



Axon-Glia-Interaktion und Myelinisierung – oder wie ein erster Kuss in Umhüllung resultiert

Eva-Maria Krämer und Jacqueline Trotter

Zusammenfassung

Die Myelinisierung von Axonen durch Oligodendrozyten und Schwannzellen ist die Folge einer intensiven und beispiellosen Zell-Zell-Interaktion zwischen Axon und Gliazelle. Oligodendrozyten Vorläuferzellen (OVZ) proliferieren, migrieren und differenzieren in Antwort auf neuronale Signale. Zelladhäsionsmoleküle vermitteln die Erkennung und etablieren durch bidirektionale Signaltransduktionswege einen dauerhaften Zell-Zell-Kontakt. Beide Partner reagieren auf die Interaktion, indem sie ihre Zelloberfläche neu organisieren und Membransubdomänen ausbilden: Axone akkumulieren Na⁺- und K⁺-Kanäle an definierten Orten, um die saltatorische Erregungsleitung zu gewährleisten. Oligodendrozyten und Schwannzellen bilden die Myelinscheide, wobei sie ihr Zytoskelett und ihren Membrantransport in Richtung des Axons polarisieren. Infolge der axo-glialen Interaktion entsteht eine Funktionseinheit, bei der beide Partner im Zusammenspiel und in Abhängigkeit des anderen funktionieren. Der vorliegende Artikel behandelt zunächst die initiale Kontaktaufnahme zwischen Axon und Gliazelle und beleuchtet die wechselseitige Kommunikation zwischen beiden Partnern. Im Hinblick auf die anschließende Myelinisierung wird die Rolle von spezialisierten Membran-Mikrodomänen, genannt "Lipid-Rafts", bei der axo-glialen Signaltransduktion und Polarisation des oligodendroglialen Zytoskeletts, sowie der Sortierung von Myelinkomponenten beleuchtet. Da die Myelinisierung einen gezielten Membrantransport voraussetzt, werden die möglichen vesikulären Transportwege für Myelinkomponenten diskutiert. Letztendlich sollen die Zusammenhänge mit Myelinerkrankungen aufgezeigt werden.

Abstract

Axon-glia interaction and myelination – or how an initial kiss results in ensheathment. Myelination of Axons by oligodendroglial cells and Schwann cells is the consequence of the intimate cell-cell interaction between axon and glial cell. Oligodendroglial progenitor cells proliferate, migrate and differentiate in response to neuronal signals. Cell-adhesion molecules mediate the recognition and bidirectional signal transduction mechanisms establish a stable interaction between axon and glial cell. Both cell types reorganise their cell surface in response to this interaction: axons accumulate Na⁺ and K⁺ ion channels at defined locations along the axon to allow saltatory conduction. Oligodendroglial cells and Schwann cells form the myelin sheath, requiring polarisation of the cytoskeleton and polarised membrane traffic towards the axon. The axo-glia interaction evolves into a functional entity, where both interaction partners cooperate and are interdependent. This review addresses the initial axon-glia recognition and crosstalk between the two cells. Furthermore, we describe the role of lipid rafts in axo-glia signal transduction and polarisation of the oligodendroglial cytoskeleton, as well as sorting of myelin components. Since myelination requires directed membrane trafficking, we discuss candidate vesicular transport pathways of myelin components. Finally, the relevance for myelin disease is highlighted.

Key words: axon-glia interaction; myelination; membrane traffic; lipid-rafts; myelin disease

Einleitung

Die Myelinisierung entwickelte sich im Laufe der Evolution, um durch Reduktion der Leitfähigkeit der Axonmembran eine schnell-

le Informationsweiterleitung entlang von Axonen in Form von Aktionspotentialen zu ermöglichen. Dies erlaubt geringere Axondurchmesser bei schneller Reizleitung und hat daher Raumersparnis zur Folge. Wäh-

rend kompaktes Myelin nur bei Vertebraten zu finden ist, sind die Axone niederer Tiere, wie z.B. Würmern, durch Membranen von benachbarten Gliazellen locker umhüllt. Myelin stellt eine spezialisierte, mehrschichtige Verlängerung der Plasmamembran von Oligodendrozyten oder Schwannzellen dar, die sich entlang der internodalen Region ums Axon wickelt, jedoch nodale Regionen (Ranvier'sche Schnürringe) freilässt, an denen sich Natriumkanäle konzentrieren (Abbildung 1). Diese Form der strukturellen Organisation bildet die Grundlage der saltatorischen Erregungsleitung, wobei der Nervenreiz von Schnürring zu Schnürring "springt". Abgesehen von der isolierenden Funktion des Myelins wird zunehmend erkannt, dass zwischen Axon und der myelinisierenden Gliazelle eine enge Partnerschaft entsteht, wobei ständiger Austausch und Kommunikation zwischen beiden Zellen unabdingbar für den Erhalt der axo-glialen Einheit ist. Krankheiten der myelinisierenden Gliazelle betreffen daher auch das Axon und umgekehrt hängt die Gliazelle von Überlebens- oder Differenzierungssignalen des Axons ab. Die Signaltransduktionswege, die die Physiologie beider Zellen aufeinander abstimmen, sind jedoch noch relativ wenig verstanden. Essentiell für den Aufbau und Bestand dieser axo-glialen Partnerschaft ist außerdem die Kompartimentierung von Myelin in verschiedene Subdomänen, welche durch die spezifische Lokalisierung bestimmter Komponenten charakterisiert sind. Diese komplexe Organisation der Gliazelle setzt Sortiermechanismen und kontrollierten Transport von Lipiden und Proteinen voraus. Die Aufklärung der Signaltransduktionswege, sowie des Myelin-Membranverkehrs ist eine Herausforderung für Zellbiologen und lässt auf wichtige Erkenntnisse im Hinblick auf Myelinerkrankungen hoffen.

Axon-Glia-Interaktion

Gliale Migration und Axon-Glia Erkennung. In den meisten Vertebraten, so auch beim Menschen und Nagern, findet die Myelinisierung überwiegend nach der Geburt statt. Oligodendrozyten Vorläuferzellen (OVZ) migrieren von der ventrikulären und subventrikulären Zone zu den Nerventrakten, die größtenteils schon embryonal etabliert werden. Während der Entwicklung bis hin zur Myelinisierung werden eine Vielzahl von Signalen zwischen Axon und Gliazelle ausgetauscht. Die Zahl der OVZ muss der Zahl der zu myelinisierenden Axonabschnitte angepasst werden. Dies wird durch axonal freigesetzte Überlebensfaktoren reguliert. Der

Kampf um Überlebensfaktoren resultiert in der Apoptose von überzähligen OVZ (Bares und Raff 1999). Die OVZ proliferieren zudem in Antwort auf Wachstumsfaktoren, reagieren auf chemotaktische Signale und interagieren mit adhäsiven Komponenten der extrazellulären Matrix (Colognato und French-Constant 2004). Auf der Zelloberfläche der OVZ exprimierte Integrine besitzen eine wichtige Funktion bei der Migration und der Axonerkennung. Die Signale, welche die Myelinisierung regulieren, sind noch unbekannt, man glaubt jedoch, dass elektrische Aktivität des Axons und freigesetzte Neurotransmitter eine Rolle spielen (Fields und Stevens-Graham 2002). Interessanterweise exprimieren unreife OVZ Glutamat-Rezeptoren der AMPA- und Kainat-Klasse, sowie GABA-Rezeptoren (Borges et al. 1994).

