



Über Synapsen, Intelligenz und Gedächtnis – von Menschen und Mäusen –

30. Januar 2014
Christina Spilker

**Intelligenz
Charakter
Gedächtnis**



beruht auf der chemischen Zwiesprache zwischen den Nervenzellen sowie den plastischen Eigenschaften unseres Gehirns

Plastizität



Eigenschaft einzelner Synapsen, Nervenzellen und ganzer Gehirnareale sich in Abhängigkeit ihrer Nutzung zu verändern



Plastizität ist die Grundlage aller Lernprozesse.

**Plastizität auf
synaptischer
Ebene**



wird vermittelt durch Veränderungen der molekularen Zusammensetzung und durch chemische Modifikationen synaptischer Proteine

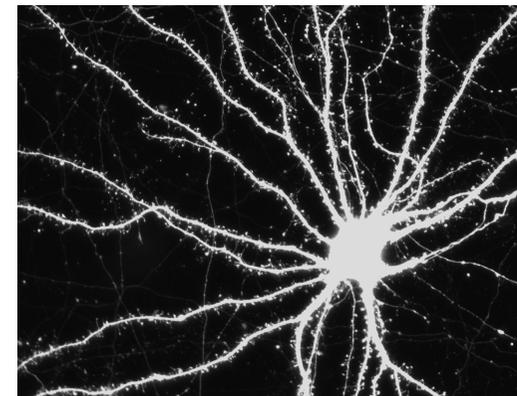
Synaptopathien



neuropsychiatrische Erkrankungen, die auf Störungen in der synaptischer Funktion beruhen (z.B. Epilepsie, Schizophrenie, neurodegenerative Erkrankungen, Autismus und Depression)

- Anzahl von Neuronen: 10^{11} (100 Milliarden)
- Anzahl der Gliazellen: 10^{12}
- Alle Fortsätze in einem Gehirn zusammen haben eine Länge von ca. 500.000 km
- Kontaktstellen je Neuron: bis zu 15.000
- Gesamtzahl von Synapsen: mehrere 100 Billionen
= mehrere 100.000.000.000.000

- Menschliches Genom:
 - 3 Millionen Basenpaare (A-T, C-G)
 - ca. 30.000 Gene



- Vermutung: ca. 50% aller Gene werden ausschließlich im Gehirn aktiviert

axonale Endigung mit
synaptischem Endknöpfchen



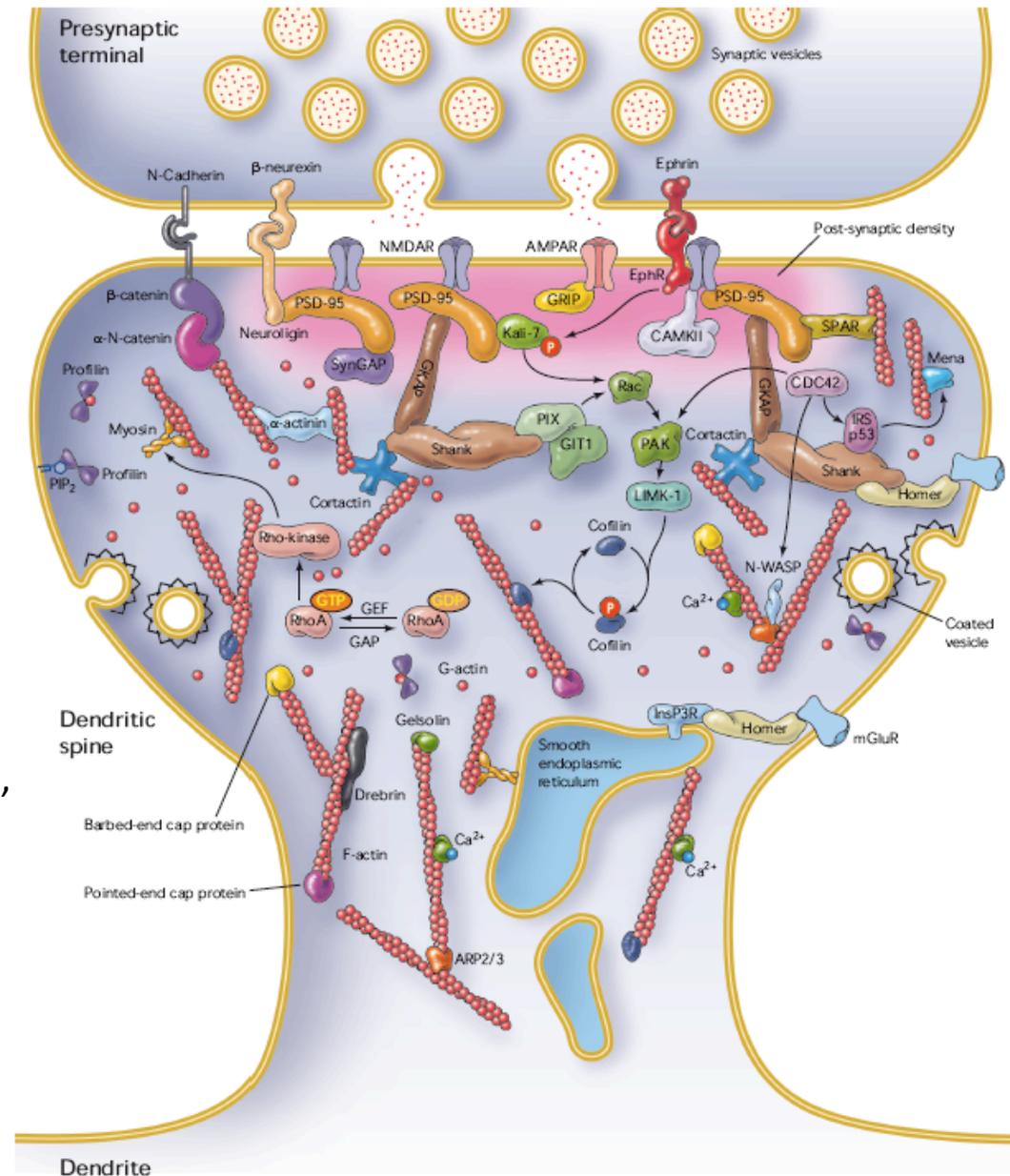
postsynaptischer Teil auf
dendritischem Dorn

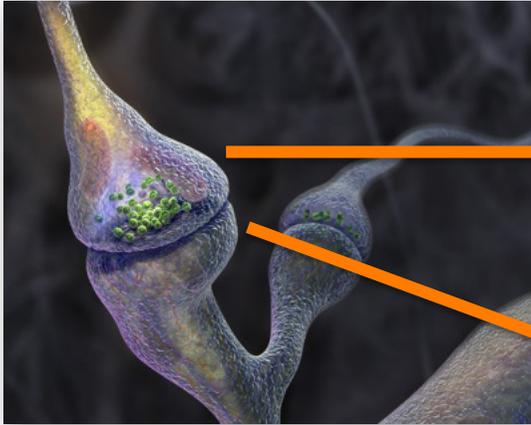
Aufbau und Funktionsweise exzitatorischer glutamaterger Synapsen



