

## Synapsenreifung

# Yin und Yang beim Lernen im jungen Gehirn: Balance von PSD-95 und PSD-93

SIEGRID LÖWEL

ABTEILUNG SYSTEMISCHE NEUROBIOLOGIE, CAMPUS INSTITUTE FOR DYNAMICS OF BIOLOGICAL NETWORKS, UNIVERSITÄT GÖTTINGEN

**During development, there are restricted time windows (critical periods) in which the juvenile brain is particularly plastic and gets optimized in an activity-dependent way. The balance between two signalling scaffold proteins of excitatory synapses with opposing functions is essential for both synapse maturation and the timing of critical periods. We hope that our new results will help to develop strategies for rehabilitation after brain lesions and for treating neurodevelopmental disorders.**

DOI: 10.1007/s12268-020-1355-9  
© Die Autorin 2020

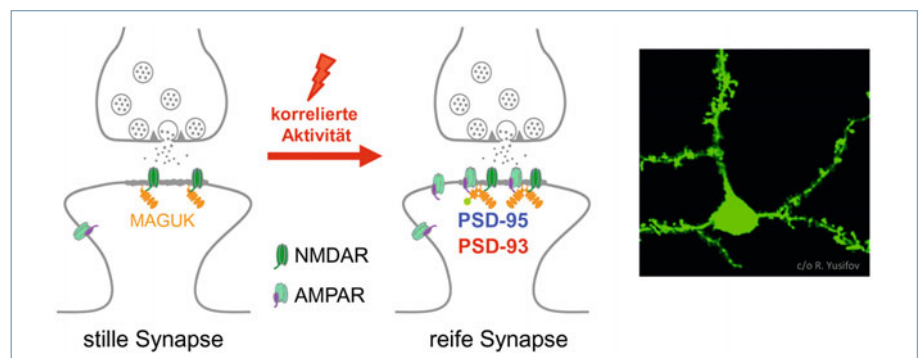
■ Es ist schon lange bekannt, dass Nervennetze sich zunächst hauptsächlich unter genetischer Kontrolle und aufgrund molekularer Wechselwirkungen ausbilden, dann jedoch Erfahrung und Training benötigen, um die Schaltkreise und damit die Fähigkeiten des Gehirns zu optimieren. Unser Gehirn nutzt dafür während seiner frühen Entwicklung besondere Zeitfenster, „kritische Phasen“, in denen es außerordentlich plastisch, das heißt lern- und anpassungsfähig, ist. In dieser Zeit bewirken im jungen Gehirn vor allem Erfahrungen, also aktives Lernen in der Welt, dass die Verschaltungen zwischen Nervenzellen reorganisiert und – wenn alles ohne Störungen „gut“ läuft – optimiert werden. Entsprechend wichtig ist es, dass wir unseren Kindern Raum geben, diese Erfahrungen zu sammeln. Bekannte Beispiele für kritische Phasen sind die Nachlaufprägung und das Gesangslernen bei Vögeln sowie der Erwerb kognitiver Funktionen, wie linguistische und musikalische Fähigkeiten, beim Menschen. Charakteristisches Merkmal kritischer Phasen ist, dass eine bestimmte Erfahrung in einem begrenzten Zeitfenster gemacht werden muss, damit sich das zugehörige neuronale Netzwerk und seine Leistungsfähigkeit optimal entwickeln können. Das Fehlen bestimmter (sensorischer) Reize in diesen Zeitfenstern, z. B. von visuellen

Reizen (durch eine trübe Linse oder ein hängendes Augenlid) während der Entwicklung der Sehrinde, das heißt desjenigen Teils der Hirnrinde, der Sehreize verarbeitet, kann zu irreversiblen Beeinträchtigungen der Sehleistungen im späteren Leben führen.

