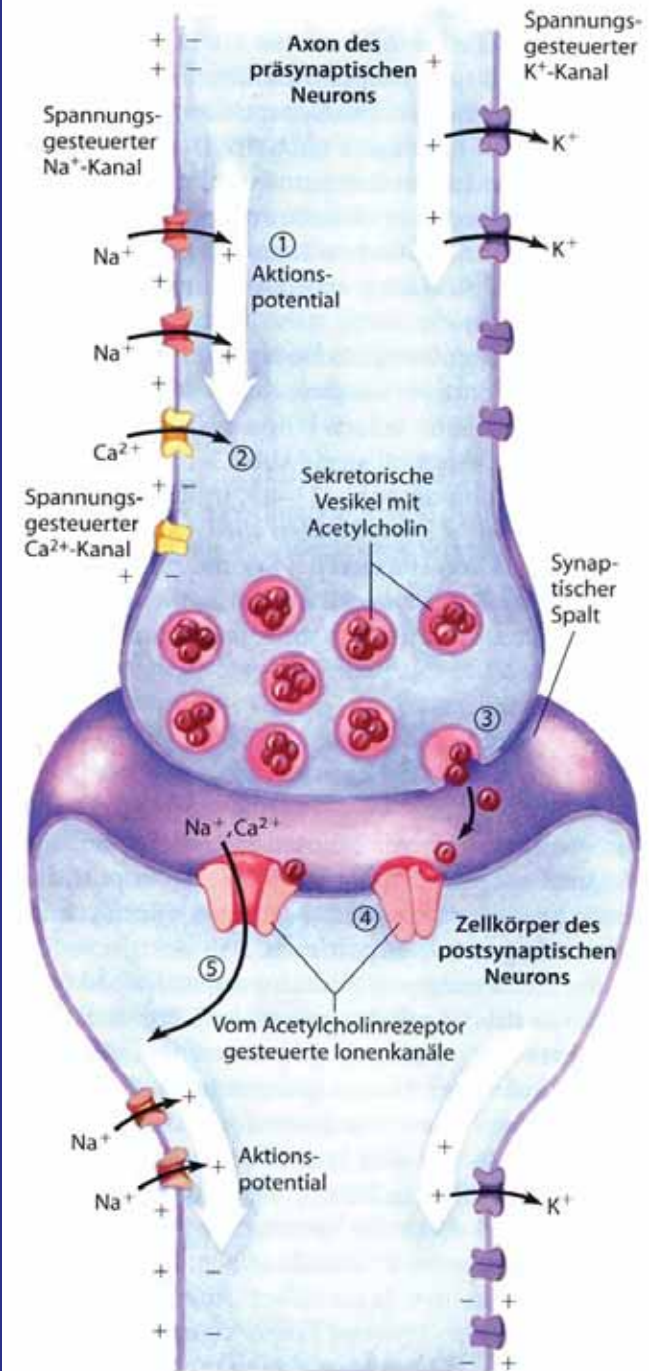


Freisetzung von Neurotransmitter aus synaptischen Vesikeln



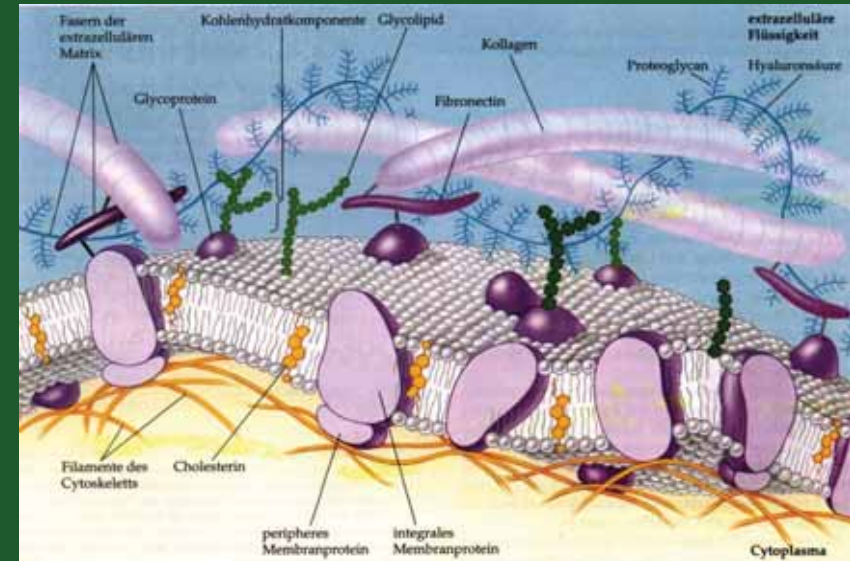
Aktivierung von Neurotransmitterrezeptoren im
nachfolgenden Neuron

