

Myelin macht Reize schnell

Von Robin White, Eva-Maria Krämer-Albers und Jacqueline Trotter

Myelin beschleunigt die Reizleitung im Gehirn, indem es die Fortsätze der Nervenzellen, die Axone, umgibt und somit isoliert. Die Bildung der Myelinhülle läuft im Wesentlichen während des frühen Kindesalters ab und wird durch Gliazellen organisiert; es ist ein Musterbeispiel dafür, wie verschiedene zelluläre Prozesse räumlich und zeitlich perfekt koordiniert werden.

Die kognitiven Fähigkeiten des menschlichen Organismus werden durch das vielleicht faszinierendste Organ des menschlichen Körpers ermöglicht – das Gehirn. Obwohl es nur zirka zwei Prozent der Körpermasse ausmacht, beansprucht die Stoffwechselaktivität zur Erfüllung seiner Aufgaben etwa 20 Prozent des Gesamt-Zuckerhaushaltes des Organismus. Die zellulären Bestandteile des Gehirns sind Neuronen (Nervenzellen) und Gliazellen, die in höheren Vertebraten im Mengenverhältnis 1:10 vorkommen. Neurone sind in der Lage, in langen Zellfortsätzen, den Axonen, Informationen durch elektrische Impulse über weite Distanzen zu übermitteln. Im Menschen gibt es Nervenzellen, deren Axone bis zu einem Meter lang sind und es dauert nur wenige Tausendstel einer Sekunde, bis elektrische Informationen diese Strecke zurückgelegt haben. Die Geschwindigkeit dieser Informationsweiterleitung hängt wesentlich vom elektrischen Widerstand und damit vom Durchmesser der Axone ab. Je größer der Durchmesser, desto schneller kann eine Information weitergegeben werden. Die Nervenzellen von Tintenfischen beispielsweise besitzen Axone mit besonders großen Durchmessern und können Reize deshalb sehr schnell leiten. Ein wesentlich komplexer aufgebautes menschliches Gehirn enthält etwa 100 Milliarden Nervenzellen. Wären

die Fortsätze dieser Nervenzellen so beschaffen wie die eines Tintenfisches, müsste unser Nervensystem bei entsprechender Reizleitungsgeschwindigkeit ein etwa hundertmal größeres Volumen einnehmen. Auch der Energieaufwand wäre bedeutend höher. Wie schafft es unser Gehirn, das bestmögliche Verhältnis aus Reizleitungsgeschwindigkeit, Energieeffizienz und geringem Volumen zu erzielen? Die Lösung ist die Verringerung der Membrankapazität, das heißt der Leckströme durch die Axonmembran.

Axone von Wirbeltier-Nervenzellen sind von einer Isolierung umgeben, dem Myelin (Abb. 1). Dieses besteht aus kompakt übereinander gestapelten, lipidreichen Membranen, die durch ihre spezielle biochemische Zusammensetzung den Durchtritt von Ionen (geladenen Teilchen) verhindern, vergleichbar mit der Plastikisolierung eines Stromkabels. Im zentralen Nervensystem entsteht Myelin dadurch, dass Oligodendrozyten, ein bestimmter Typ von Gliazellen, ihre Zellfortsätze um die Axone der Neurone wickeln. Zwischen diesen myelinisierten Bereichen der Axone gibt es aber auch kurze freie Bereiche, die so genannten Ranvierschen Schnürringe. An diesen freien Stellen dient eine spezielle Anhäufung von Ionenkanälen der Erneuerung des elektrischen Signals und die Impulse springen im Prinzip von Schnürring zu Schnürring. Man spricht daher von saltatorischer Erregungsleitung (lateinisch saltare: springen).

Myelinisierte Nerven – eine sensible Funktionseinheit

Die strukturelle Ausbildung der isolierenden Myelinhülle findet hauptsächlich in der frühkindlichen

Abb. 1: Oligodendrozyten bilden das Myelin im zentralen Nervensystem. A und B: Oligodendrozyten (O) nehmen über Zellfortsätze Kontakt zu den Nervenzell-Axonon (N) auf und wickeln ihre Plasmamembran um das Axon herum. C zeigt einen Querschnitt.