Die spezifische Erkennung zwischen Axon und Gliazelle im ZNS ist durch eine Vielzahl von Zelladhäsionsmolekülen (CAMs) vermittelt (Bartsch 2003). NCAM (insbesondere NCAM 120), Contactin (F3), das Myelin associated Glycoprotein (MAG) und Notch spielen eine Rolle. Interagiert oligodendrogliales Notch mit dem vom Axon exprimierten Notch-Liganden Jagged, wird die Differenzierung der OVZ verzögert oder gar verhindert, während umgekehrt eine Notch-Interaktion mit axonalem Contactin die Differenzierung fördert. Notch-Signaltransduktion ist daher eine wichtige Determinante der korrekten räumlichen und zeitlichen Entwicklung von Oligodendrozyten (Popko 2003).

Die Rolle des NG2-Proteoglykans.

Unreife OVZ exprimieren das NG2-Glykoprotein, ein hochmolekulares Typ-I-Membranprotein und Proteoglykan (Abbildung 2; Stegmüller et al. 2002). Das Protein besteht aus einem langen extrazellulären und einem kurzen intrazellulären Teil, wobei in Bezug auf Protein-Protein-Interaktion besonders zwei Domänen auffallen: Am N-Terminus befinden sich zwei sogenannte LNS-Domänen, am C-Terminus eine PDZ-Erkennungssequenz. Neben OVZ exprimieren auch Schwannzellen, perisynaptische Gliazellen und Perizyten im Nervensystem, sowie undifferenzierte Zelltypen anderer Gewebe (z.B. Muskelzellen, Melanozyten) das NG2-Protein. OVZ regulieren die Expression von NG2 herunter, sobald sie anfangen, das O4-Antigen zu exprimieren. NG2 exprimierende Gliazellen sind häufig in unmittelbarer Nähe von Neuronen zu finden, was insbesondere in Anbetracht der beiden LNS-Domänen die Frage nach einem möglichen

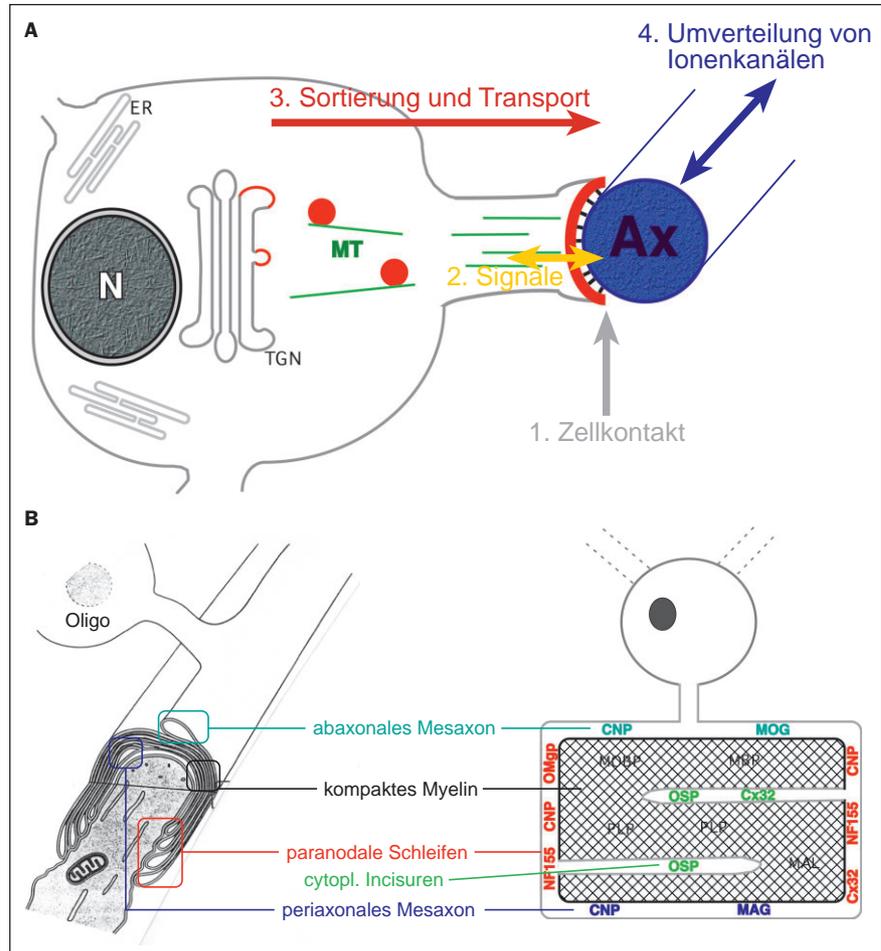


Abb. 1: Die axo-gliale Partnerschaft. (A) Die erste Axon-Glia-Erkennung wird durch Zelladhäsionsmoleküle und Integrine vermittelt. Bidirektionale Signale etablieren die Interaktion langfristig und führen zu einer funktionellen Partnerschaft zwischen Axon und Gliazelle. Die Bildung der isolierenden Myelinscheide setzt die Sortierung und den gezielten Transport der Myelinmembran voraus. Die Myelinisierung des Axons resultiert in der Umverteilung von bestimmten Na^+ -Kanälen an die Schnürringe (nodale Axonbereiche) und von K^+ -Kanälen an die paranodalen Axonbereiche. Die Aufklärung der molekularen Mechanismen dieser Prozesse ist wichtig für das Verständnis des Aufbaus und des Erhalts der axo-glialen Funktionseinheit. (B) Die Myelinmembran weist eine komplexe Subdomänenstruktur auf (rechts ist die Unterteilung einer schematisch entwundenen Myelinmembran dargestellt). Verschiedene Proteine sind spezifisch in den einzelnen Subdomänen lokalisiert und stellen dort häufig wichtige Strukturkomponenten dar.

neuronalen Rezeptor aufwirft, welcher sehr wohl auch für die frühen Phasen der Myelinisierung im PNS wie im ZNS von Bedeutung sein könnte. Als interagierende Moleküle sind bisher der Wachstumsfaktor PDGF und Typ-IV-Kollagen identifiziert. In Melanomzellen ist NG2 interessanterweise *in cis* mit Integrinen assoziiert und beeinflusst die Zell-Ausdehnung. In OVZ spielen Integrine eine Rolle bei der Interaktion mit dem Axon, indem sie axonales Laminin binden und die Migration sowie das Überleben der OVZ regulieren. Antikörper gegen NG2 inhibieren die Migration von OVZ *in vitro*. Über welche Mechanismen NG2 die Migra-

tion beeinflusst, ist bisher nicht verstanden worden und Gegenstand aktueller Forschungen.

Mit Hilfe des Hefe-Zweihybrid-Systems und biochemischen Studien konnten wir verschiedene intrazelluläre Bindepartner von NG2 identifizieren, darunter das Gerüstprotein der PDZ-Familie GRIP, das an der Postsynapse unter anderem die GluRB- und GluRC-Untereinheiten von AMPA-Rezeptoren bindet (Stegmüller et al. 2003). Tatsächlich lässt sich ein trimere Komplex aus NG2, GRIP und GluRB aus OVZ isolieren, welcher eine Rolle bei der Orientierung der Gliazellen in Richtung von Glutamat-freisetzenden

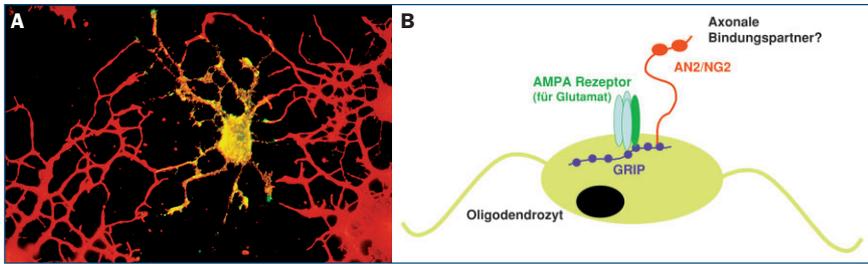


Abb. 2: Die Funktion des NG2-Proteoglykans. (A) Doppelmarkierung von primären Oligodendrozyten mit dem O4-Antigen (rot) zeigt, dass das NG2-Proteoglycan (grün) von Oligodendrozyten Vorläuferzellen exprimiert wird und mit einer Subpopulation der O4-positiven Zellen überlappt. (B) NG2 wird durch das PDZ-Gerüstprotein GRIP mit dem AMPA-Rezeptor zu einem Komplex auf der Zelloberfläche von OVZ vernetzt. Die beiden LNS-Domänen am N-Terminus könnten als Bindungsdomänen für neuronale Rezeptoren dienen.

den Axonen oder Synapsen spielen könnte. Ein weiterer identifizierter Interaktionspartner könnte möglicherweise NG2 mit dem Aktinzytoskelett verbinden, was insbesondere im Zusammenhang mit dem Einfluss von NG2 auf die Migration und die Bewegung von Zellfortsätzen von Bedeutung ist.