- **Präsynapse** mit aktiver Zone:
Ort der Transmitterausschüttung
- **Synaptischer Spalt:** ca. 20 nm
- **Postsynapse mit PSD**
reich an Neurotransmitterrezeptoren,
Zelladhäsionsmolekülen,
zytoplasmatischen Gerüstproteinen,
Signalmolekülen

ca. 1000 unterschiedliche Proteine in der Postsynapse





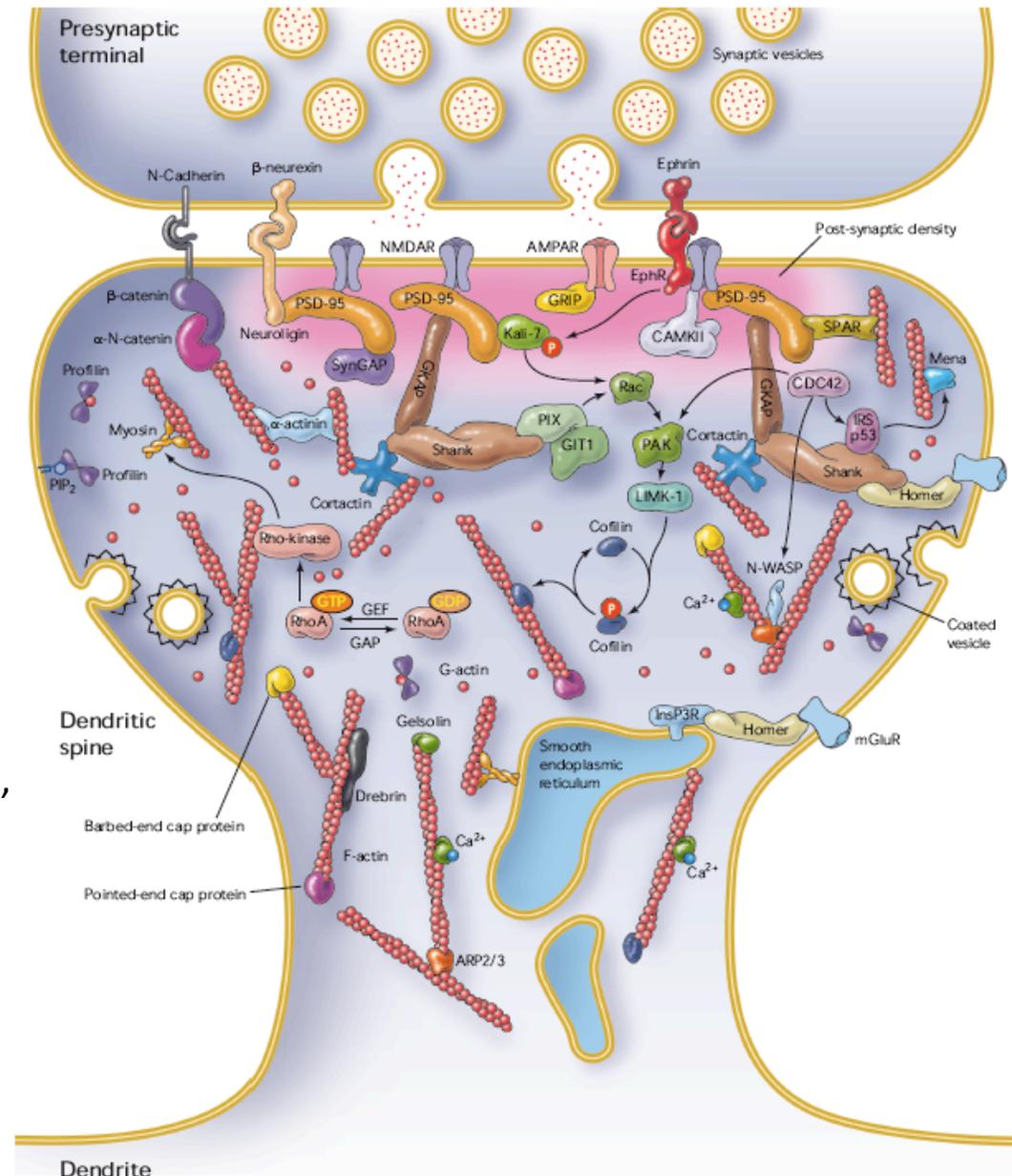
- **Präsynapse** mit aktiver Zone:
Ort der Transmitterausschüttung
- **Synaptischer Spalt:** ca. 20 nm
- **Postsynapse mit PSD**
reich an Neurotransmitterrezeptoren,
Zelladhäsionsmolekülen,
zytoplasmatischen Gerüstproteinen,
Signalmolekülen

ca. 1000 unterschiedliche Proteine in der Postsynapse



elektronenmikroskopische Aufnahme
Sheng & Hoogenraad, 2007, Annu. Rev. Biochem.

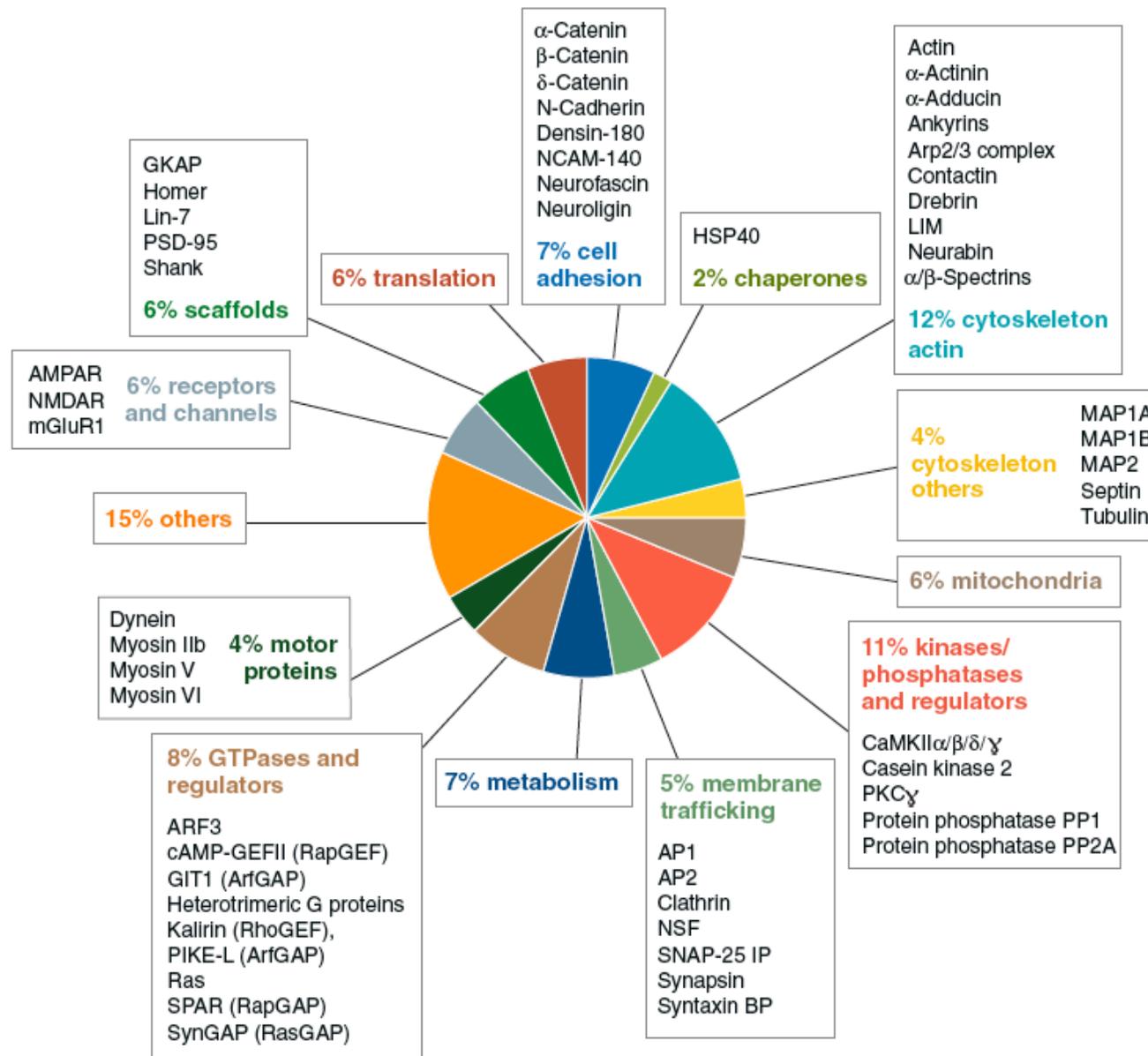
Aufbau und Funktionsweise exzitatorischer glutamaterger Synapsen



