

ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Joachim W. Deitmer

FB Biologie der TU Kaiserslautern, Postfach 3049, 67653 Kaiserslautern

Truncated TrkB-T1 mediates neurotrophin-evoked calcium signalling in glia cells

Rose, C.R., Blum, R., Pichler, B., Lepler, A., Kafitz, K.W., Konnerth, A.

Erschienen in *Nature*, November 6; 426, 74-78 (2003).

Neurotrophine sind Proteine, die, ähnlich wie Nervenwachstumsfaktoren, die Entwicklung, das Überleben und Funktionieren von Neuronen gewährleisten bzw. fördern (Barde 1989). Dafür binden die Neurotrophine an Rezeptoren in der neuronalen Membran, die zu der Familie der Tyrosin-Rezeptor-Kinasen (Trk) gehören. Christine Rose und weitere Mitglieder der Arbeitsgruppe von Arthur Konnerth vom Physiologischen Institut der LM Universität München haben in ihrem Artikel jetzt eine neue Rolle dieser Proteine beschrieben, und zwar bei dem Dialog

wenig von dem vollständigen *TrkB*-Rezeptor exprimieren, dafür aber um so mehr von dem verkürzten Rezeptor *TrkB-T1*. BDNF löst in Gliazellen über diesen verkürzten Rezeptor eine Signalkaskade aus, die nicht eine Tyrosinkinase aktiviert (die fehlt ja eben bei diesen Rezeptoren), sondern, wie viele Liganden metabotroper Rezeptoren, an ein G-Protein gekoppelt ist. So konnte erstmals gezeigt werden, dass auch die unvollständigen *TrkB-T1*-Rezeptoren funktionelle Rezeptoren darstellen, die, zumindest in Gliazellen, eine Signalkaskade in Gang setzen.

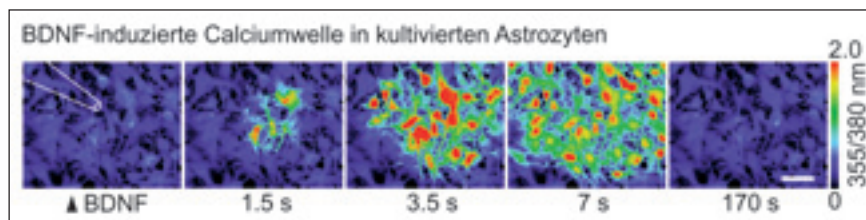


Abb. 1: Kalziumsignale in kultivierten Astrozyten der Ratte, ausgelöst durch Applikation von 20 ng/ml BDNF für 50 ms mit Hilfe einer Glaspipette (schematisch links im 1. Bild angedeutet). Blaue Farbtöne repräsentieren niedrige Kalziumkonzentrationen, rot stellt hohe Kalziumkonzentrationen dar.

zwischen Neuronen und Gliazellen. BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), das von Neuronen gebildet wird, bindet an Astrogliazellen und aktiviert dort einen ‚verkürzten‘ Rezeptor, *TrkB-T1* (*truncated TrkB*), dem die Tyrosinkinase-Aktivität fehlt.

Bisher war nur wenig über diesen *TrkB-T1*-Rezeptor bekannt – er kommt hauptsächlich im sich entwickelnden Nervensystem vor – und man schrieb ihm eher eine die Wirkung von Neurotrophinen unterdrückende Rolle zu, in dem er den Protein-Botschafter zwar bindet, aber keine Signalkaskade auslöst. Rose et al. haben nun gezeigt, dass Gliazellen im Gegensatz zu Neuronen nur

Worin besteht nun dieser durch BDNF über *TrkB-T1*-Rezeptoren vermittelte Signalweg? Er mündet, wie viele Signalkaskaden in Gliazellen, in einer Erhöhung des cytosolischen Kalziumspiegels. Ähnlich wie viele klassische Neurotransmitter, z.B. Glutamat und Noradrenalin, aber auch ‚neue‘ Transmitter wie ATP und eine Reihe von Peptiden, stimuliert BDNF über den Rezeptor ein G-Protein, das die Phospholipase C aktiviert und zur Produktion der intrazellulären Botschafter Diacylglycerin (DG) und Inositoltrisphosphat (IP_3) führt. IP_3 initiiert die Freisetzung von Kalzium aus intrazellulären Speichern, vor allem dem Endoplasmatischen

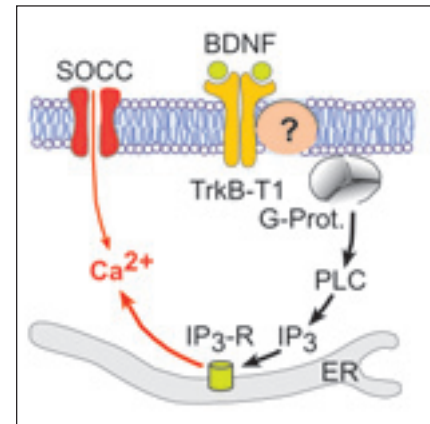


Abb. 2: Modell der zellulären Mechanismen BDNF-induzierter Kalziumtransienten in Gliazellen. Die Bindung von BDNF an truncierte TrkB-T1 Rezeptoren aktiviert ein G-Protein (G-Prot). Dies führt zur Aktivierung der Phospholipase C (PLC) und zur Bildung von IP_3 , welches die Freisetzung von Kalzium aus intrazellulären Speichern auslöst. Die Speicherentleerung induziert den Einstrom von Kalzium aus dem Extrazellulärraum über Speicher-gesteuerte Kalziumkanäle (SOCC).

