

Inhibitor Nogo-A

Molekulare Regulation der neuronalen Plastizität und Lernprozesse

MARTA ZAGREBELSKY

ZELLULÄRE NEUROBIOLOGIE, ZOOLOGISCHES INSTITUT, TU BRAUNSCHWEIG

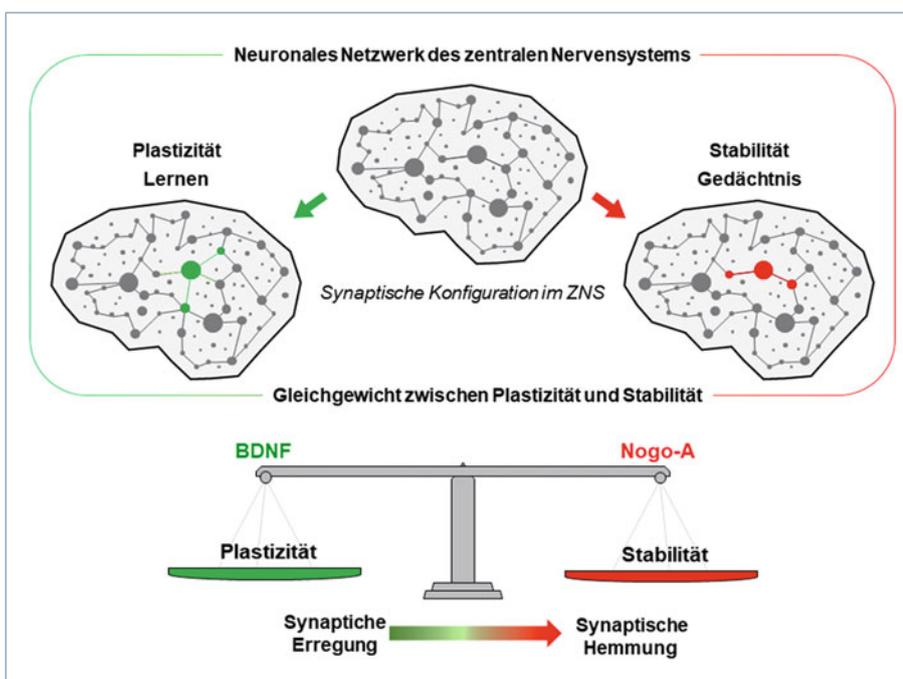
Activity-dependent plastic changes at synapses are essential for learning, but maintaining memory traces requires stable neuronal networks. The balance between plasticity and stability of the brain circuitry is tightly regulated. Among the mechanisms involved in regulating neuronal plasticity is the modulation of excitation and inhibition. Nogo-A was recently described for its ability to limit synaptic plasticity and to reciprocally regulate excitatory and inhibitory synaptic transmission.

DOI: 10.1007/s12268-020-1466-3
© Die Autorin 2020

Die einzigartige Zyto-Architektur von Neuronen und ihre Vernetzungen ermöglichen die vielfältigen Funktionen des Gehirns bei erwachsenen Wirbeltieren und werden als Reaktion auf neuronale Aktivität ständig dynamisch verändert. Aktivitätsabhängige, plastische Veränderungen in der

Funktion und Struktur von Synapsen, insbesondere an dendritischen *spines* (dem postsynaptischen Teil der erregenden Synapse), sind wesentliche Bestandteile von Lernprozessen (Abb. 1). Andererseits erfordert die Aufrechterhaltung von Gedächtnisspuren die Notwendigkeit, das neuronale Netzwerk

zu stabilisieren (Abb. 1). In der Tat zeigen bildgebende Experimente *in vivo*, dass synaptische Strukturen zwar hochdynamisch bleiben und somit die Fähigkeit zur Bildung neuer Erinnerungen bieten, die Organisation der neuronalen Netzwerke jedoch über die Zeit bemerkenswert stabil bleibt [1]. Das Gleichgewicht zwischen Plastizität und Stabilität der Netzwerke wird somit streng reguliert. Daher bildet das reife Gehirn Moleküle, die die plastischen Veränderungen fördern (z. B. der *neurotrophin brain derived neurotrophic factor*, BDNF), gleichzeitig aber auch Faktoren, die Stabilität gewährleisten und Veränderungen unterdrücken (Abb. 1). Die Aktivität dieser plastizitätsunterdrückenden Moleküle sichert die räumliche und zeitliche Spezifität der lernbedingten plastischen Veränderungen und ermöglicht so die Auswahl der relevanten Informationen, die im Langzeitgedächtnis gespeichert werden sollen.