- **Präsynapse** mit aktiver Zone:
Ort der Transmitterausschüttung
- **Synaptischer Spalt:** ca. 20 nm
- **Postsynapse mit PSD**
reich an Neurotransmitterrezeptoren,
Zelladhäsionsmolekülen,
zytoplasmatischen Gerüstproteinen,
Signalmolekülen

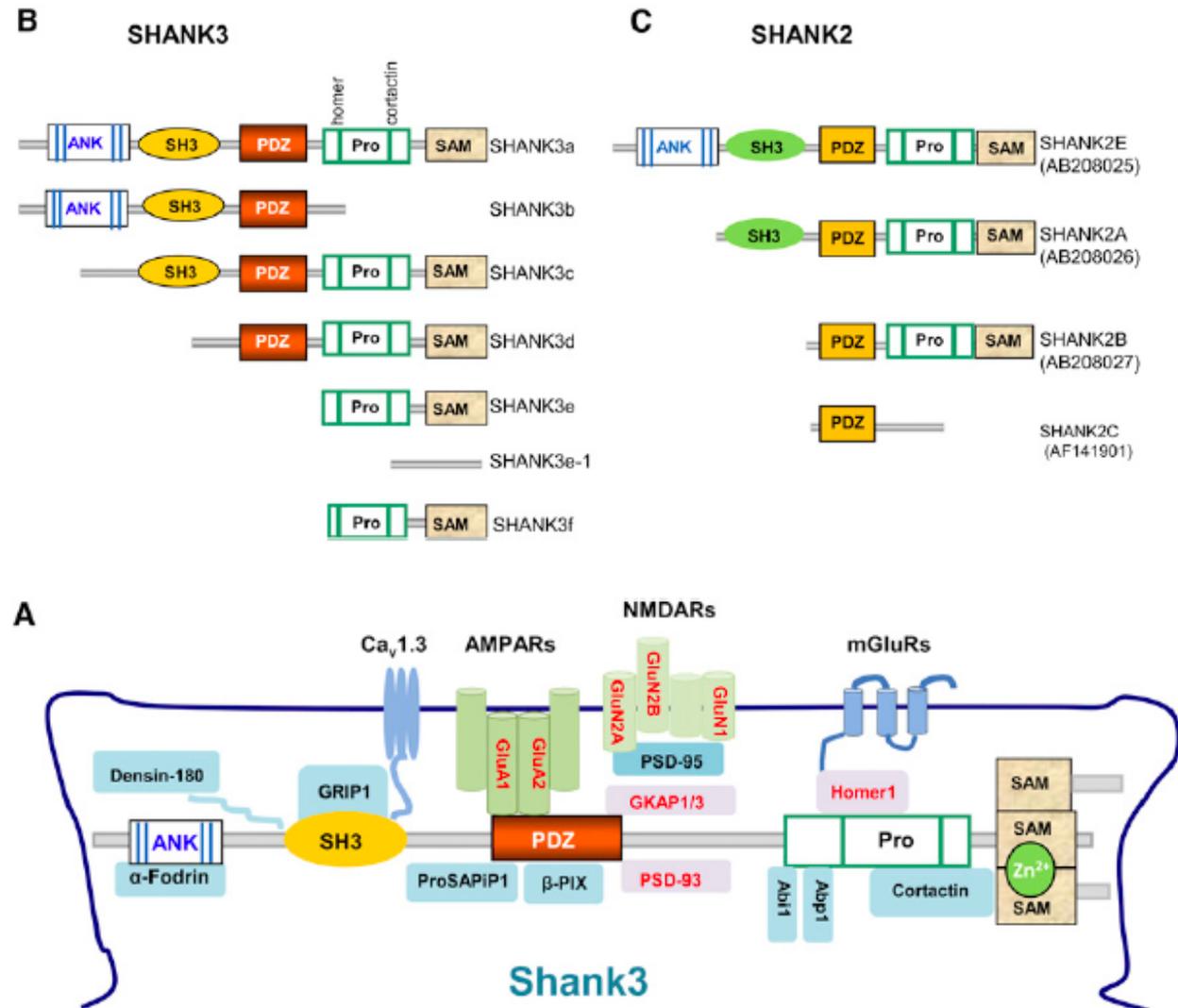
ca. 1000 unterschiedliche Proteine in der Postsynapse