Wechselseitige Kommunikation zwischen myelinisierenden Gliazellen und Axonen

Als Antwort auf die neuronalen Signale sendet die Gliazelle Signale zurück ans Neuron. Das hat eine verstärkte Phosphorylierung von Neurofilamenten (insbesondere des Neurofilament-Proteins NF-M) und die weiträumigere Anordnung der Neurofilamente zur Folge, wodurch der Durchmesser des Axons unterhalb der Myelinscheide anschwillt (Witt und Brady 2000). Welche Signale diesen Effekt erzeugen ist unklar, es ist aber wahrscheinlich, dass diese vielfältig sind. Eine mögliche Rolle spielt das Myelin-assoziierte Glykoprotein (MAG), da es an axonale Rezeptoren, u.a. den Nogo-Rezeptor, bindet und eine Signalkaskade einschließlich der Aktivierung der Rho-Kinase in Gang setzt (McGee und Strittmatter 2003). Eine interessante Beobachtung wurde in transgenen Mäusen gemacht, denen die Myelinproteine PLP oder CNPase fehlen. In diesen Tieren akkumulieren axonale Organellen an den Ranvier'schen Schnürringen und verursachen neuronale Funktionsdefizite, obwohl der primäre Defekt in der Gliazelle angelegt ist (Lappe-Siefke et al. 2003). Dies zeigt, dass gliale Signale auf den axonalen Transport Einfluss nehmen können, die Natur dieser Signale ist allerdings ungeklärt.

Die Konzentrierung von neuronalen Natrium- und Kalium-Kanälen an den nodalen bzw. paranodalen Bereichen des Axons (eine notwendige Voraussetzung für die saltatori-

sche Erregungsleitung) ist von der Präsenz und korrekten Lokalisierung von neuronalen und glialen Adhäsionsmolekülen abhängig (Poliak und Peles 2003). Dies haben verschiedene Maus-Mutanten, die unterschiedliche Defekte in Myelinlipiden oder Proteinen tragen, gezeigt. Sie sind durch abnormale nodale bzw. paranodale Architektur charakterisiert und weisen die für Myelindefekte typischen Merkmale wie Lähmungserscheinungen und Körperzittern auf. Wodurch die Umverteilung der neuronalen Ionenkanäle induziert wird, ist umstritten. Im optischen Nerv wurde die Existenz eines glial sezernierten löslichen Faktors beschrieben, andere Studien (hauptsächlich im PNS) deuten jedoch darauf hin, dass Axon-Glia-Kontakt eine notwendige Voraussetzung für die korrekte Lokalisierung der Kanäle ist.

Schon vor langer Zeit wurde bei ultrastrukturellen Untersuchungen beobachtet, dass die Dicke der Myelinscheide mit dem Durchmesser des Axons korreliert. Interessanterweise konnte kürzlich in einer eleganten Studie gezeigt werden, dass zumindest im PNS Neuregulin-Signaltransduktion die Dicke der Myelinscheide kontrolliert und so die Anpassung an den Durchmesser des Axons bewirkt (Michailov et al. 2004). Membranständige Axonale Neuregulin-1-Moleküle (die NRG1-Typ-III-Isoform) werden von glialen Neuregulinrezeptoren erkannt und die daraus resultierenden integrierten Signale vermitteln die Information über die Oberflächenausmaße der Axonmembran. Auf welche Weise diese Signale die Myelinbildung beeinflussen, bleibt offen.

Axo-gliale Signaltransduktion und Zellpolarität

Der erste Axon-Glia-Kontakt manifestiert sich durch bidirektionale Signaltransduktion in beide Interaktionspartner und sorgt so

für die langfristige Etablierung der Interaktion. Die Kontaktstelle definiert exakt den Ort, an den die neu synthetisierten Myelin-komponenten transportiert und die Myelinscheide aufgebaut werden soll. Die kontrollierte Umhüllung des Axons mit der Myelinmembran, die zudem eine sehr spezifische Zusammensetzung aus Lipiden und Proteinen besitzt, setzt folglich zielgerichteten Membrantransport und eine polare Zellorganisation voraus (Krämer et al. 2001). Da Oligodendrozyten immer mehrere Axone gleichzeitig myelinisieren, unterscheidet sich die oligodendrogliale Polarität von der klassischen Form der Zellpolarität, wie wir sie von Epithelzellen kennen. Die glialen Membrandomänen lassen sich nicht eindeutig mit der apikalen oder basolateralen Domäne korrelieren, wie das z.B. für Neurone möglich ist (sie ließen sich vielleicht eher durch die Begriffe "somal" und "distal" charakterisieren). Dennoch ist wahrscheinlich, dass myelinisierende Gliazellen die allgemeinen Sortiermechanismen zur domänenspezifischen Lokalisierung von Proteinen und Lipiden zumindest teilweise konserviert oder adaptiert haben.

Die Axon-Glia-Interaktion und die damit verbundene Signaltransduktion könnte als Stimulus für die Polarisierung der Gliazelle in Richtung des Axons fungieren. Ein wichtiger Faktor bei der Zellpolarisierung ist die Umordnung und gerichtete Neuformierung des Zytoskeletts (Richter-Landsberg 2001). Es ist bekannt, dass der erste Axon-Glia-Kontakt vor allem durch Aktin-reiche Filopodien vermittelt wird. Die Stabilität der oligodendroglialen Fortsätze wird jedoch vorwiegend durch Mikrotubuli bestimmt. In Vorläuferzellen erscheinen Mikrotubuli eher ungerichtet, während sie in differenzierten, myelinisierenden Zellen größtenteils mit ihrem Plusende zum distalen Fortsatzende hin orientiert sind. Aktin müsste in den Filopodien der Kontaktstelle also zunächst depolymerisiert werden, um der Rekrutierung von polaren Mikrotubuli Platz zu machen. Auswachsende Zellfortsätze werden dadurch stabilisiert und gerichtete Mikrotubuli stehen als Transportbahnen für Myelinvesikel bereit, welche durch Fusion am terminierenden Fortsatz die Ausdehnung der Myelinmembran einleiten.