### Die Bedeutung „stiller“ Synapsen

In enger Zusammenarbeit mit dem Labor von Prof. Dr. Oliver Schlüter (Universitäten Göttingen und Pittsburgh, USA) konnten wir vor ein paar Jahren zeigen, dass für die Reifung

der Kontaktstellen zwischen den Hauptnervenzellen der Hirnrinde (den erregenden Pyramidenzellen) die vielen „stillen“ Synapsen (neugeborene Synapsen in unreifen Gehirnen) eine äußerst wichtige Rolle spielen (Abb. 1, [1]). Diese stillen Synapsen enthalten anfangs „nur“ NMDA(N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptoren, die unter normalen Bedingungen (am Ruhepotenzial der Zelle) nicht vom erregenden Neurotransmitter Glutamat aktiviert werden: Sie können keine elektrische Erregung an der nachfolgenden Zelle auslösen – und damit auch keine Information weiterleiten. Die stillen Synapsen reifen erst nach starker Aktivierung, also wenn beispielsweise viele Zellen gleichzeitig (korreliert) aktiv sind, wodurch dann auch AMPA( $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure)-Rezeptoren in die Postsynapse eingebaut und von Glutamat aktiviert werden. Wie genau Hirnfunktionen während der kritischen Phasen etabliert werden und welche spezifischen zellulären und molekularen Prozesse hierfür entscheidend sind, ist Gegenstand intensiver Forschungen und wissenschaftlicher Diskussionen [2]. Unsere neuesten Untersuchungen zeigen, dass für die Reifung der stillen Synapsen die Balance zweier Signalproteine mit entgegengesetzter Funktion eine entscheidende



▲ **Abb. 1:** Die Reifung stiller Synapsen, die nur NMDA-Rezeptoren (NMDAR) besitzen, beendet kritische Phasen bei der Entwicklung neuronaler Schaltkreise: Starke (korrelierte) Aktivität bewirkt die Integration von AMPA-Rezeptoren (AMPA) in die Postsynapse erregender Synapsen. Dieser wichtige Reifungsschritt wird durch die Balance der Signalproteine PSD-95 und PSD-93 gesteuert. **Rechts:** Fluoreszenzmarkierte Pyramidenzelle aus der Sehrinde (c/o R. Yusifov), deren dendritische Dornen erregende Synapsen tragen. PSD-95 und PSD-93 gehören zur Superfamilie der MAGUK(membrane-associated guanylate kinase)-Signalproteine.

Rolle spielt (**Abb. 2**, [1, 3]). Es ist ein Novum, dass zwei sehr ähnliche Proteine, nämlich die postsynaptischen Signalproteine PSD(*postsynaptic density*)-95 (Gen: *Dlg4*) und PSD-93 (Gen: *Dlg2*), die in der Evolution durch Duplikation eines einzelnen Urgens entstanden sind, entgegengesetzte Funktionen bei der Umwandlung von Synapsen von einem unreifen in einen aktiven Zustand besitzen. Bisher wurde angenommen, dass diese paraloge Proteine ähnliche Funktionen für die Reifung der glutamatergen Synapsen im Gehirn aufweisen. PSD-95 und PSD-93 orchestrieren in exzitatorischen Synapsen die Zusammenlagerung von Rezeptoren, Ionenkanälen und weiteren Signalproteinen und regulieren unter anderem die Synapsenstärke.

### Die Balance von PSD-95 und PSD-93 reguliert die Synapsenreifung und das Timing kritischer Phasen

Betrachtet man die Hauptzelltypen, die am Aufbau von Nervennetzwerken in der Hirnrinde beteiligt sind, so sind dies ca. 20 Prozent inhibitorische und 80 Prozent exzitatorische Zellen, wie z. B. die Pyramidenzellen. Die 20 Prozent inhibitorischen Nervenzellen verwenden alle den Neurotransmitter GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure), der in nachgeschalteten Nervenzellen eine Hemmung (Hyperpolarisation des Membranpotenzials) auslöst. GABAerge Nervenzellen treten in vielen sowohl morphologisch als auch funktionell unterschiedlichen Typen auf, die man meistens anhand von zusätzlich zum inhibitorischen Neurotransmitter exprimierten Neuropeptiden identifiziert. Die Untersuchung dieser inhibitorischen Nervennetzwerke und ihrer Wirkung auf die Hirnfunktion hat sich in den letzten 10 bis 15 Jahren sehr großer Beliebtheit erfreut und eine Fülle wichtiger Erkenntnisse geliefert [2, 4]: Die meisten Forscher sind sich darüber einig, dass inhibitorische Netzwerke so wichtige Funktionen wie Aufmerksamkeit und Motivation und damit den Verhaltenskontext einer Situation vermitteln. Zusätzlich ist eine gängige Meinung, dass die Stärke der Inhibition in kortikalen Schaltkreisen das Timing kritischer Phasen in der Hirnentwicklung steuert: Kritische Phasen können erst beginnen, wenn inhibitorische Schaltkreise einen bestimmten Reifegrad erreicht haben, und enden bei zu viel Hemmung und/oder wenn weitere Moleküle – „Plastizitätsbremsen“ – exprimiert werden und damit ver-