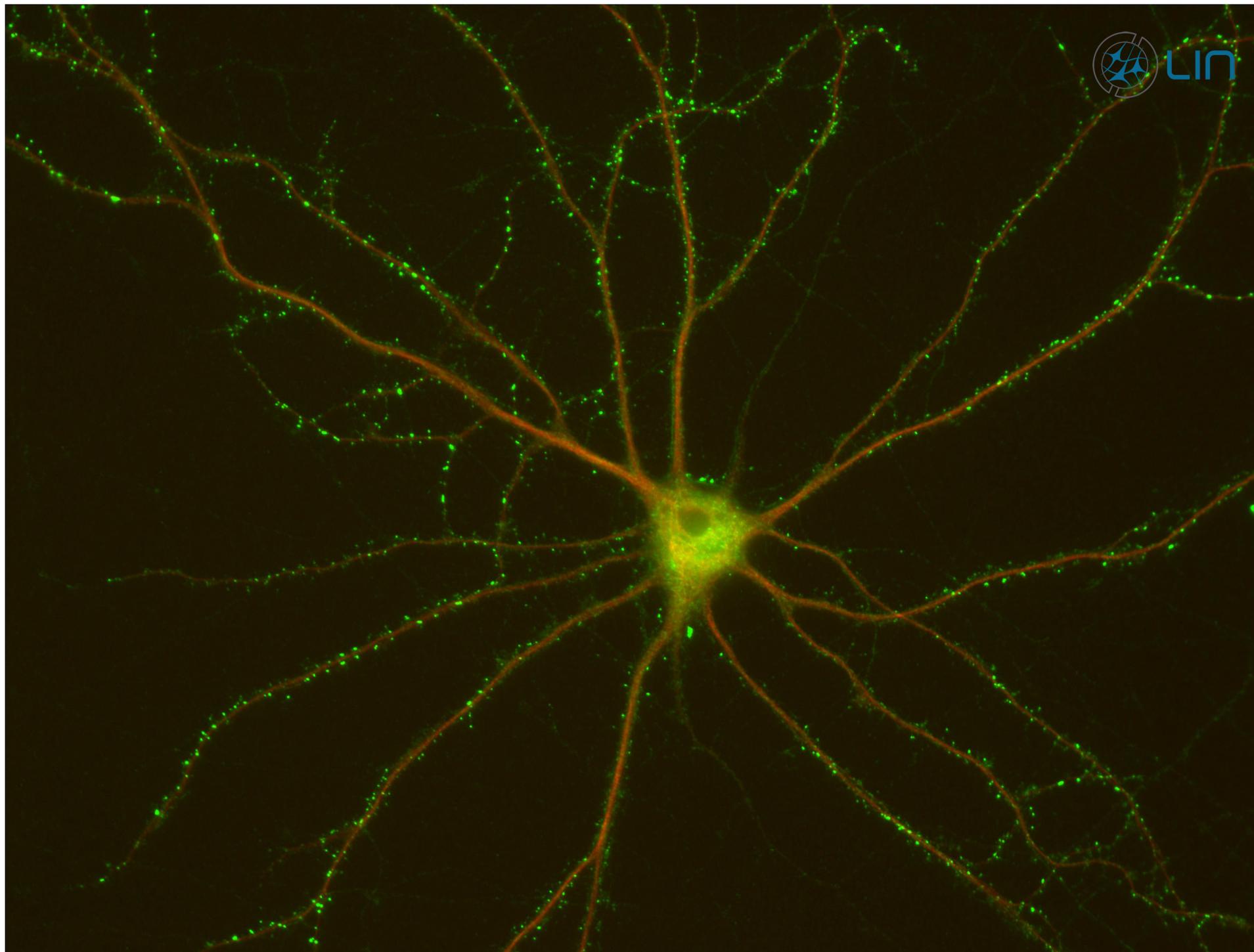
Klassifizierung von Proteinen der PSD-Fraktion des Vorderhirns



Die Familie der ProSAP / Shank-Proteine

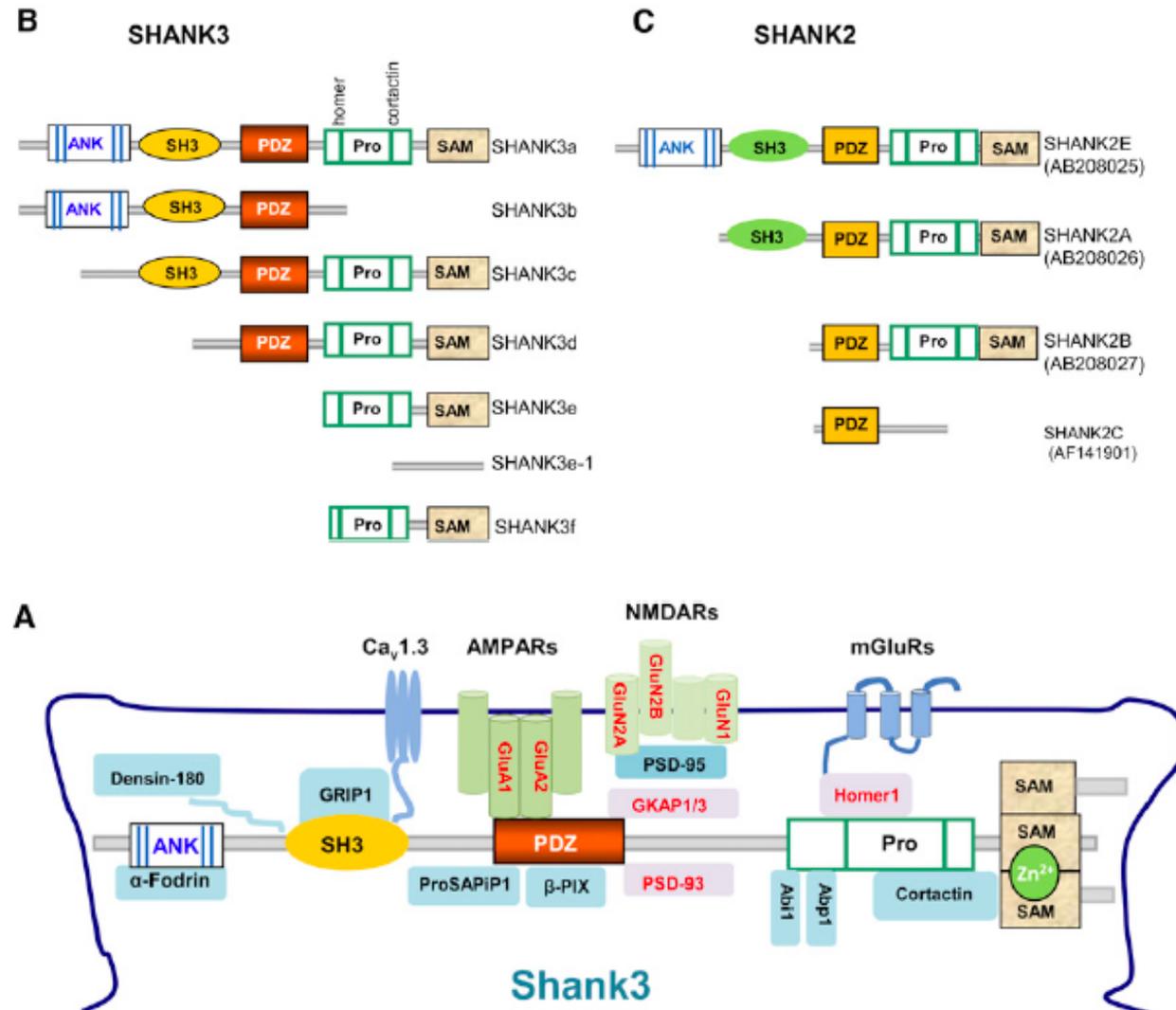
- ProSAP1/Shank2
- ProSAP2/Shank3
- ProSAP3/Shank1
- fast ausschließlich synaptisch lokalisiert
- können durch ihre komplexe Domänenstruktur eine Vielzahl von Protein-Interaktionen eingehen
- gelten als Hauptorganisatoren von großen Proteinkomplexen in der postsynaptischen Dichte
- verbinden Signalkomplexe mit dem synaptischen Aktin-Zytoskelett
- Mutationen in den Genen für ProSAPs/Shanks werden als mitursächlich für die Entstehung von Autismus angesehen





Die Familie der ProSAP / Shank-Proteine

- ProSAP1/Shank2
- ProSAP2/Shank3
- ProSAP3/Shank1
- fast ausschließlich synaptisch lokalisiert
- können durch ihre komplexe Domänenstruktur eine Vielzahl von Protein-Interaktionen eingehen
- gelten als Hauptorganisatoren von großen Proteinkomplexen in der postsynaptischen Dichte
- verbinden Signalkomplexe mit dem synaptischen Aktin-Zytoskelett
- Mutationen in den Genen für ProSAPs/Shanks werden als mitursächlich für die Entstehung von Autismus angesehen