Die Rolle von Lipid-Rafts in myelinisierenden Gliazellen

Lipid-Rafts und axo-gliale Interaktion. Lipid-Rafts sind Membranmikrodomänen, welche durch laterale Interaktion zwischen Glykosphingolipiden und Cholesterin entste-

Exkurs

Lipid-Rafts

Die Lipid-Raft-Hypothese besagt, dass sich die Lipidspezies einer Membran über die Asymmetrie der beiden Lipidschichten hinaus auch lateral nicht zufällig verteilen. Vielmehr können sich Glykosphingolipide und Cholesterin aufgrund von möglichen Wasserstoffbindungen zwischen ihren polaren Kopfgruppen sowie weiterer biophysikalischer Eigenschaften zu Membran-Mikrodomänen zusammenlagern, die einen höheren Ordnungsgrad als die umgebenden Phospholipid-reichen Membranregionen besitzen (*liquid-ordered phase*). Vor allem zweifach acylierte Proteine, wie GPI-verankerte Proteine, Src-Kinasen oder G-Proteine scheinen eine solche Lipidumgebung zu favorisie-

ren. Diese als Lipid-Rafts bezeichneten Membran-Mikrodomänen wurden mit vielseitigen Zellfunktionen in Zusammenhang gebracht. Jedoch darf man nicht vergessen, dass die Erscheinungsform von Lipid-Rafts in lebenden Zellen völlig unbekannt und umstritten ist, da die meisten Studien auf biochemischen Aufreinigungsprozeduren unter Zuhilfenahme von Detergenzien basieren. In Modellmembranen wurde allerdings die spontane Bildung von Glykosphingolipid-Cholesterin-reichen Domänen gezeigt. Zudem ist die Konstanz der Lipidzusammensetzung von Rafts auch bei Analyse verschiedenster Zelltypen frappierend, auch wenn die Proteinzusammensetzung häufig variabel ist. Alles in allem stellt die Raft-Hypothese ein attraktives Konzept dar, das dem Verständnis der Membrankompartimentierung oder von lokalen Signaltransduktionsprozessen dienen kann.

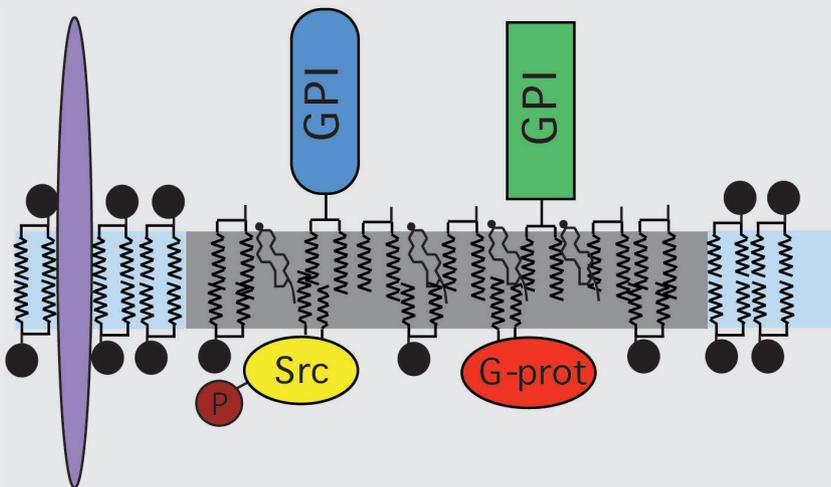


Abb. Exkurs: Schematische Darstellung von Lipid-Rafts. Lipid-Rafts stellen kleine „Inseln“ oder „Floße“ in der fluiden Membran dar, die sich durch die spezifische laterale Interaktion von Glykosphingolipiden (GSL) und Cholesterin (Chol) bilden. Spezifische Proteine, vor allem zweifach acylierte Proteine, wie GPI-verankerte Proteine oder myristylierte und palmitylierte cytoplasmatische Proteine (hier exemplarisch dargestellt Src-Kinasen und G-Proteine), scheinen bevorzugt mit dieser Lipidumgebung zu assoziieren.

hen und Proteine bestimmter Eigenschaften mit einschließen (siehe Exkurs; Munroe 2003). Differenzierende Oligodendrozyten bilden vermehrt Glykosphingolipide und daher auch Lipid-Rafts. In reifenden Oligodendrozyten scheinen Lipid-Rafts eine Plattform für Axon-Glia-Interaktion und Signaltransduktion zu sein (Abbildung 3A). Innerhalb dieser Membrandomäne interagieren die GPI-verankerten Zelladhäsionsproteine NCAM-120 und Contactin mit der Fyn-Kinase (Krämer et al. 1999). Bei Vernetzung

der Zelladhäsionsmoleküle auf der Zelloberfläche wird die Kinase-Aktivität von Fyn stimuliert und zwar selektiv innerhalb der Raft-Domäne. Außerhalb der Rafts bleibt Fyn inaktiv. Die aktivierte Fyn-Kinase geht in die sogenannte offene Konformation über, wodurch die SH2- und SH3-Domänen von Fyn zugänglich werden für weitere, in der Signalkaskade agierende Proteine. Die Signaltransduktion von den Zelladhäsionsmolekülen auf die Kinase sowie die nachfolgende Kaskade beschränkt sich auf ein defi-

niertes Membrankompartiment und besitzt daher ideale Voraussetzungen für die Übermittlung der Position des Axons.

Die Fyn-Kinase kann außerdem durch b1-Integrine und die g-Kette von IgFc-Rezeptoren (FcRg) aktiviert werden (Colognato und French-Constant 2004). Das oligodendrogliale a6b1-Integrin bindet an das Zellmatrixprotein Laminin-2, welches von ZNS-Axonon exprimiert wird. Bindung an Laminin-2 induziert die Lokalisierung des a6b1-Integrins in Lipid-Rafts und verstärkt eine PDGF-vermittelte Signalkaskade, die das Überleben der Gliazelle sichert. Fyn-Signaltransduktion in Antwort auf FcRg wurde mit der Differenzierung von Oligodendrozyten korreliert. Ob dieser Signalweg durch Lipid-Rafts vermittelt wird, ist nicht bekannt. Die Bedeutung von Fyn-Signaltransduktion für die Myelinisierung wurde durch verschiedene *in vivo* und Zellkultur-Studien belegt (Sperber et al. 2001). Die morphologische Differenzierung von kultivierten Oligodendrozyten ist durch die Bildung eines ausgeprägten Netzes von Zellfortsätzen charakterisiert. Wird die Fyn-Kinaseaktivität in diesen Zellen gehemmt, hat das ein vermindertes Auswachsen der Zellfortsätze zur Folge. Fyn-defiziente transgene Mäuse entwickeln zwar differenzierte Oligodendrozyten, die Axone im ZNS sind jedoch eindeutig hypomyelinisiert.

Substrate für Fyn-Phosphorylierung sind interessanterweise hauptsächlich verschiedene Komponenten sowohl des Aktin-, als auch des Mikrotubuli-Zytoskeletts. Fyn phosphoryliert p190-Rho-GAP und p250-Rho-GAP. Beide Proteine stimulieren die GTPase-Aktivität der Rho-Kinase und tragen damit zur Inaktivierung der Rho-Kinase bei (Liang et al. 2004). Zudem interagiert Fyn über seine SH3-Domäne mit dem Mikrotubuli-assoziierten Protein Tau und kann vermittelt durch die SH2-Domäne auch direkt an a-Tubulin binden. Das Fyn-Bindemotiv von Tau liegt in der Prolin-reichen Domäne von Tau, welche die *de novo* Nukleation von Mikrotubuli vermitteln kann. Wird durch die Überexpression eines verkürzten Tau-Proteins die Fyn-Tau-Tubulin - Kaskade in oligodendroglialen Zellen unterbrochen, ist die Ausbildung der Zellfortsätze deutlich vermindert (Klein et al. 2002). Derselbe Effekt kann durch Substanzen erzielt werden, die die Ausbildung von Lipid-Rafts in der Plasmamembran verhindern.