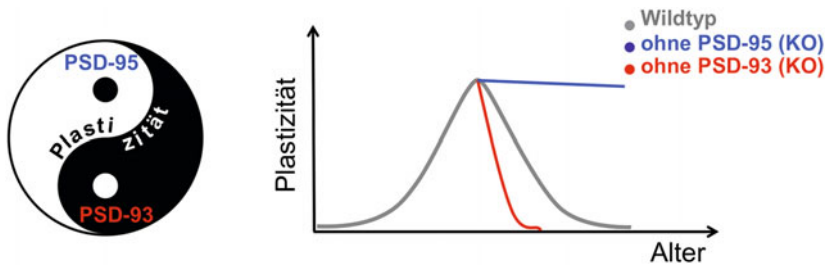
hindern, dass sich Schaltkreise und Synapsen wie bei jungen Tieren verändern. Während die Rolle der Inhibition für das Öffnen kritischer Phasen allgemein akzeptiert wird [5], ist dies beim Beenden kritischer Phasen anders. Unsere neuen Forschungsergebnisse zeigen klar, dass zu viel Hemmung nicht der alleinige Regulator für das Enden kritischer Phasen sein kann, da wir unter anderem nachweisen konnten, dass es auch in Gegenwart hoher Hemmung (wie bei erwachsenen Tieren) juvenile Plastizität geben kann, nämlich wenn PSD-95 fehlt oder herunterreguliert wurde (**Abb. 3**, [1]).

Während das Protein PSD-95 notwendig ist, um die Kontaktstellen zwischen Nervenzellen (Synapsen) reifen zu lassen, bremst PSD-93 diesen Prozess. Als Folge davon reifen bei Mäusen, denen das Protein PSD-93 fehlt, Synapsen schneller, und die Anzahl stiller Synapsen nimmt schneller ab. Auch eine kritische Phase der Sehrindenentwicklung endet früher als bei genetisch unveränderten Wildtyptieren. Mäuse ohne PSD-95 zeigen dagegen eine lebenslange Lernfähigkeit (Plastizität) in der Sehrinde, wie sie sonst nur während der kritischen Phase beobachtet wird (**Abb. 2**). Ihre Synapsen bleiben unreif, und der Anteil stiller Synapsen ist extrem erhöht: Ohne PSD-95 bleibt die Hälfte aller Synapsen in der Sehrinde lebenslang „still“. Mit der Synapsenreifung werden AMPA-Rezeptoren in die Postsynapse eingebaut. Für diesen Schritt ist PSD-95 notwendig. Diese „gereiften“ Synapsen sind dann nicht mehr still, sondern leiten Signale von einer zur nächsten Nervenzelle weiter. Außerdem konnten wir nachweisen, dass PSD-95 nicht nur für die Reifung junger Synapsen, sondern auch für die Stabilisierung reifer Synapsen notwendig ist: Wird bei bereits ausgereiften Schaltkreisen, nach Beendigung der kritischen Phase, die Expression des PSD-95 herunterreguliert (Knock-down, **Abb. 3**), stellt sich der „junge“ Synapsenzustand und eine jugendliche Plastizität wieder her. PSD-95 ist somit notwendig für die Synapsenreifung und -stabilisierung, während PSD-93 diesen Prozess bremst und damit die erfahrungsabhängige Optimierung der Nervennetzwerke ermöglicht.