- zuerst beschrieben von Kanner und Asperger vor ca. 70 Jahren
- Definition:
- angeborene, unheilbare Wahrnehmungs- und Informationsverarbeitungsstörung des Gehirns, die sich durch Schwächen in sozialer Interaktion und Kommunikation sowie durch stereotype Verhaltensweisen aber auch Stärken bei Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Intelligenz zeigt (Inselbegabungen!)
- Vielzahl an Symptomen, ein weites Spektrum an klinischen Manifestationen und eine große Variationsbreite von Ausprägungsgraden, die eine genaue Diagnostizierung dieser Störungen oft erschweren

 Autismusspektrum (Autismusspektrums-Störung)

Häufigkeit der autistischen Spektrumstörungen

Alle autistischen Spektrumstörungen:	6-7	pro 1000
Frühkindlicher Autismus:	1,3-2,2	pro 1000
Asperger-Autismus:	1-3	pro 1000
Andere tiefgreifende Entwicklungsstörungen:	3,3	pro 1000

Beispiel: Mikrodeletion 22q13.3 (Phelan-McDermid-Syndrom)



- in den meisten Fällen verursacht durch einen Bruch im terminalen Langarmende des Chromosoms 22, wobei das distale Ende verloren geht
- die Deletion variiert in der Größe von 100 kb bis über 9 Mb
- **klinische Symptome:**
- Entwicklungsverzögerung, die vor allem die Sprache betrifft, bis hin zum Fehlen der expressiven Sprache; ausgeprägte Muskelhypotonie; autistische Verhaltensweisen, geistige Behinderung
- kleinste überlappende Deletionsregion enthält das **SHANK3/ProSAP2-Gen**, dessen Haploinsuffizienz die meisten neurologischen Symptome des Phelan-McDermid-Syndroms verursacht

ORIGINAL ARTICLE

Association between deletion size and important phenotypes expands the genomic region of interest in Phelan–McDermid syndrome (22q13 deletion syndrome)

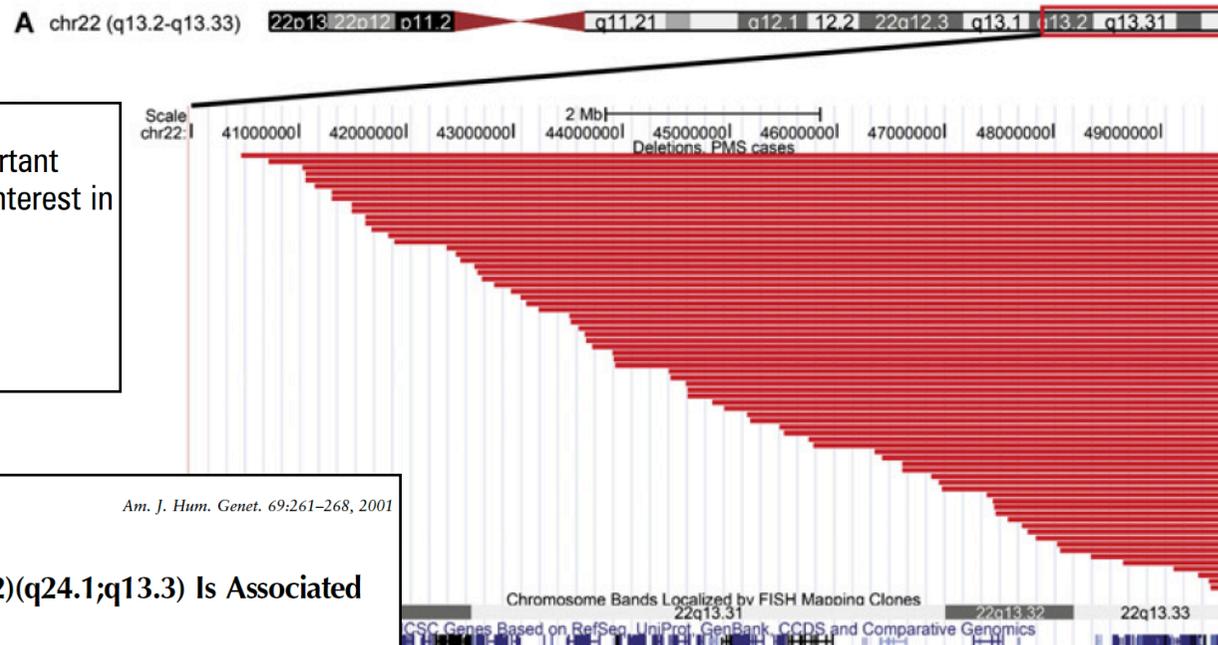
Sara M Sarasua,^{1,2} Alka Dwivedi,¹ Luigi Boccuto,¹ Jonathan D Rollins,¹ Chin-Fu Chen,^{1,2} R Curtis Rogers,^{1,2} Katy Phelan,³ Barbara R DuPont,^{1,2} Julianne S Collins^{1,2}

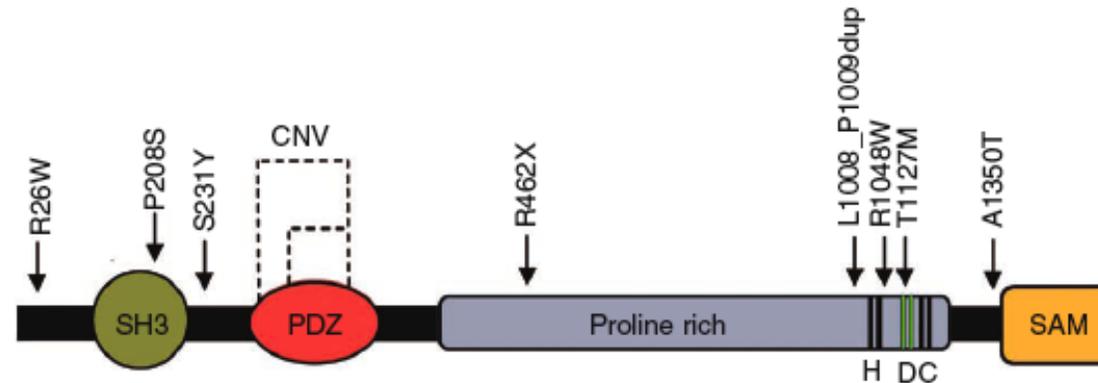
Am. J. Hum. Genet. 69:261–268, 2001

Disruption of the ProSAP2 Gene in a t(12;22)(q24.1;q13.3) Is Associated with the 22q13.3 Deletion Syndrome

Maria Clara Bonaglia,^{1,*} Roberto Giorda,^{1,*} Renato Borgatti,¹ Giorgio Felisari,¹ Chiara Gagliardi,¹ Angelo Selicorni,^{1,2} and Orsetta Zuffardi^{3,4}

¹IRCCS E. Medea, Bosisio Parini, Lecco, Italy; ²Clinica Pediatrica De Marchi and ³Laboratorio Citogenetica, Ospedale San Raffaele, Milano; and ⁴Biologia Generale e Genetica Medica, Università Pavia, Pavia, Italy





nature
genetics



verschiedene Mutationen im ProSAP1-Gen konnten ebenfalls mit Autismus und mentaler Retardierung in Zusammenhang gebracht werden

Mutations in the *SHANK2* synaptic scaffolding gene in autism spectrum disorder and mental retardation