Zusammengefasst lassen diese Studien folgendes Konzept für die Entstehung gliarer Zellpolarität zu: Die spezifische Axon-Glia-Interaktion über Zelladhäsionsmoleküle und Zell-Matrix-Interaktionen setzt die

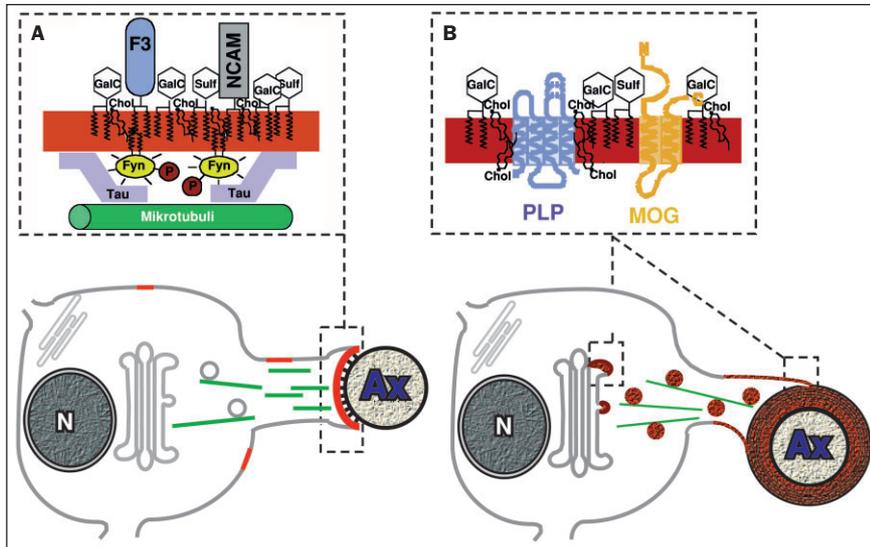


Abb. 3: Lipid-Rafts sind Plattformen für Signaltransduktion oder für die Sortierung von Myelinkomponenten. (A) In differenzierenden Oligodendrozyten findet man innerhalb der Lipid-Raft-Domäne die Zelladhäsionsmoleküle F3 (Contactin) und NCAM assoziiert mit der Fyn-Kinase. Die Fyn-Signaltransduktionskaskade mündet in Komponenten des Aktinzytoskeletts (hier nicht dargestellt) sowie des Mikrotubuli-Netzwerks und führt zur Stabilisierung von Zellfortsätzen in Richtung der Axon-Glia-Kontaktstelle (Zellpolarisierung). (B) In myelinisierenden Oligodendrozyten dienen Lipid-Rafts der Sortierung von Myelin-Proteinen und Lipiden und fördern so die Myelinbiogenese.

Fyn-Signalkaskade innerhalb von Lipid-Raft Membrandomänen in Gang. Somit wird das Überleben der Gliazelle gesichert und die Kontaktstelle definiert. Fyn-Signaltransduktion führt zu einer lokalen Depolymerisierung des Aktinzytoskeletts durch Inaktivierung der Rho-Kinase und zum anderen zur Rekrutierung von Tau und Mikrotubuli in Richtung der Axon-Glia-Kontaktstelle. Beide dynamischen Veränderungen des Zytoskeletts ergänzen sich und unterstützen das gerichtete Wachstum der Zellfortsätze bzw. der Myelinmembran.

Die Bedeutung von Lipid-Rafts für die Sortierung und Organisation der Myelinmembran. Ist der Axon-Glia-Kontakt etabliert und die oligodendrogliale Zelle morphologisch organisiert, startet eine einzigartige Membransynthese- und Transportmaschinerie, um die Myelinscheide aufzubauen. Die Myelinmembran des kompakten Myelins ist sehr lipidreich. Insbesondere Glycosphingolipide und Cholesterin sind angereichert, während Phospholipide im Vergleich zu anderen Plasmamembranen eher unterrepräsentiert sind. Die Komplexität an Proteinen ist relativ beschränkt und wenige Hauptproteine dominieren das Expressionsmuster. So macht das Proteolipid-Protein (PLP) allein schon 50% des gesamten Myelinproteins aus. Daher scheint die Notwendigkeit zur Vorsortierung der Myelinkomponenten, z.B. im Golgi-Apparat ge-

geben. Sortierung von Membranproteinen kann durch zytosmatische Signalsequenzen, die von Adaptorproteinen erkannt werden, erfolgen oder über die Glykosylierung der Polypeptidkette kodiert sein. Außerdem spielen Lipid-Rafts eine Rolle bei der Sortierung von apikalen Membrankomponenten in Epithelzellen. Auffällig ist, dass die Lipidzusammensetzung der Myelinmembran jener von Lipid-Rafts entspricht und daher die Raft-vermittelte Sortierung von Myelinkomponenten nahelegt. Tatsächlich assoziieren die Myelin-spezifischen Lipide Galactocerebroside und Sulfatid mit den Myelinproteinen PLP und MOG im Golgi-Apparat von Oligodendrozyten zu Lipid-Rafts, die sich aufgrund ihrer Resistenz gegen Solubilisierung durch das Detergenz CHAPS isolieren lassen (Simons et al. 2000; Lee 2001). So können die Hauptbestandteile des kompakten Myelins, im Gegensatz zu anderen Komponenten des sekretorischen Weges, durch laterale Aggregation vorsortiert werden (Abbildung 3B). Für die Sortierung von PLP ist sicherlich dessen hochgradige Lipidmodifikation ausschlaggebend. Es ist mehrfach palmitoyliert und interagiert mit Cholesterin, beides Gründe für die bevorzugte Assoziierung mit Glycosphingolipid-reichen Membrandomänen.

Lipid-Rafts sind möglicherweise auch für die Organisation der nicht kompakten Bereiche des Myelins von Bedeutung. Knock-

out Mäuse, denen die Enzyme Cerebroside-Galactosyl-Transferase (CGT) oder Cerebroside-Sulfo-Transferase (CST) fehlen und daher nicht in Lage sind, Galactocerebroside und Sulfatid zu synthetisieren, besitzen eine abnormale Organisation des axo-glialen Verbindungskomplexes (*Axoglial Junction*) in der paranodalen Region. Dies hat eine Störung der saltatorischen Reizleitung zur Folge, was die essentielle Bedeutung der korrekten Membranorganisation in dieser Region unterstreicht (Marcus und Popko 2002). Möglicherweise ist die fehlende bzw. fehlerhafte Ausbildung von Lipid-Rafts in der paranodalen Region für die Fehlorganisation der paranodalen Membrandomäne verantwortlich. Die gliale Komponente des axo-glialen Verbindungskomplexes, Neurofascin-155, ist in den Nerven von CGT- und CST-defizienten Tieren im Vergleich zu wildtyp-Nerven weniger stark mit Lipid-Rafts assoziiert (Schafer et al. 2004). Die Lipid-Raft vermittelte Sortierung von Myelinkomponenten ist in den CGT-defizienten Tieren zwar abnormal (sichtbar z.B. durch verminderte Raft-Assoziierung von PLP), jedoch wird morphologisch normal erscheinendes kompaktes Myelin gebildet. Die Abwesenheit der Galactosphingolipide wird durch Glucocerebroside kompensiert, welches zwar nicht sulfatiert werden kann, aber in ähnlicher Weise die Bildung von Lipid-Rafts und somit die Sortierung von Myelinkomponenten zumindest auf basalem Niveau vermitteln kann.