Nogo-A als Inhibitor der aktivitätsabhängigen synaptischen Plastizität

Obwohl Nogo-A ursprünglich als ein vom Myelin gebildeter Inhibitor für das Wachstum von Neuriten identifiziert wurde, hat sich gezeigt, dass dieses Protein auch von Neuronen in Bereichen des zentralen Nervensystems mit hoher Plastizität, wie etwa dem Kortex und dem Hippocampus, exprimiert wird [2, 3]. Interessanterweise kann Nogo-A in diesen Hirnbereichen an Synapsen lokalisiert werden. Nogo-A-Signaltransduktion erfolgt über seine Rezeptoren, den Nogo-Rezeptor 1 (NgR1) und den Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor (S1PR2) und bewirkt strukturelle und funktionelle Veränderungen an Synapsen nicht nur nach einer Gewebeerletzung, sondern auch im intakten, erwachsenen Gehirn. Insbesondere im adulten Hippocampus stabilisiert die Interaktion von Nogo-A mit NgR1 und S1PR2 die axonale und dendritische Zyto-Architektur von Pyramidenneuronen [4, 5] und unterdrückt die strukturelle Plastizität an den dendritischen *spines* [6]. Darüber hinaus zeigen Funktionsverlustversuche für Nogo-A

▲ **Abb. 1:** Verschiedene Faktoren im Gehirn fördern entweder synaptische Plastizität (wie z. B. BDNF) oder stabilisieren das vorhandene synaptische Netzwerk (Nogo-A). Plastizität im Gehirn wird unter anderem durch das Gleichgewicht zwischen synaptischer Erregung und Hemmung reguliert.

oder seine Rezeptoren, dass dieser Signalweg auch die funktionelle Modulation der synaptischen Übertragungseffizienz (Langzeitpotenzierung, LTP), etwa an der Schaffer-Kollateralprojektion im Hippocampus, einschränkt [7, 8, 9]. Die physiologische Relevanz von Nogo-A, synaptische Plastizität im Hippocampus zu begrenzen, wird durch die Beobachtung bekräftigt, dass Nogo-A-Knockout-Mäuse ein verbessertes räumliches Lernen im Morris-Wasserlabyrinth-Verhaltenstest zeigten [10]. Jedoch sind die genauen zellulären und molekularen Mechanismen, wie Nogo-A eine Begrenzung der Plastizität im adulten Hippocampus bewirkt, bislang nur teilweise geklärt.

Gleichgewicht zwischen synaptischer Erregung und Hemmung

Zu den Mechanismen, die an der Regulierung der Informationsverarbeitung und der neuronalen Plastizität im Gehirn beteiligt sind, gehört die Modulation des Verhältnisses von synaptischer Erregung und Hemmung innerhalb neuronaler Netzwerke (**Abb. 1**). Die Stärke exzitatorischer Synapsen wird durch die Anzahl von Glutamaterezeptoren in der postsynaptischen Dichte bestimmt. Insbesondere LTP ist abhängig von einem verstärkten Einbau von α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure-Rezeptoren (AMPA) an Synapsen [11]. In ähnlicher Weise wird die Stärke hemmender Synapsen durch die Anzahl ihrer postsynaptischen Chlorid-selektiven ionotropen γ -Aminobuttersäure-Typ-A-Rezeptoren (GABA_ARs) bestimmt. Deren Anzahl ist variabel, da Oberflächenrezeptoren sowohl in der Synapse festgehalten als auch zu extrasynaptischen Stellen wechseln können [12]. Die reziproke Modulation von exzitatorischen und inhibitorischen Signalen durch Steuerung der Dynamik der Anzahl an Neurotransmitter-Rezeptoren spielt eine wichtige pathophysiologische Rolle sowohl bei der synaptischen Plastizität während der Entwicklung und bei Lernvorgängen im reifen Gehirn als auch bei Gewebeverletzungen. Es konnte gezeigt werden, dass plastizitätsfördernde Signale die synaptische Übertragung regulieren und das Erregungs-/Inhibitionsgleichgewicht zu höherer Erregung verschieben. Erstaunlicherweise waren Moleküle, die in der Lage sind, das Erregungs-/Inhibitionsgleichgewicht in

die entgegengesetzte Richtung zu modulieren – nämlich um die Plastizität zu unterdrücken – bis vor kurzem weitgehend unbekannt.