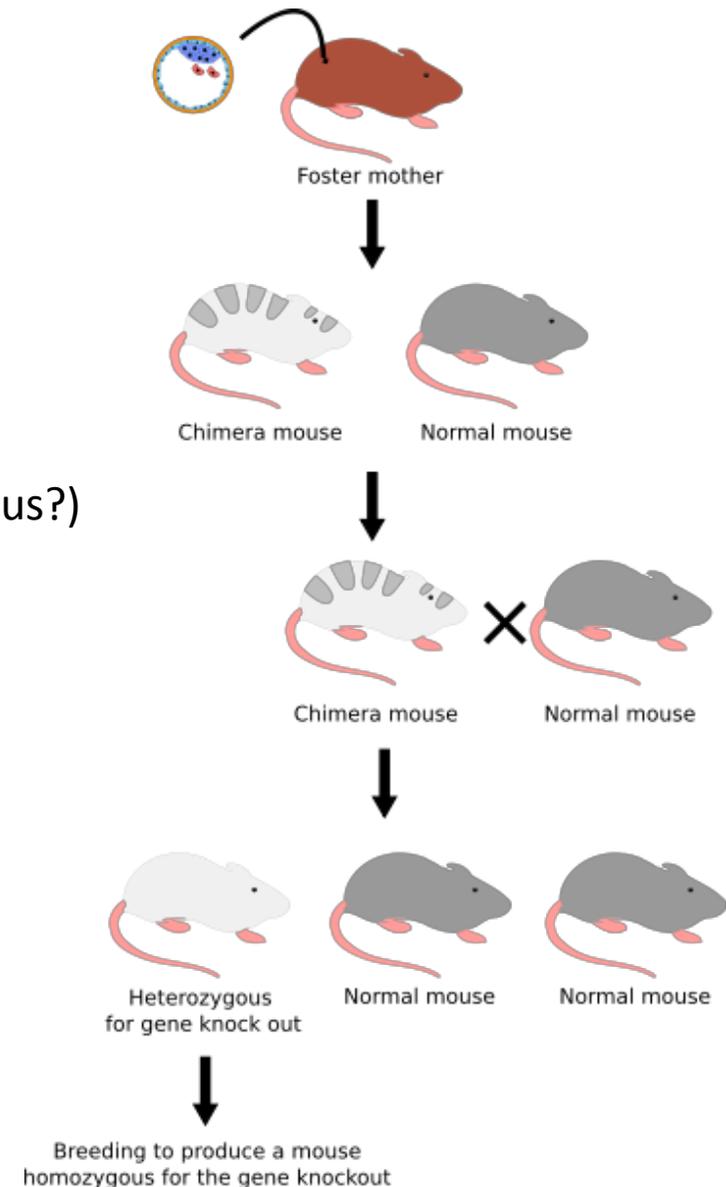
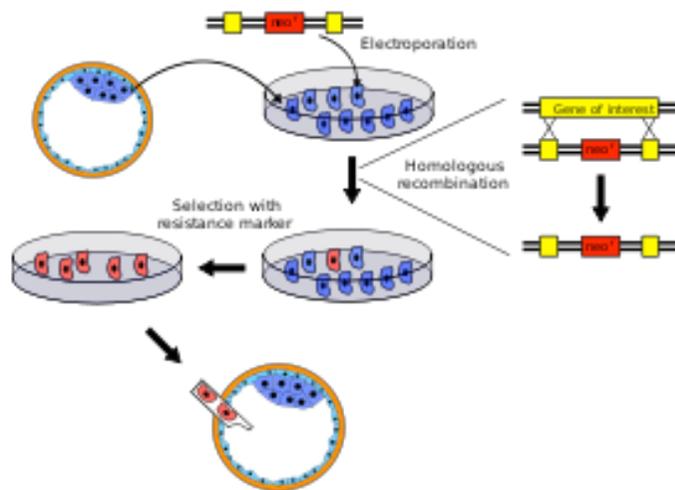
Simone Berkel¹, Christian R Marshall², Birgit Weiss¹, Jennifer Howe², Ralph Roeth¹, Ute Moog³, Volker Endris¹, Wendy Roberts⁴, Peter Szatmari⁵, Dalila Pinto², Michael Bonin⁶, Angelika Riess⁶, Hartmut Engels⁷, Rolf Sprengel⁸, Stephen W Scherer^{2,9} & Gudrun A Rappold¹

- ➔ Die Identifikation von einzelnen Mutationen oder Deletionen in bestimmten Genen erklärt noch nicht die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen bei der Entstehung von ASD!
- ➔ Tiermodelle helfen bei der Aufklärung der zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen sowie bei der Entdeckung und Entwicklung geeigneter therapeutischer Strategien.

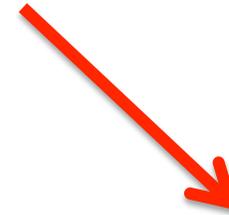


Gene-Targeting durch homologe Rekombination

- gezielter knock-out eines Gens durch Deletion von Exonen / Austausch gegen Indikatorgene
(Bedeutung des Gens für den Gesamtorganismus?)
- Austausch des Wildtyp-Gens gegen ein Gen, das eine bestimmte Mutation trägt
(Bedeutung der Mutation auf den Gesamtorganismus?)



Auswirkung des knock-outs auf den Gesamtorganismus ?



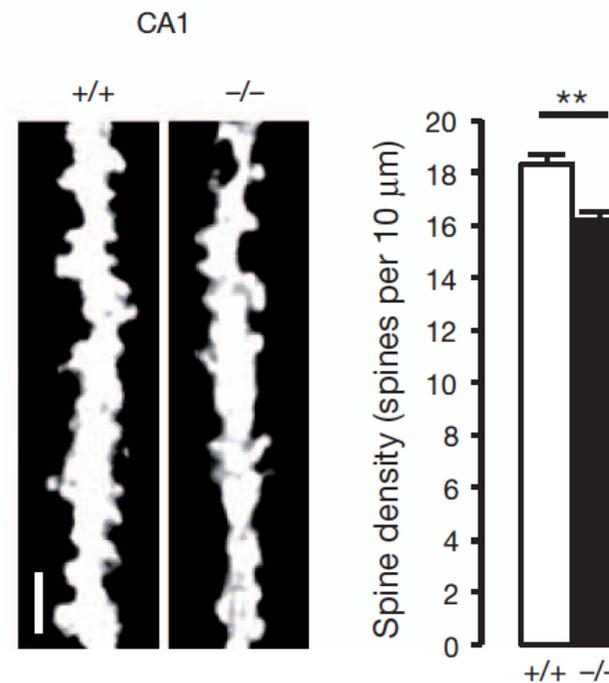
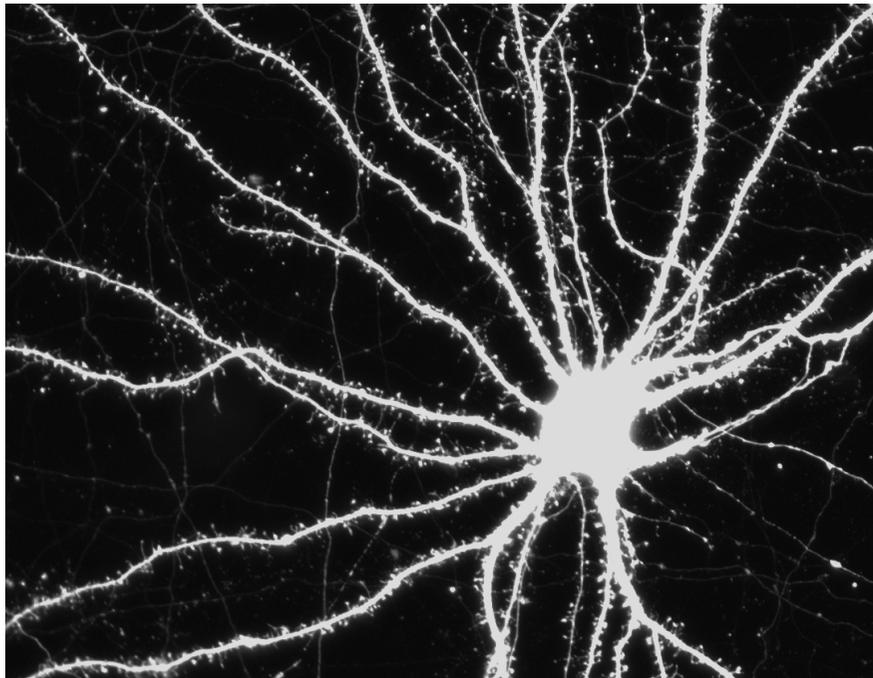
- **morphologische Untersuchungen**
z.B. Auswirkung auf die Anzahl der Synapsen, Größe der dendritischen Dornen
- **biochemische Untersuchungen**
z.B. Veränderter Gehalt an bestimmten Synaptischen Proteinen
- **Untersuchung der synaptischen Transmission** (elektrophysiologische Untersuchungen)