- Öffnung spannungsabhängiger Ca^{2+} -Kanäle
- Ca^{2+} -Ionen binden an mit Vesikeln verbundene Proteine (Synaptotagmin)
- Verschmelzung von Vesikeln mit Neurotransmitter mit Plasmamembran (1 Neurotransmitter/Neuron)
- Diffusion des Neurotransmitters zum nächsten Neuron

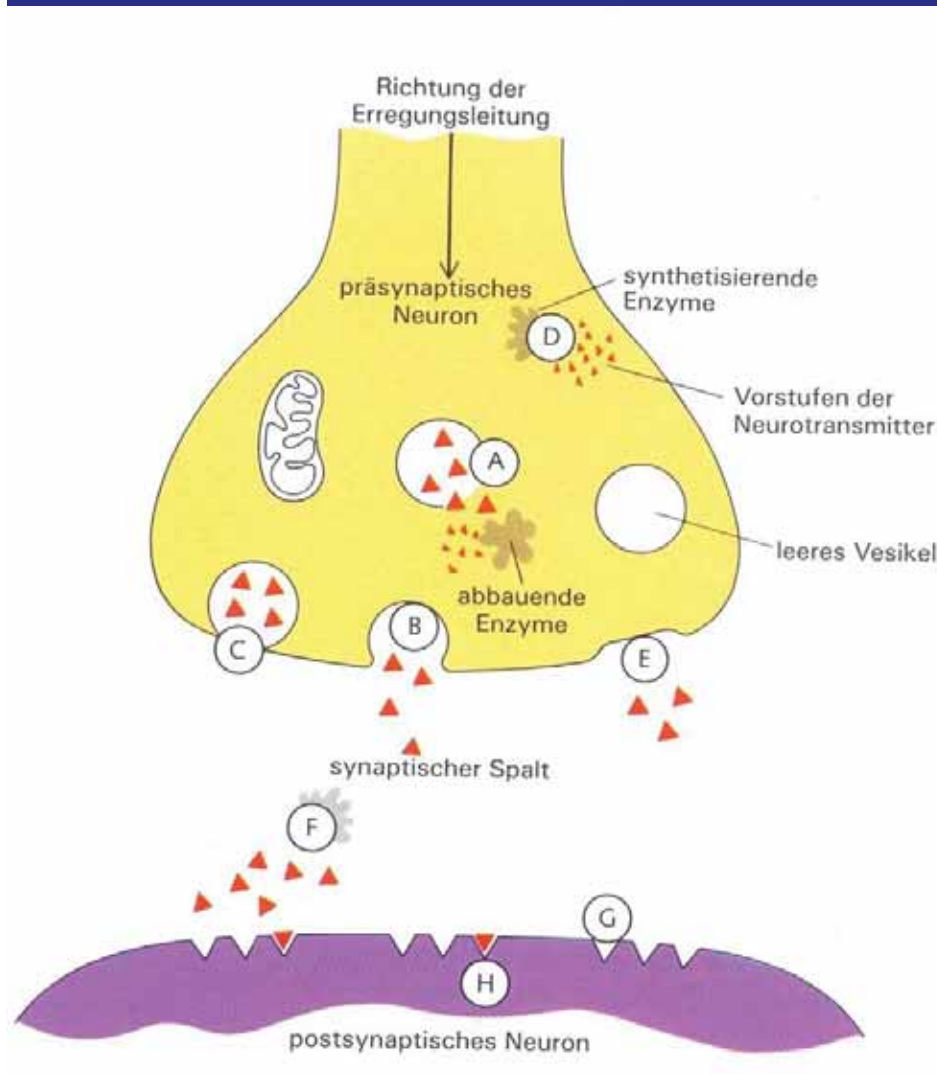


Biologische Membranen

- Aufbau
- Aggregatzustand: flüssig
- Semipermeabilität
- Konzept hydrophil-hydrophob
- Hydrophobizität von Pharmazeutika
- Vesikeltransport entlang des Zellskeletts
- Vesikeldynamik und Funktion
- Ca^{2+} als Ein-/Ausschalter – siehe auch Muskelfunktion