Vesikulärer Transport und Membranverkehr

Die Myelinisierung kann durchaus als eine besondere Form der Exozytose betrachtet werden, die Modellcharakter für den zeitlich und räumlich kontrollierten Membranverkehr besitzt (Krämer et al. 2001). Wie myelinisierende Gliazellen den Transport der Myelinmembran organisieren und kontrollieren, ist völlig unbekannt. Abbildung 4A gibt einen Überblick über die möglichen Transportstrategien. Vorstellbar ist ein gerichteter Transport von Myelinkomponenten, die im Trans-Golgi-Netzwerk oder nach Endozytose im Endosom vorsortiert wurden. Die Mitwirkung eines durch Axon-Glia-Kontakt ausgelösten Signals, welches die Bildung und Freisetzung der Myelinvesikel reguliert, wäre durchaus sinnvoll. Im Hinblick auf die komplexe Domänenstruktur des Myelins ist eher wahrscheinlich, dass Myelinkomponenten verschiedene Transportwege nutzen und mehrere Typen von Myelinvesikeln existieren. Ein retrograder Trans-

portweg muss den Umsatz von defekten oder verbrauchten Myelinkomponenten regulieren. Zur Aufrechterhaltung der Myelinmembran im adulten Organismus ist das Gleichgewicht zwischen anterograden und retrograden Transportwegen von besonderer Bedeutung.

Zielgerichteter Transport von Vesikeln zur Plasmamembran wird nicht nur von polaren Zellen genutzt, um die unterschiedliche Zusammensetzung ihrer Membrandomänen zu gewährleisten, sondern ist auch in nicht-polaren Zellen wie Fibroblasten realisiert. Die Spezifität der Zielfindung eines Vesikels wird durch Vesikel-assoziierte und Zielmembran-ständige Proteine vermittelt, die nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip die Vesikelfusion kontrollieren. Eine zentrale Rolle kommt dabei den Proteinfamilien der SNAREs und der Rab-GTPasen zu (Ungar und Hughson 2003). SNARE-Proteine bilden eine Brücke in Form eines trans-SNARE-Komplexes zwischen der Vesikelmembran und der Zielmembran, wobei in der Regel ein in die Vesikelmembran integriertes v-SNARE und drei Zielmembran-verankerte t-SNAREs beteiligt sind. Die SNARE-Interaktion scheint zwar ausreichend für den Fusionsprozess zu sein, Rab-GTPasen und ihre Effektorproteine kontrollieren jedoch die Spezifität und regulieren die Effizienz der Fusion. Innerhalb der Zelle sind SNARE-Proteine und Rab-GTPasen spezifisch mit den Kompartimenten assoziiert. Sie markieren daher Vesikeltypen und Zielmembrandomänen und dienen der Darstellung sowie der Funktionsanalyse eines speziellen Transportweges. Es stellt sich natürlich die Frage, wodurch die subzelluläre Lokalisierung und Konzentrierung von SNAREs und Rabs gewährleistet wird. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Assoziierung und Anreicherung von t-SNAREs in Lipid-Rafts oder ähnlichen Domänen der Zielmembran die Fusionsstelle markiert und für effiziente und präzise Lokalisierung der Fusion sorgt (Salaün et al. 2004).

Die Expression einiger SNAREs und Rab-GTPasen in Oligodendrozyten wurde zwar gezeigt (Abbildung 4B), an welchen Transportprozessen sie beteiligt sind, ist jedoch unklar (Larocca und Rodriguez-Gabin 2002). Umfassendere Studien über die Expression und v.a. die subzelluläre Lokalisierung der Vesikelproteine sind notwendig. Diese Informationen könnten weiterhin helfen, die Transportwege zu kartieren, die beteiligten Vesikel zu isolieren, biochemisch zu charakterisieren und die molekularen Komponenten der Transportmaschinerie zu verstehen.

Wie schon erwähnt sind kompakte und nicht-kompakte Bereiche des Myelins durch spezifische Komponenten charakterisiert (Abbildung 1B). So ist z.B. die Lokalisierung von Connexinen für die nicht-kompakten paranodalen und adaxonalen Membrandomänen typisch. Connexine bilden Gap Junctions zwischen benachbarten Zellen und sind für die interzelluläre Kommunikation u.a. von Epithelzellen und neuronalen Zellen sehr wichtig. Die Abwesenheit oder Fehllokalisierung von spezifisch an den Paranodien lokalisierten Proteinen ist meist von einer abnormalen nodalen/paranodalen Architektur und neuronalen Funktionsstörungen be-

gleitet. Für die Subdomänen-Organisation von Myelin und die spezifische Lokalisierung der Komponenten sind sicher vesikuläre Transportmechanismen von Bedeutung, deren Aufklärung das Verständnis der Myelinarchitektur voranbringen würden.

Folgerungen in Bezug auf Myelinerkrankungen

Myelinerkrankungen sind durch fehlerhafte Myelinbildung während der Entwicklung (=Dysmyelinisierung) oder den progressiven Verlust einer zunächst normal entwickelten Myelinscheide (=Demyelinisierung) ge-

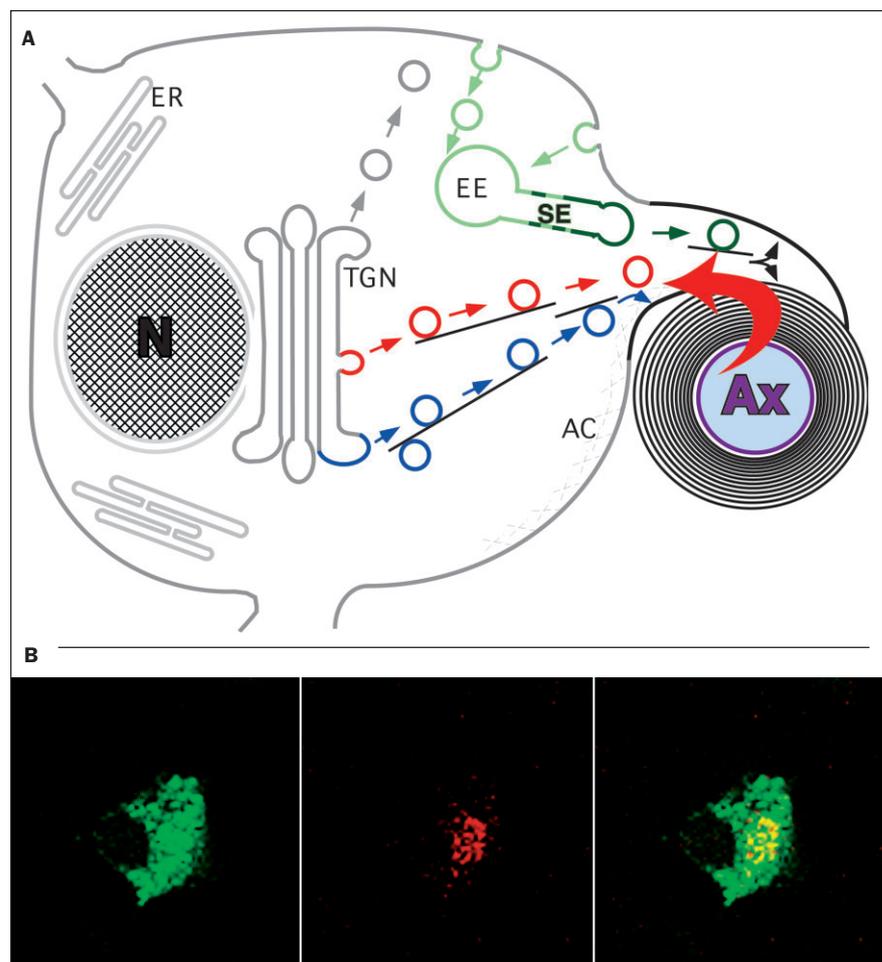


Abb. 4: Myelin Membranverkehr. (A) Vesikuläre Transportstrategien für Myelinkomponenten. Der Aufbau der Myelinmembran an einer definierten Position um das Axon herum erfordert einen zielgerichteten Transport der Myelinkomponenten (blau). Vorstellbar wäre, dass axonale Signale die Freisetzung der "Myelinvesikel" regulieren und damit auch den zeitlichen Ablauf der Myelinisierung kontrollieren, ähnlich einer regulierten Sekretion (rot). Auch Endozytose und endosomale Sortierung von Myelinkomponenten (grün) wäre ein Konzept für die gezielte Bereitstellung von Plasmamembran an einem bestimmten Ort der Zelle. Welche dieser Strategien von Gliazellen zur Bildung von Myelin genutzt werden, ist unerforscht. (B) Ko-Lokalisierung von Vesikel-assoziierten Proteinen mit Myelinproteinen dient der Erschließung von Informationen über intrazelluläre Transportwege. Hier wird die intrazelluläre, partielle Kolokalisierung (gelb) von PLP (grün) mit dem SNARE-Protein Syntaxin-6 (rot) gezeigt.