Verhaltensexperimente (im Hinblick auf Autismus)

- Lern- und Gedächtnistests
- Soziales Verhalten
- „Home-Cage Behavior“: Verhalten im eigenen Käfig, Langzeitbeobachtungen
- Repetitives Verhalten
- Ultraschallvokalisation
- weitere Test, z.B. zum Nestbautrieb

- **morphologische Untersuchungen**
z.B. Auswirkung der Mutation auf Anzahl der Synapsen, Größe der dendritischen Dornen
- biochemische Untersuchungen

- verringerte Anzahl an dendritischen Dornen
- veränderte molekulare Zusammensetzung der Synapsen

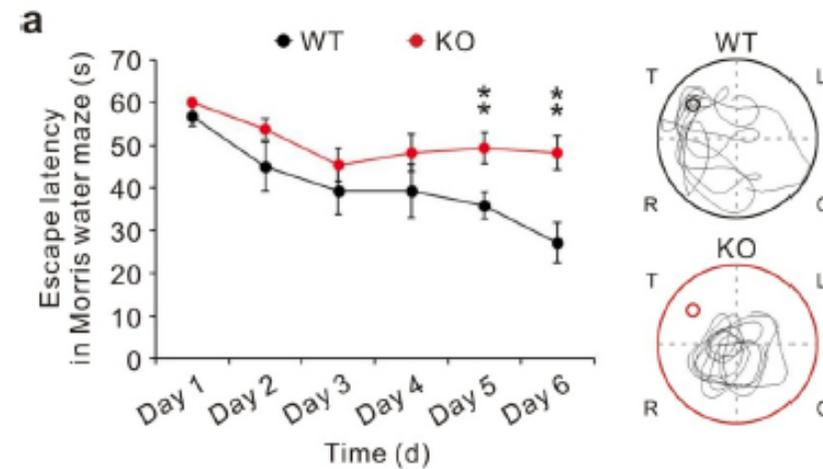


Schmeisser et al., 2012, Nature

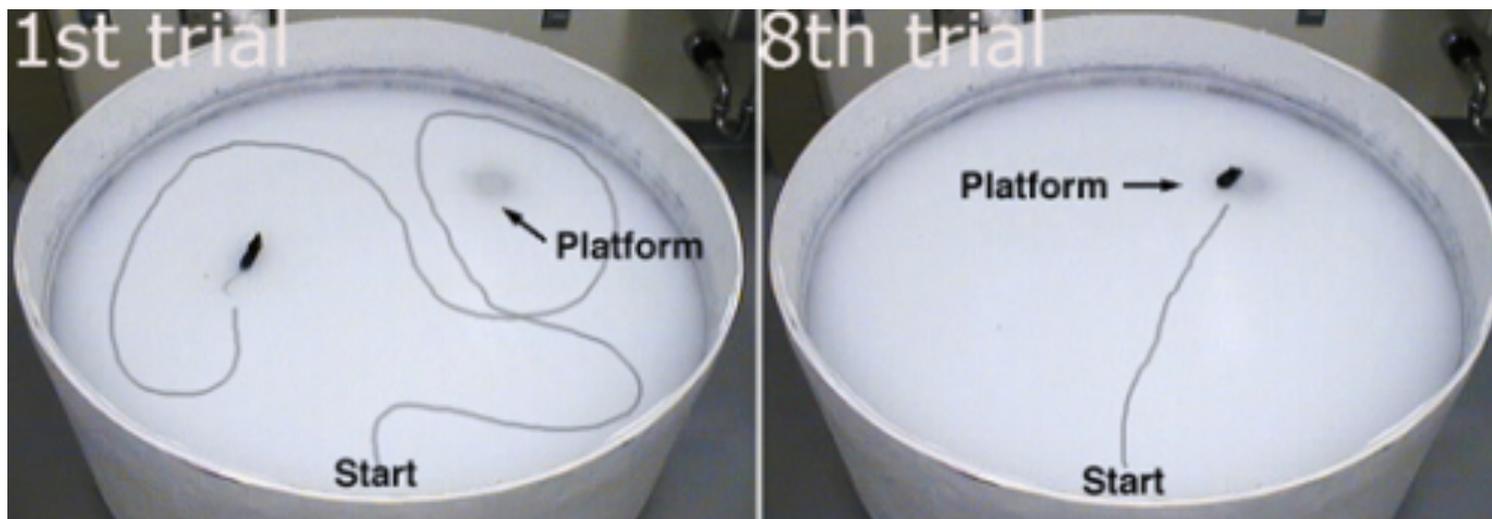
Verhaltensexperimente

- Lern- und Gedächtnistests

- ProSAP1-Mutanten zeigen schlechteres räumliches Lernen als Wildtyp-Mäuse



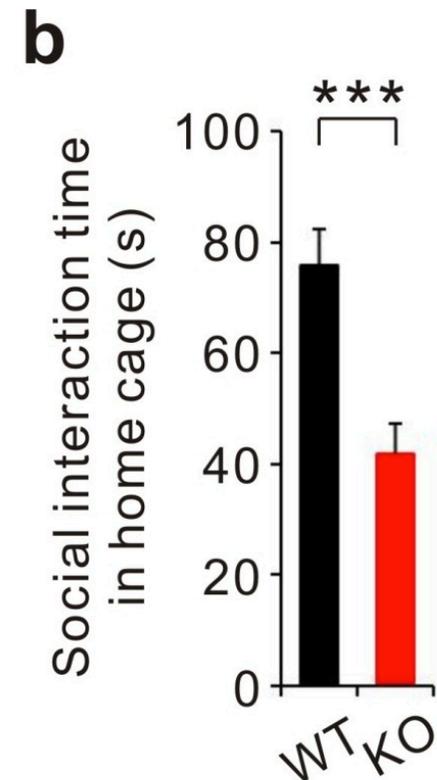
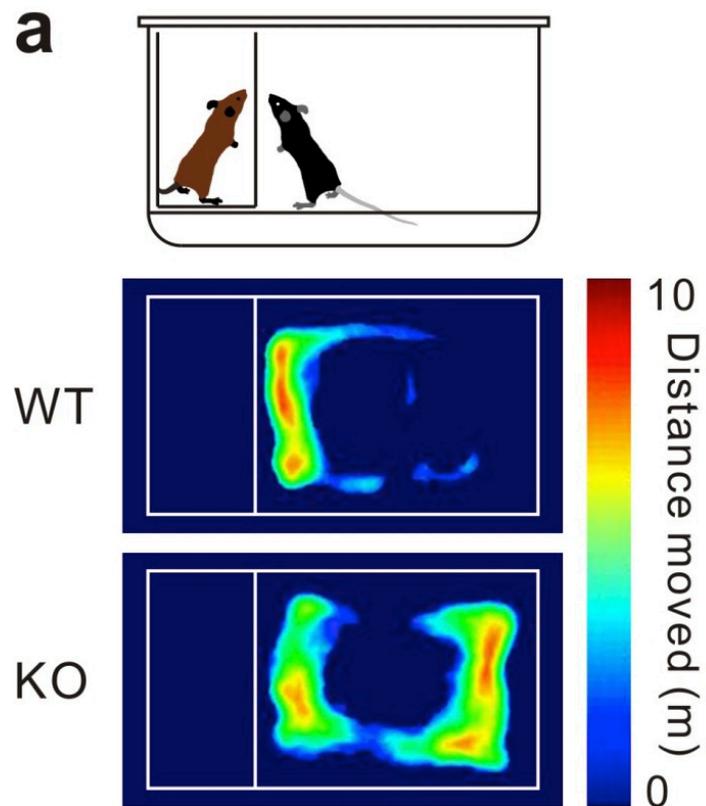
Won et al., 2012, Nature



Quelle: neuroamer.wordpress.com

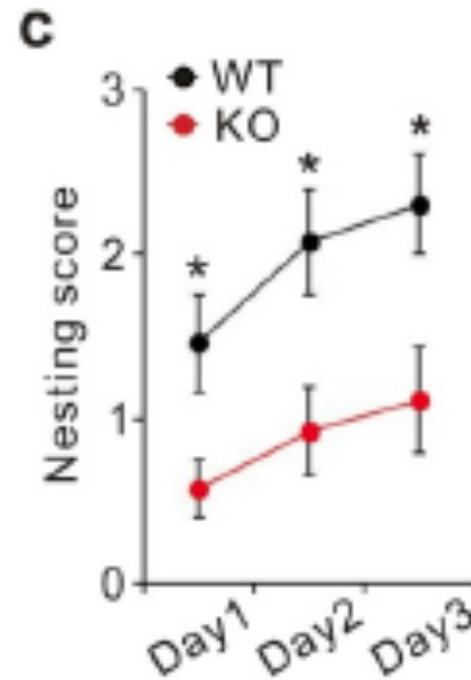
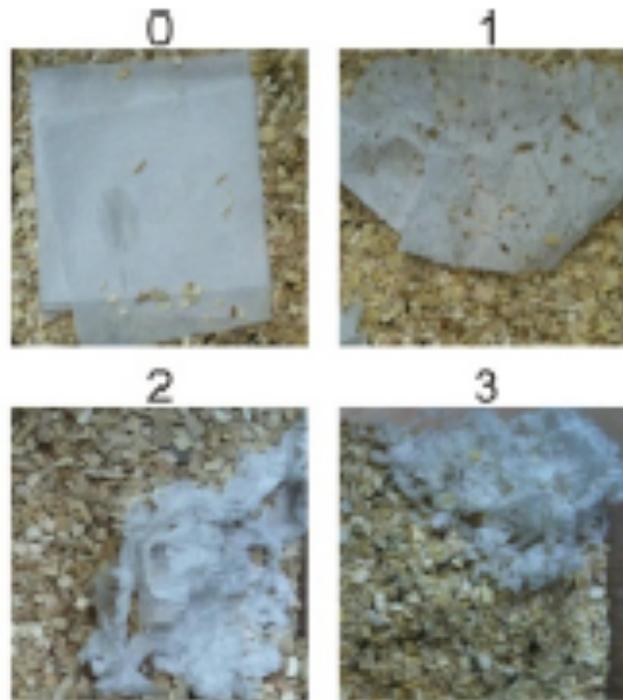
Verhaltensexperimente

- Soziales Verhalten