Wirkung von Pharmazeutika/Drogen



- Exozytose synaptischer Vesikel auslösen
- Verdrängung Neurotransmitter aus Vesikeln
- Blockade Freisetzung Neurotransmitter
- Hemmung Neurotransmittersynthese
- Hemmung von Enzymen, die Neurotransmitter abbauen
- Agonist des Neurotransmitters
- Antagonist des Neurotransmitters
- Beeinflussung der Signaltransduktion in der Zelle (G-Protein-gekoppelte Rezeptoren)

Wirkung von Pharmazeutika/Drogen

- Verstärkung erregender Signale / Abschwächung hemmender Signale:
- Verstärkung hemmender Signale / Abschwächung erregender Signale
 - Hemmung der Wiederaufnahme des erregenden Neurotransmitters (Neurotransmittertransporter)
 - Hemmung des enzymatischen Abbaus des Neurotransmitters
- Verstärkung der Ausschüttung von Neurotransmittern

Antidepressiva: Reuptake - Hemmer Serotonin, Noradrenalin

Wirkstoff	Erstzulassung in Deutschland	zugelassene Indikationen in Deutschland (Stand November 2010) ^[1]
Fluvoxamin	1984	Depressive Erkrankungen , Zwangsstörung
Fluoxetin	1990	Episoden einer Major Depression, Zwangsstörung, Bulimie
Paroxetin	1992	Depressive Erkrankungen, Episoden einer Major Depression, Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie , soziale Phobie , generalisierte Angststörung , Zwangsstörung, Posttraumatische Belastungsstörung
Citalopram	1996	Depressive Erkrankungen, Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie
Sertralin	1997	Depressive Erkrankungen und Rezidivprophylaxe, Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, soziale Phobie, Posttraumatische Belastungsstörung, Zwangsstörung
Escitalopram	2003	Episoden einer Major Depression, Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie, generalisierte Angststörung, soziale Phobie, Zwangsstörung

Quelle: Wikipedia, 22.10.2011

Kokain

Reuptakehemmer Dopamin, Noradrenalin,
Serotonin

Barbiturate (Schlafmittel)

Agonisten GABA_A-Rezeptor

Benzodiazepine („-zepam“)

Allosterische Bindungsstelle am GABA_A-Rezeptor – Aktivierung

Cannabinoide, Opiate

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren



- Amphetamine

Der Freisetzung-Mechanismus umfasst drei Schritte:

- den Einstrom des D-Amphetamins in die präsynaptische Zelle über den Transporter
- die Freisetzung der Neurotransmitter aus den Vesikeln (Speicherbläschen innerhalb der Zelle) in den Zellinnenraum (Zytosol)
- den aktiven Transport der Transmitter vom Zellinneren in den außenzellulären Raum (synaptischer Spalt), mittels einer Richtungsumkehrung des zellmembranständigen Transporters (Inversion).

auf diese Weise wird der extrazelluläre Transmitterspiegel erhöht.

Quelle: Wikipedia, 22.10.2011

Unterschied Medikament-Droge

- Verwendungszweck
- Dosis

Vertiefungsmöglichkeiten

- Gedächtnis, Lernen – Wirkungen der Neurotransmission auf die Stärke der Synapsen, Wirkungen auf Transkription (long term potentiation)
- Messmethoden für Membranpotentiale (Kooperation mit Physik)
- Sucht und Drogen – Was ist Sucht? Präventionsarbeit
- Psychische Erkrankungen (Kooperation mit Biologie)
- Transportprozesse in Zellen: z.B. Mikrotubuli-basierter Stofftransport durch das Axon (Proteine, Ribosomen) & Bedeutung für Virusverbreitung
- Transportprozesse in Membranen

Literatur/Links

- kurze Passagen in gängigen Biochemielehrbüchern
z.B. Lehninger Biochemie, Nelson, Cox, Springer
- Molekulare Zellbiologie, Lodish et al; Spektrum 2001
- Chemie der Psyche. Drogenwirkungen im Gehirn. Snyder S. H., Spektrum. 1994
- An Introduction to Molecular Neurobiology. Zach W. Hall. 1992. Sinauer Associates Inc.
- <http://www.u-helmich.de/bio/neu>