Rolle von Nogo-A bei der Modulation des Erregungs-/Inhibitionsgleichgewichts

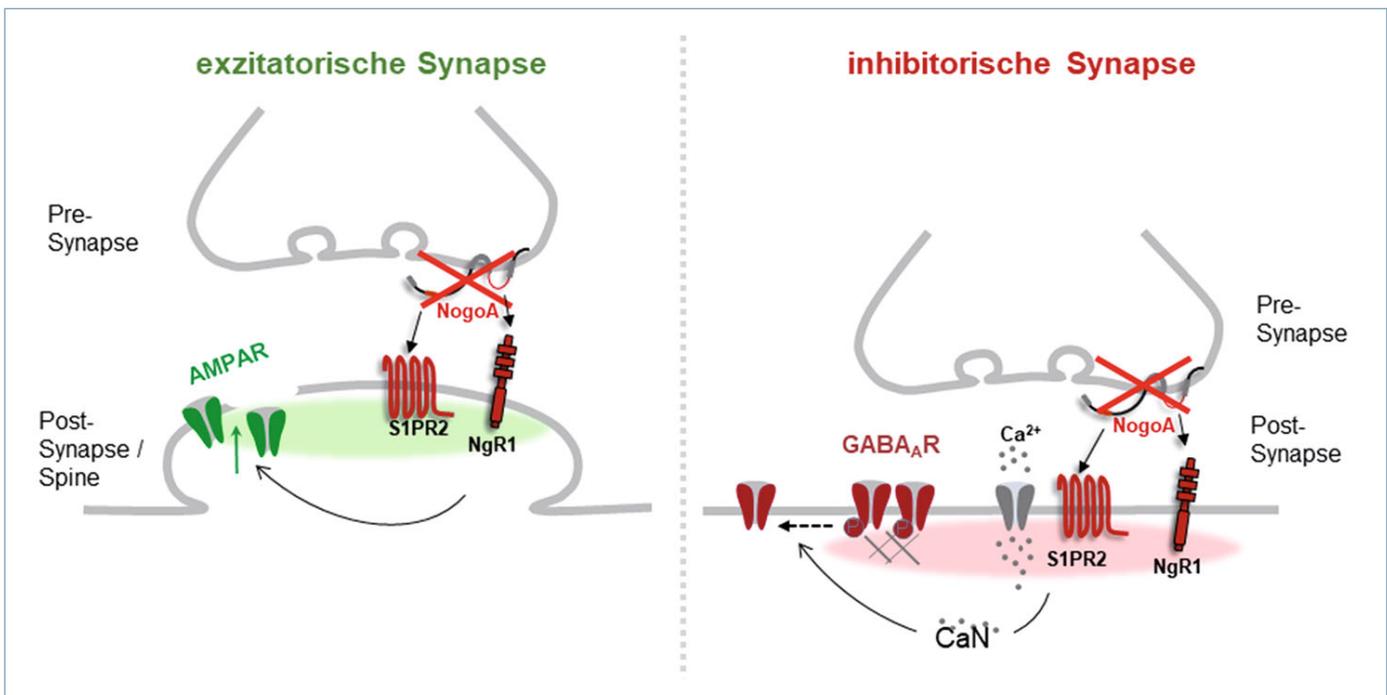
Erst kürzlich wurde Nogo-A wegen seiner Fähigkeit identifiziert, erregende wie auch hemmende synaptische Übertragung zu regulieren, wobei Nogo-A Hemmung fördert und gleichzeitig Erregung unterdrückt. Hierdurch wird das Erregungs- und Inhibitionsgleichgewicht in die Richtung der synaptischen Hemmung verschoben. Tatsächlich führt der Funktionsverlust von Nogo-A zu einer Zunahme der Oberflächeninsertion von AMPAR GluR1 in Synapsen von hippocampalen Neuronen (**Abb. 2**), sowohl unter basalen Bedingungen als auch im Zuge der Ausbildung einer LTP [6, 13]. Dies führt zu einer Verstärkung der exzitatorischen synaptischen Übertragung [13]. Auf der anderen Seite fördert der Nogo-A-Funktionsverlust die laterale GABA_A-Diffusion entlang der Membran, was zu einer Abnahme der Anzahl an GABA_ARs an inhibitorischen Synapsen führt und somit zu einer unmittelbaren Schwächung der inhibitorischen Signalübertragung beiträgt (**Abb. 2**, [13]). Diese Effekte von Nogo-A scheinen ausschließlich durch S1PR2, nicht aber durch NgR1, vermittelt zu werden und hängen von einem Anstieg der intrazellulären Konzentration von Ca²⁺ und der anschließenden Aktivierung der Ca²⁺-abhängigen Phosphatase Calcineurin ab. Tatsächlich ist die Calcineurin-vermittelte Dephosphorylierung der GABA_A-Untereinheit γ 2 an Serin 327 für die Unterdrückung der Hemmung nach einer Behandlung mit Nogo-A-funktionsblockierenden Antikörpern erforderlich [13].