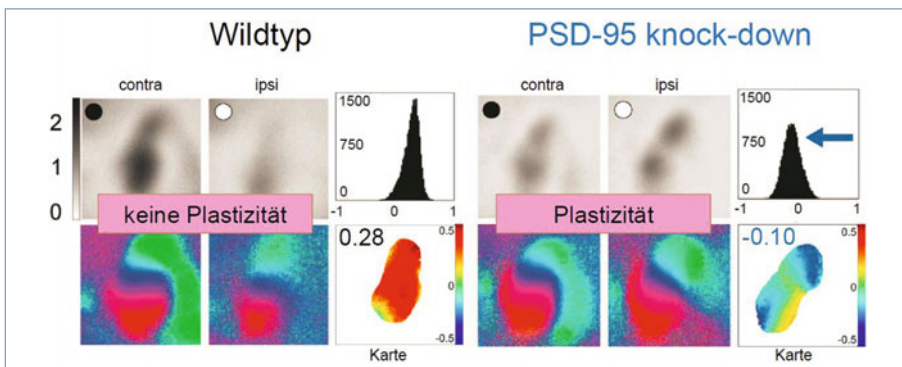
Außerdem hatten Mäuse, die entweder kein PSD-95- oder kein PSD-93-Protein herstellen konnten, eingeschränkte visuelle Wahrnehmungsleistungen [3] – wie auch Patienten mit Williams-Syndrom, einer seltenen mit PSD-95 assoziierten Neuroent-

# Hier steht eine Anzeige.

 Springer



▲ **Abb. 2:** Das Yin und Yang der Synapsenreifung und Hirnrindenplastizität. Gegensätzliche Funktionen zweier postsynaptischer Proteine ermöglichen die Synapsenreifung und kontrollieren das Timing kritischer Phasen: Ohne PSD-95 (Knock-out, KO) reifen die Synapsen nicht, und die Schaltkreise bleiben lebenslang plastisch; ohne PSD-93 (KO) reifen die Synapsen vorzeitig, und die kritische Phase endet vorzeitig.



▲ **Abb. 3:** PSD-95 ist für das Schließen kritischer Phasen in der Sehrinde notwendig. Wird bei erwachsenen Mäusen die Expression von PSD-95 in der Sehrinde herunterreguliert (PSD-95-Knock-down, rechts), zeigen die Tiere wieder eine jugendliche Plastizität, das heißt Anpassungsfähigkeit, in ihrer Sehrinde. Diese neuronale Plastizität lässt sich mit modernen bildgebenden Verfahren sichtbar machen. Nach spezifischer Reizung eines Auges (ipsi, weißer Punkt) aktiviert dieses die Sehrinde genauso gut (dunkelgrau) wie das vorher stärkere Auge (contra, schwarzer Punkt); zudem ändern sich die Farben in der quantifizierten Augendominanzkarte von warmen (gelb-orange) zu kalten (blau-grün) Farben, und das zugehörige Histogramm verschiebt sich nach links (blauer Pfeil). Bei Wildtyp-Mäusen (links) gibt es diese Änderung in der Aktivierung der Sehrinde nicht (modifiziert aus [1]).

wicklungsstörung, die zu den Autismuserkrankungen gezählt wird [6]. Eine ausbalancierte Funktion der beiden Proteine ist somit nicht nur für das normale Timing kritischer Phasen in der Hirnentwicklung wichtig, und zwar unabhängig vom Einfluss hemmender Nervenzellen, sondern auch für die Synapsenreifung und damit optimale Funktionsfähigkeit des Gehirns.