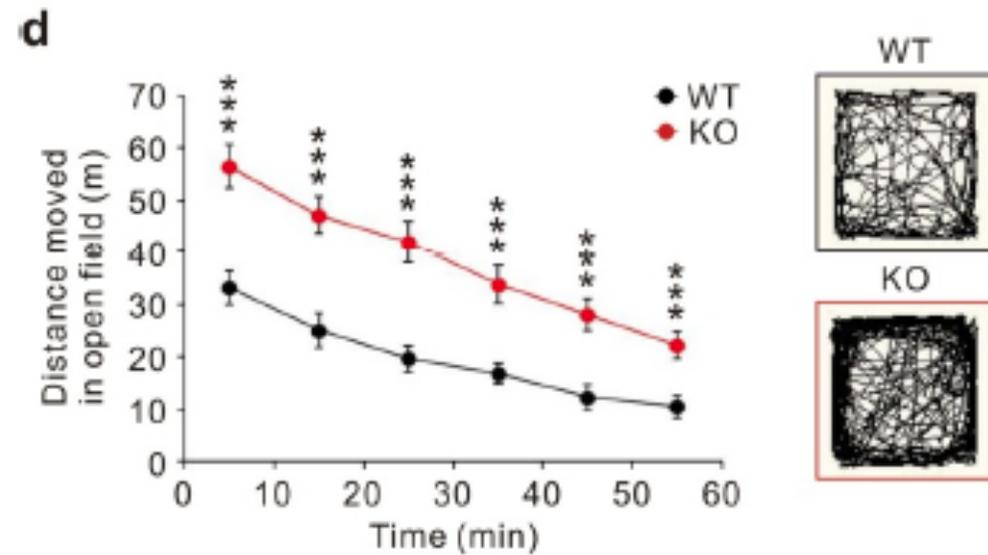
Verhaltensexperimente

- Soziales Verhalten
z.B. zum Nestbautrieb



Verhaltensexperimente

- Repetitives Verhalten
- Hyperaktivität



- **Das Wissen um die molekulare Zusammensetzung und die biochemischen und zellbiologischen Vorgänge, die in Synapsen ablaufen, ist essentiell, um Synaptische Funktion und Plastizität sowie die Entstehung bestimmter neuropsychiatrischer Erkrankungen verstehen zu können.**
- **Die ProSAPs/Shanks sind eine Proteinfamilie, die als Organisatoren von großen Proteinkomplexen eine zentrale Rolle in der Postsynaptischen Dichte spielen.**
- **Neurobiologische Untersuchungen an Mausmodellen für ProSAP/Shank-Proteinen u.a. haben dazu beigetragen, dass heutzutage synaptische Dysfunktion als Ursache von Autismuserkrankungen angesehen wird.**
- **Auch bei anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen (Schizophrenie, Bipolare Störungen, Depression) werden genetische Defekte als ursächlich angesehen.**



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!