Fazit

Nogo-A trägt zur Feinabstimmung der neuronalen Plastizität bei, indem es das Gleichgewicht zwischen synaptischer Erregung und Inhibition moduliert. Dies ist von Bedeutung für das Verständnis der grundlegenden physiologischen Mechanismen, die die neuronale Plastizität im erwachsenen Gehirn und damit Lern- und Gedächtnisprozesse steuern.

Hier steht
eine Anzeige.

 Springer



▲ **Abb. 2:** Der Funktionsverlust von Nogo-A fördert einerseits die Einfügung von AMPA-Rezeptoren in die Postsynapse von erregenden Synapsen und erhöht gleichzeitig die Diffusion von GABA_ARs aus hemmenden Synapsen. AMPARs: α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure-Rezeptoren; S1PR2: Sphingosine-1-Phosphat-Rezeptor 2; NgR1: Nogo-Rezeptor 1; GABA_AR: γ -Aminobuttersäure-Typ-A-Rezeptor; CaN: Calcineurin; Ca²⁺: Calcium.

Danksagung

Mein Dank geht an die DFG für die finanzielle Unterstützung und an Steffen Fricke für die Bereitstellung der Abbildungen. ■

Literatur

- [1] Holtmaat A, Svoboda K (2009) Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nat Rev Neurosci* 10:647–658
- [2] Schwab ME, Strittmatter SM (2014) Nogo limits neural plasticity and recovery from injury. *Curr Opin Neurobiol* 27:53–60
- [3] Zagrebelsky M, Korte M (2014) Maintaining stable memory engrams: new roles for Nogo-A in the CNS. *Neuroscience* 283:17–25
- [4] Craveiro LM, Hakkoum D, Weinmann O et al. (2008) Neutralization of the membrane protein Nogo-A enhances growth and reactive sprouting in established organotypic hippocampal slice cultures. *Eur J Neurosci* 28:1808–1824
- [5] Zagrebelsky M, Schweigreiter R, Bandtlow CE et al. (2010) Nogo-A stabilizes the architecture of hippocampal neurons. *J Neurosci* 30:13220–13234
- [6] Kellner Y, Fricke S, Kramer S et al. (2016) Nogo-A controls structural plasticity at dendritic spines by rapidly modulating actin dynamics. *Hippocampus* 26:816–831
- [7] Delekate A, Zagrebelsky M, Kramer S et al. (2011) NogoA restricts synaptic plasticity in the adult hippocampus on a fast time scale. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:2569–2574

- [8] Iobbi C, Korte M, Zagrebelsky M (2017) Nogo-66 restricts synaptic strengthening via Lingo1 and the ROCK2-Cofilin pathway to control actin dynamics. *Cereb Cortex* 27:2779–2792
- [9] Kempf A, Tews B, Arzt ME et al. (2014) The sphingolipid receptor S1PR2 is a receptor for Nogo-a repressing synaptic plasticity. *PLoS biology* 12:e1001763
- [10] Zagrebelsky M, Lonnemann N, Fricke S et al. (2017) Nogo-A regulates spatial learning as well as memory formation and modulates structural plasticity in the adult mouse hippocampus. *Neurobiology of learning and memory* 138:154–163
- [11] Chater TE, Goda Y (2014) The role of AMPA receptors in postsynaptic mechanisms of synaptic plasticity. *Front Cell Neurosci* 8:401
- [12] Choquet D, Triller A (2013) The dynamic synapse. *Neuron* 80:691–703
- [13] Fricke S, Metzendorf K, Ohm M et al. (2019) Fast regulation of GABAAR diffusion dynamics by Nogo-A signaling. *Cell Rep* 29:671–684

Funding Open Access funding enabled and organized 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:

Dr. Marta Zagrebelsky
Zelluläre Neurobiologie
Zoologisches Institut
TU Braunschweig
Spielmannstraße 7
D-38106 Braunschweig
m.zagrebelsky@tu-braunschweig.de

AUTORIN



Marta Zagrebelsky

1988–1994 Medizinstudium an der Universität Turin, Italien. 1995–1999 Promotion in Neurologischen Wissenschaften, Universität Turin. 1999–2001 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Salk Institute for Biological Studies, La Jolla, CA, USA.

2001–2005 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Martinsried. Seit 2005 Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der TU Braunschweig.