Retikulum. Diese Kalziumfreisetzung kann in Form einzelner Transienten oder Oszillationen im Cytosol zu fortgeleiteten Kalzium-Signalen führen, sog. *Kalzium-Wellen*, die vermutlich auch über Zellgrenzen hinweg verschiedene Gebiete des Gehirns funktionell verbinden können (Schipke et al. 2002).

Was bedeuten nun Kalzium-Signale in Gliazellen, die von Neuronen ausgelöst werden? Hier fügen sich die Ergebnisse von Rose et al. nahtlos in ein in den letzten Jahren entwickeltes, ganz neues Konzept über die Rolle von Gliazellen. In diesem Konzept kommen den Gliazellen eine unmittelbare Bedeutung für die Informationsverarbeitung im Gehirn zu. Dies ist insofern neu, als Gliazellen bisher mehr als Ernährer und Stützgerüst für die Neuronen, und bei Entwicklungsprozessen allenfalls als Leitschienen für neuronale Wanderungen angesehen wurden. Seit kurzem wissen wir aber, dass Gliazellen bei dem synaptischen Dialog zwischen Neuronen ‚mitsprechen‘ und ihn zu einem Dialog machen (Haydon 2001). Dabei könnten diese Kalzium-Signale die Freisetzung des erregenden Transmitters Glutamat aus Gliazellen auslösen. Zusammen mit anderen Transmittern, die von Gliazellen entlassen werden können, wie z.B. das allgegenwärtige ATP, könnten diese ‚*Glia-transmitter*‘ neuronale Aktivität und insbesondere Funktion und Plastizität von neu-



ronalen Synapsen modulieren. Letzteres ist ein so spektakuläres Gebiet der Neurobiologie geworden, dass die Deutsche Forschungsgemeinschaft kürzlich ein neues Schwerpunktprogramm mit dieser Thematik eingerichtet hat (s. Deitmer 2003).

In aufwendigen Versuchsreihen, die molekularbiologische, immunzytochemische und pharmakologische Hinweise für die Wirkung von BDNF an Gliazellen sowohl in Kultur als auch im akuten Hirnschnitt liefern, legen die Autoren eine beeindruckende ‚Beweiskette‘ vor. Durch den Einsatz von Antisense-Nukleotiden, die transfiziert wurden, und von transgenen Mäusen, in denen die Expression des vollständigen *TrkB*-Rezeptors unterdrückt ist, konnten die Befunde erhärtet werden. Rose et al. haben damit einen weiteren, wichtigen Baustein für unser Verständnis der Neuron-Glia-Kommunikation und ihrer Bedeutung für zelluläre Informationsverarbeitung im Gehirn geliefert.

Literatur

- Barde, Y.-A. (1989): Trophic factors and neuronal survival. *Neuron* 2: 1525-1534.
- Deitmer, J.W. (2003): Die Rolle der Glia für die neuronale Kommunikation. *Neuroforum* 3.03: 98-99.
- Haydon, P.G. (2001): Glia: Listening and talking to the synapse. *Nat. Rev. Neurosci.* 2: 185-193.
- Schipke, C.G., Boucsein, C., Ohlemeyer, C., Kirchhoff, F. und Kettenmann, H. (2002): Astrocyte Ca^{2+} waves trigger responses in microglial cells in brain slices. *FASEB J.* 16: 245-257.

Fragen an die Autoren

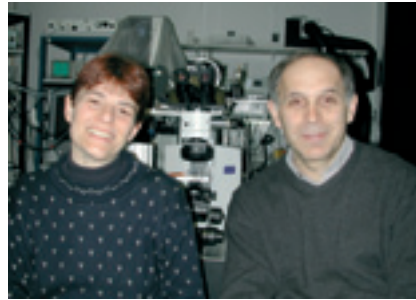
Frage: Wie sind Sie auf die im Artikel beschriebenen Befunde gestoßen? Welche Arbeiten haben Sie zu Ihrer Fragestellung inspiriert?

Christine Rose und Arthur Konnerth: Die überraschende Entdeckung unserer Arbeitsgruppe vor einigen Jahren, dass der Wachstumsfaktor BDNF ähnlich wie ein konventioneller schneller Neurotransmitter auf Nervenzellen wirkt.