kennzeichnet. Dysmyelinisierung ist meist die Folge einer genetischen Erkrankung, die zu Störungen der Myelinbiogenese führt. Demyelinisierung ist auf instabiles Myelin aufgrund eines metabolischen Ungleichgewichts oder Attacken von außen zurückzuführen.

Bei der häufigsten Myelinerkrankung, der Multiplen Sklerose, wird die weiße Substanz progressiv durch eine Immunattacke von Lymphozyten und Makrophagen zerstört. Die Krankheit äußert sich klinisch durch sich ständig verschlimmernde Lähmungserscheinungen. In den größeren Läsionen der weißen Substanz finden sich langfristig geschädigte Axone, entsprechend einer axonalen Durchtrennung und dem dauerhaften Verlust dieser Axone. Obwohl verlorenes Myelin in frühen Läsionen durch adulte OVZ prinzipiell ersetzt werden kann (zumindest im Tiermodell), findet diese Remyelinisierung nur begrenzt statt und der Verlust der Axone ist unwiderruflich (Franklin 2002). Das adulte Gehirn enthält ein Reservoir an NG2-positiven OVZ, die in der Lage sind zu remyelinisieren, jedoch geht die Fähigkeit zur Remyelinisierung im Laufe der Erkrankung mehr und mehr verloren. Der Grund dafür könnte ein verändertes Profil an axonalen Zelladhäsionsmolekülen oder eine Hemmung der Migration oder der Differenzierung der OVZ sein. Tatsächlich finden sich in manchen Patienten Autoantikörper gegen Zelloberflächenkomponenten der OVZ, unter anderem gegen das NG2-Protein (Niehaus et al. 2000). Diese Antikörper könnten in der Lage sein, die Remyelinisierung zu unterbinden. Könnte man den Einfluss dieser Antikörper eliminieren und die NG2-positiven OVZ zur Migration bzw. Differenzierung anregen, wäre die Fähigkeit zur Eigenregeneration sicher verbessert. Angesichts der oben beschriebenen axo-glialen Wechselbeziehung wird klar, dass die Neusynthese von Myelin und die Wiederherstellung der normalen axo-glialen Kommunikation schon in frühesten Phasen der Erkrankung von entscheidender Bedeutung für die Genesung eines Betroffenen sind.

Die Gruppe der Leukodystrophien umfasst genetische Erkrankungen, die zum Verlust der Myelinscheide im ZNS führen (Schiffmann und van der Knapp 2004). Punktmutationen und Duplikation des PLP-Gens haben einen Fehltransport des PLP-Proteins zur Folge und führen häufig zu einer schweren konnatalen Form der Pelizaeus-Merzbacher-Erkrankung, während die Nullmutation des Gens eher zu milden, spät einsetzenden Form der Erkrankung führt. Bei Expression in Fibroblasten gelangt mutantes PLP-Pro-

tein nicht an die Zelloberfläche und akkumuliert im Endoplasmatischen Retikulum. Der Fehltransport von mutantern PLP ist möglicherweise durch fehlende Sortierung durch Lipid-Rafts verursacht. Bei Überexpression von wildtyp-PLP reichert sich PLP zusammen mit Cholesterin und weiteren Lipid-Raft-Komponenten in einem endozytischen Kompartiment an (Simons et al. 2002). Möglicherweise findet dabei eine Umleitung eines Teils oder der gesamten Lipid-Raft-Domäne statt. Stellen diese Membrandomänen Sortiereinheiten für die Myelinmembran dar, ist eine Dysmyelinisierung bei unkorrekter stöchiometrischer Zusammensetzung oder Fehltransport die logische Konsequenz. Auch bei der Metachromatischen Leukodystrophie und der Krabbe-Krankheit könnte die Ko-Anreicherung ("Trapping") von Lipid-Raft-Komponenten im endozytischen System eine Ursache für die Disbalance und Degeneration der Myelinmembran sein. Diese Erkrankungen sind durch den Defekt von Enzymen bedingt, die den Abbau der Myelin- bzw. Raft-Lipide Sulfatid und Galactocerebrosid regeln, was zur Anreicherung dieser Lipide im endozytischen System führt. Dies könnte zur gleichzeitigen Anreicherung von weiteren Lipid-Raft-Komponenten wie z.B. Cholesterin oder auch PLP führen und zum Ungleichgewicht der Myelinmembran beitragen. Die Ko-Anreicherung und Ablagerung von Lipid-Raft-Komponenten im endozytischen System wurde auch als Pathomechanismus für andere Sphingolipidosen und die Niemann-Pick-Erkrankung, wo es zu einem Fehltransport von Cholesterin in der Zelle kommt, vorgeschlagen.

Zusammenfassend und schlussfolgernd bleibt festzuhalten, dass zur Biogenese und Aufrechterhaltung der Myelinscheide im adulten Organismus eine vielseitige axo-gliale Wechselbeziehung sowie die Balance zwischen anterograden und retrograden Myelintransportwegen von vitaler Bedeutung sind. Die Erforschung der Signal- und Transportwege dient nicht nur dem Verständnis der Myelinbildung während der Entwicklung, sondern auch der Entschlüsselung der Pathomechanismen von Myelinerkrankungen und könnte den Betroffenen neue Therapieperspektiven eröffnen.

Literatur

Barres, B.A. und Raff, M.C. (1999): Axonal control of oligodendrocyte development. *J Cell Biol* 147: 1123-1128.
 Bartsch, U. (2003): Neural CAMS and their role in the development and organization of myelin sheaths. *Front Biosci* 8: d477-490.