**Ausblick**

Obwohl sich dieser Beitrag weitgehend auf neuere Untersuchungen aus der Sehrinde von Mäusen bezieht, lautet unsere Hypothese, dass der vorgeschlagene Mechanismus zur Beendigung kritischer Phasen allgemein gültig ist: Kritische Phasen erhöhter neuronaler Plastizität bleiben so lange geöffnet, bis alle stillen Synapsen in erfahrungsabhängiger Weise gereift sind, auch wenn die Inhibition in den Schaltkreisen bereits hoch ist. Und sie können wieder geöffnet werden, wenn die Expression von PSD-95 herunterreguliert oder die Expression von PSD-93

erhöht wird. Es gibt bereits Hinweise darauf, dass stille Synapsen auch eine besondere Rolle für die kritische Phase der Ausbildung tonotoper Karten in der Hörrinde von Mäusen [7] und für das Gesangslernen bei Vögeln [8] spielen.

Es bleibt zu hoffen, dass diese neuen Erkenntnisse langfristig dabei helfen können, neue Möglichkeiten für die Behandlung von Hirnschäden zu entwickeln, wie z. B. nach einem Schlaganfall, aber auch für psychiatrische Erkrankungen (z. B. Schizophrenie). Durch die künstliche Wiederöffnung „kritischer Phasen“ könnten beispielsweise

unbeschädigte Bereiche, die in ihrer Funktion bereits „verfestigt“ sind, wieder leichter lernen, Aufgaben beschädigter Bereiche mit zu übernehmen, und dadurch mithelfen, einen Funktionsverlust zu kompensieren.

**Danksagung**

Ich bedanke mich bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Projekt B5 im Sonderforschungsbereich 889) und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (01GQ0810), ohne deren finanzielle Unterstützung unsere Grundlagenforschung nicht möglich wäre.

**Literatur**

[1] Huang X, Stodieck SK, Goetze B et al. (2015) Progressive maturation of silent synapses governs the duration of a critical period. *Proc Natl Acad Sci USA* 112:E3131–E3140  
 [2] Stryker MP, Löwel S (2018) Amblyopia: new molecular/pharmacological and environmental approaches. *Vis Neurosci* 35:E018  
 [3] Favaro PD, Huang X, Hosang L et al. (2018) An opposing function of paralogs in balancing developmental synapse maturation. *PLoS Biol* 16:e2006838  
 [4] Hattori R, Kuchibhotla KV, Froemke RC et al. (2017) Functions and dysfunctions of neocortical inhibitory neuron subtypes. *Nature Neurosci* 20:1199–1208  
 [5] Espinosa JS, Stryker MP (2012) Development and plasticity of the primary visual cortex. *Neuron* 75:230–249  
 [6] Palomares M, Landau B, Egeth H (2009) Orientation perception in Williams syndrome: discrimination and integration. *Brain Cogn* 70:21–30  
 [7] Sun H, Takesian AE, Wang TT et al. (2018) Early seizures prematurely unsilence auditory synapses to disrupt thalamocortical critical period plasticity. *Cell Rep* 23:2533–2540  
 [8] Botzjer SW (2005) Silent synapses in a thalamo-cortical circuit necessary for song learning in zebra finches. *J Neurophysiol* 94:3698–3707

**Funding:** Open Access funding provided by Projekt DEAL.

**Open Access:** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

**Korrespondenzadresse:**

Prof. Dr. Siegrid Löwel  
 Abteilung Systemische Neurobiologie  
 Georg-August-Universität Göttingen  
 Von-Siebold-Straße 6  
 D-37075 Göttingen  
 sloewel@gwdg.de  
 systemsneuroscience.uni-goettingen.de

**AUTORIN**



**Siegrid Löwel**

Biologiestudium an den Universitäten Würzburg und Frankfurt a. M., 1988 Promotion, 1995 Habilitation in Zoologie. Bis 1996 wissenschaftliche Assistentin am Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Frankfurt a. M. (AG Singer). 1997–2005 Leiterin einer Forschungsgruppe am Institut für Neurobiologie, Magdeburg. 2002–2003 Research Associate Professor an der University of California, San Francisco, USA. 2003–2004 Gastprofessorin an der Universität Magdeburg. 2004–2005 Stipendiatin im Hertie-Exzellenz-Programm „Neurowissenschaften“. 2005–2010 Professorin für Neurobiologie an der Universität Jena. Seit 2010 Professorin und Leiterin der Abteilung Systemische Neurobiologie, Universität Göttingen.