Frage: Wann haben Sie begonnen, sich für die Neurowissenschaften zu interessieren?

Christine Rose: Während meines Studiums der Biologie in Konstanz, wo ich die hervorragenden Vorlesungen von Prof. Rathmayer, Florey und Markl hören durfte.

Arthur Konnerth: Während der ersten Semester des Studiums der Medizin. Bereits im 4. Semester hatte ich mit einer neurophysiologischen Promotionsarbeit begonnen.



Christine Rose und Arthur Konnerth

Frage: Warum sind Sie Wissenschaftler geworden?

Christine Rose: Weil Wissenschaft etwas sehr spannendes ist. Sie steckt voller Überraschungen. Als Wissenschaftlerin ist man natürlich in erster Linie Forscherin, aber auch Managerin, Werbefachfrau, Graphikerin, Schriftstellerin, ... Ich kenne kaum einen anderen Beruf, der so abwechslungsreich ist.

Arthur Konnerth: Wegen der Möglichkeit, selbstbestimmt und doch gemeinsam mit vielen Gleichgesinnten arbeiten zu können. Für mich ist Wissenschaft eines der letzten großen Abenteuer.

Frage: Wer oder was hat Sie wissenschaftlich besonders geprägt?

Christine Rose: Natürlich meine gesamte Ausbildung. Besonders motiviert hat mich allerdings ein 8-wöchiger Sommerkurs in Neurobiologie am Marine Biological Institute in Woods Hole, an dem ich während meiner Doktorarbeit teilgenommen habe. Dort habe ich gelernt, dass Wissenschaft Herausforderung ist und wirklich Spaß machen kann.

Arthur Konnerth: Meine akademischen Lehrer Hans Dieter Lux und Uwe Heinemann (Max-Planck-Institut für Psychiatrie), Bert Sakmann und Erwin Neher (Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie) und Clay Armstrong (University of Pennsylvania, USA).

Frage: Welche menschlichen Eigenschaften sind Ihres Erachtens für eine erfolgreiche wissenschaftliche Karriere eine wichtige Voraussetzung?

Christine Rose: Begeisterungsfähigkeit, Motivationsfähigkeit, Durchhaltevermögen und Fleiß. Nicht zu vergessen: die Fähigkeit zu Teamwork.

Arthur Konnerth: Eine hohe Begabung schadet sicherlich nicht, entscheidend sind aber Motivation und die Fähigkeit zur Selbstkritik.

Frage: Wie schätzen Sie die gegenwärtige Situation an den deutschen Universitäten ein?

Christine Rose: Eigentlich ganz positiv. Die immer stärkere Betonung der Drittmittelfinanzierung fördert den Wettbewerb und die Qualität der Forschung. Allerdings sollte mehr Geld für Lehre (sowohl für Personal als auch für Sach- und Verbrauchsmittel) bereitgestellt werden, damit diese sich am neuesten Stand der Wissenschaft orientieren kann.

Arthur Konnerth: Wenig erfreulich, weil Anspruch und Wirklichkeit zunehmend auseinander klaffen. Besonders besorgt bin ich von der Tatsache, dass die Anzahl der Dauerpositionen für den wissenschaftlichen Nachwuchs abnehmen und dass wir in der Medizin immer noch große Schwierigkeiten haben, die wissenschaftlich interessierten Studenten adäquat auszubilden.

Frage: Was raten Sie begabten Studenten, die sich für eine wissenschaftliche Laufbahn interessieren?

Christine Rose: Sich früh darüber klar zu werden, was eine wissenschaftliche Karriere für Privat- und Berufsleben bedeutet und dann unbeirrt ihren Neigungen und Interessen zu folgen.

Arthur Konnerth: Selbstbewusst zu ihrer Neigung zu stehen und sich einen herausragenden Mentor auszusuchen.

Frage: Wie würden Sie die Sonnen- und Schattenseiten Ihres Wissenschaftlerlebens beschreiben?

Christine Rose: Die Sonnenseiten sind sicher, dass man die Fortschritte in der aktuellen Forschung hautnah miterlebt und auch selbst mitgestalten kann. Auch die Interaktion mit Studenten und die Wissensvermittlung ist eine befriedigende Aufgabe. Eine Schattenseite ist, dass für das Verfolgen wissenschaftlicher Themen außerhalb des eigenen Spezialgebietes oft zu wenig Zeit bleibt.

Arthur Konnerth: Die wissenschaftliche Arbeit war und ist für mich eine sehr positive Erfahrung. Es würde mich freuen, wenn die Akzeptanz und Anerkennung unserer Arbeit in der Gesellschaft wieder zunehmen würde.

Frage: Womit beschäftigen Sie sich, wenn Sie nicht forschen oder lehren?

Christine Rose: Vor allem mit meiner Familie, mit lesen und wandern.

Arthur Konnerth: Meine Familie würde antworten: forschen und lehren.