Borges, K., Ohlemeyer C., Trotter J. und Kettenmann, H. (1994): AMPA/kainate receptor activation in murine oligodendrocyte precursor cells leads to activation of a cation conductance, calcium influx and blockade of delayed rectifying K⁺ channels. *Neuroscience* 63: 135-149.
 Colognato, H. und French-Constant, C. (2004): Mechanisms of glial development. *Curr Opin Neurobiol* 14: 37-44.
 Fields, R.D. und Stevens-Graham, B. (2002): New insights into neuron-glia communication. *Science* 298: 556-562.
 Franklin, R.J. (2002): Why does remyelination fail in multiple sclerosis? *Nat Rev Neurosci* 3: 705-714.
 Klein, C., Krämer, E.M., Marie-Cardine, A., Schraven, B., Brandt, R. und Trotter, J. (2002): Process outgrowth of oligodendrocytes is promoted by interaction of Fyn kinase with the cytoskeletal protein Tau. *J Neurosci* 22: 698-707.
 Krämer, E.M., Schardt, A. und Nave, K.-A. (2001): Membrane traffic in myelinating oligodendrocytes. *Microsc Res Tech* 52: 656-671.
 Krämer, E.M., Klein, C., Koch, T., Boytinnck, M. und Trotter, J. (1999): Compartmentation of Fyn kinase with glycosylphosphatidylinositol-anchored molecules in oligodendrocytes facilitates kinase activation during myelination. *J Biol Chem* 274: 29042-29049.
 Lappe-Siefke, C., Goebbels, S., Gravel, M., Nicksch, E., Lee, J., Braun, P.E., Griffiths, I.R. und Nave, K.A. (2003): Disruption of Cnp1 uncouples oligodendroglial functions in axonal support and myelination. *Nat Genet* 33: 366-374.
 Larocca, J.N. und Rodriguez-Gabin, A.G. (2002): Myelin biogenesis: vesicle transport in oligodendrocytes. *Neurochem Res* 27: 1313-1329.
 Lee, A.G. (2001): Myelin: Delivery by raft. *Curr Biol* 11: R60-R62.
 Liang, X., Draghi, N.A. und Resh, M.D. (2004): Signaling from integrins to Fyn to Rho family GTPases regulates morphologic differentiation of oligodendrocytes. *J Neurosci* 24: 7140-7149.
 Marcus, J. und Popko, B. (2002): Galactolipids are molecular determinants of myelin development and axo-gliar organization. *Biochim Biophys Acta* 1573: 406-413.
 McGee, A.W. und Strittmatter, S.M. (2003): The Nogo-66 receptor: focusing myelin inhibition of axon regeneration. *Trends Neurosci* 26: 193-198.
 Michailov, G.V., Sereda, M.W., Brinkmann, B.G., Fischer, T.M., Haug, B., Birchmeier, C., Role, L., Lai, C., Schwab, M.H. und Nave, K.A. (2004): Axonal neuregulin-1 regulates myelin sheath thickness. *Science* 304: 700-703.
 Munro, S. (2003): Lipid rafts: elusive or illusive? *Cell* 115: 377-388.
 Niehaus, A., Shi, J., Grzenkowski, M., Diers-Fenger, M., Archelos, J., Hartung, H.P., Toyka, K., Bruck, W. und Trotter, J. (2000): Patients with active relapsing-remitting multiple sclerosis synthesize antibodies recognizing oligodendrocyte progenitor cell surface protein: implications for remyelination. *Ann Neurol* 48: 362-371.

- Poliak, S. und Peles, E. (2003): The local differentiation of myelinated axons at nodes of Ranvier. *Nat Rev Neurosci* 12: 968-980.
- Popko B. (2003): Notch signaling: a rheostat regulating oligodendrocyte differentiation? *Dev Cell* 5: 668-669.
- Richter-Landsberg, C. (2001): Organization and functional roles of the cytoskeleton in oligodendrocytes. *Microsc Res Tech* 52: 628-636.
- Salaün, C., James, D.J. und Chamberlain, L.H. (2004): Lipid rafts and the regulation of exocytosis. *Traffic* 5: 255-264.
- Schafer, D.P., Bansal, R., Hedstrom, K.L., Pfeiffer, S.E. und Rasband, M.N. (2004): Does paranode formation and maintenance require partitioning of neurofascin 155 into lipid rafts? *J Neurosci* 24: 3176-3185.
- Schiffmann, R. und van der Knaap, M.S. (2004): The latest on leukodystrophies. *Curr Opin Neurol* 17: 187-192.
- Simons, M., Krämer, E.M., Macchi, P., Rathke-Hartlieb, S., Trotter, J., Nave, K.A. und Schulz, J.B. (2002): Overexpression of the myelin proteolipid protein leads to accumulation of cholesterol and proteolipid protein in endosomes/lysosomes: implications for Pelizaeus-Merzbacher disease. *J Cell Biol* 157: 327-336.
- Simons, M., Krämer, E.M., Thiele, C., Stoffel, W. und Trotter, J. (2000): Assembly of myelin by association of proteolipid protein with cholesterol- and galactosylceramide-rich membrane domains. *J Cell Biol* 151: 143-154.
- Sperber, B.R., Boyle-Walsh, E.A., Engleka, M.J., Gadue, P., Peterson, A.C., Stein, P.L., Scherer, S.S. und McMorris, F.A. (2001): A unique role for Fyn in CNS myelination. *J Neurosci* 21: 2039-2047.
- Stegmüller, J., Schneider, S., Hellwig, A., Garwood, J. und Trotter, J. (2002): AN2, the mouse homologue of NG2, is a surface antigen on glial precursor cells implicated in control of cell migration. *J Neurocytol* 31: 497-505.
- Stegmüller, J., Werner, H., Nave, K.A. und Trotter, J. (2003): The proteoglycan NG2 is complexed with AMPA receptors by the PDZ glutamate receptor interaction protein (GRIP) in glial progenitor cells. Implications for glial-neuronal signaling. *J Biol Chem* 278: 3590-3598.
- Ungar, D. und Hughson, F.M. (2003): SNARE protein structure and function. *Annu Rev Cell Dev Biol* 19: 493-517.
- Witt, A. und Brady, S.T. (2000): Unwrapping new layers of complexity in axon/glial relationships. *Glia* 29: 112-117.

Kurzbiographien

Eva-Maria Krämer: Studium der Biologie in Heidelberg. 1997 Promotion am Institut für Neurobiologie der Universität Heidelberg. 1998-2000 Postdoc am Zentrum für Molekulare Biologie Heidelberg und am Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin in Göttingen (Prof. Klaus-Armin Nave). Seit 2001 Wissenschaftlerin in der Abteilung Molekulare Zellbiologie der Universität Mainz.

Jacqueline Trotter: Studium der Biologie mit Chemie in York, England. 1978 PhD am Department of Biology, University of York. 1978-1984 Postdoc-Stationen am Max-Planck-Institut für Immunbiologie, Freiburg und am Department of Neurology, Stanford University, California. 1985-1986 Alexander-von-Humboldt-Stipendiatin am Institut für Neurobiologie, Universität Heidelberg. 1988-2000 Gruppenleiterin am Institut für Neurobiologie, Universität Heidelberg. 1999-2000 Stiftungsprofessur für Neurowissenschaften der Hermann und Lilly Schilling-Stiftung. Seit 2000 C3-Professur am Fachbereich Biologie der Universität Mainz, Leiterin der Abteilung Molekulare Zellbiologie.

Abkürzungen

OVZ	Oligodendrozyten Vorläuferzellen
ZNS	Zentrales Nervensystem
PNS	Peripheres Nervensystem
AMPA	α -Amino-Hydroxy-Methyl- Isoxazol-Propion-Säure
PDZ	Post Synaptic Density 95 / <u>D</u> iscs Large / <u>Z</u> ona Occludens 1
GABA	Gamma-Amino-Buttersäure
CAM	Zelladhäsionsmolekül
LNS	<u>L</u> aminin / <u>N</u> eurexin/ <u>S</u> ex Hormon- bindendes Globulin
NCAM	Neurales Zelladhäsionsmolekül
MAG	Myelin-assoziiertes Glykoprotein
PLP	Proteolipid-Protein
CNP	Cyklische-Nukleotid-Phosphatase
CST	Cerebrosid-Sulfo-Transferase
CGT	Cerebrosid-Galactosyl-Transferase
PDGF	Blutplättchen-abgeleiteter Wachstumsfaktor

Korrespondenzadresse

Dr. Eva-Maria Krämer
 Institut für Zoologie
 Abteilung Molekulare Zellbiologie
 Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
 Bentzelweg 3
 D-55099 Mainz
 Tel.: ++ 49 (0) 6131 392 0263
 Fax: ++ 49 (0) 6131 392 3840
 e-mail: emkraemer@uni-mainz.de