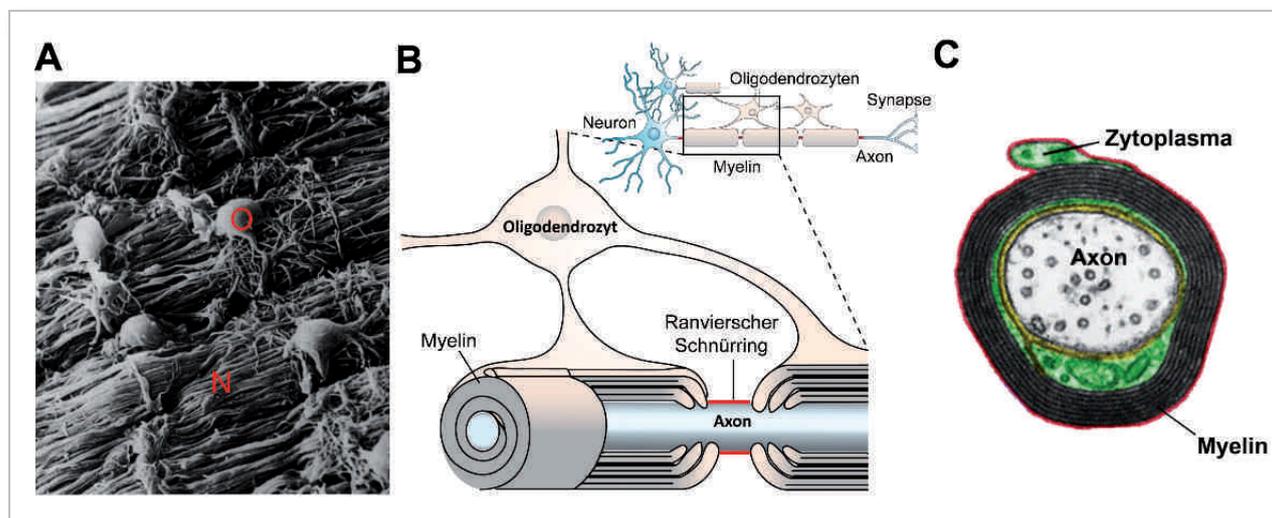


Abb.: © Winterstein/Albers

Entwicklung statt und basiert auf einer komplexen Sequenz von Ereignissen.¹ Oligodendrozyten wandern von ihrem Entstehungsort durch das Gehirn, erkennen in einem Wirrwarr von Milliarden von Zellen ein Axon einer Nervenzelle und wickeln dann ihre eigenen Fortsätze um dieses Axon. Im weiteren Verlauf wird der zytoplasmatische Inhalt der Fortsätze entfernt, so dass schließlich ein elektronenmikroskopisch erkennbarer Stapel von Zellmembranen das Axon umgibt: kompaktes Myelin (Abb. 1). Die Anzahl der konzentrischen Umwicklungen (immerhin bis zu 50!) korreliert mit dem Durchmesser des Axons. Faszinierenderweise myelinisiert ein Oligodendrozyt nicht ein einzelnes, sondern bis zu 50 verschiedene Axonsegmente. Diese Zellen müssen also in der Lage sein, Fortsätze in verschiedene Richtungen auszubreiten, Axone spezifisch zu erkennen und diese dann zu umhüllen. Am Ende der Entwicklung bilden die myelinisierten Nervenbahnen eine hocheffiziente funktionelle Einheit zwischen Neuron und Gliazelle, bei der beide Partner im Zusammenspiel wirken und dabei eine Abhängigkeit entwickeln. Wenn die Nervenzelle geschädigt wird, beeinflusst dies auch den Oligodendrozyt und umgekehrt. Oligodendrogliale Dysfunktionen oder Verlust der Myelinscheide, wie es zum Beispiel bei erblichen Leukodystrophien oder der Multiplen Sklerose vorkommt, führen daher langfristig zu axonaler Degeneration und damit zu einer irreversiblen Schädigung des Nervensystems.²

rüber hinaus müssen die Membranmoleküle gezielt transportiert und platziert werden, um die Umhüllung des Axons zu erreichen. Es stellt sich also die Frage, wie die Synthese der notwendigen Moleküle eingeleitet wird und wie der Transport dieser späteren Komponenten der Myelinmembran reguliert wird. Es werden spezifisch Axone, nicht aber Dendriten oder Teile der Zellkörper myelinisiert. Um zu gewährleisten, dass Myelin ortsspezifisch und termingerecht generiert wird, muss es also bestimmte neuronale Signale geben, die Syntheseleistungen und räumliche Ausrichtung der Oligodendrozyten beeinflussen. Dabei scheinen sowohl kontaktabhängige als auch sekretorische neuronale Faktoren eine Rolle zu spielen.

Der Transport des Hauptmyelinproteins PLP (Proteolipid-Protein) wird durch ein sekretorisches Signal kontrolliert.¹ In Abwesenheit des Signals wird PLP zunächst zur Zelloberfläche (Plasmamembran) transportiert, von dort jedoch durch Endozytose wieder aufgenommen und in intrazellulären Speicherorganellen, den Endosomen, deponiert. Empfangen Oligodendrozyten das Signal von Neuronen, wird PLP aus den Endosomen mobilisiert und zur Zelloberfläche transportiert, wo es zur Myelinbildung zur Verfügung steht. Neben PLP werden auch die Myelinproteine MAG (Myelin-assoziiertes Glykoprotein) und MOG (Myelin-Oligodendrozyten Glykoprotein) durch endosomales Recycling zunächst von der Plasmamembran entfernt, um dann an anderer Stelle wieder neu eingebaut zu werden (Abb. 2). Im endosomalen Membransystem werden die drei Proteine jedoch in unterschiedliche Bereiche sortiert und später in verschiedene Domänen der Plasmamembran integriert.³ Solche Domänen sind funktionell wichtige Strukturmerkmale der Myelinscheide, wo PLP, MAG und MOG in spezifischen Bereichen lokalisiert sind. Die lokale Membranumstrukturierung durch endosomales Recyclingprozesses.

Föderale Organisation der Myelinbildung

In der Entwicklung des Nervensystems muss die Einleitung des Myelinisierungsvorgangs zeitlich und räumlich genau koordiniert sein. Während aktiver Phasen der Myelinisierung vervielfacht ein Oligodendrozyt täglich seine Membranoberfläche, was einen enormen biosynthetischen Aufwand erfordert. Da-

Abb. 2: Membranumstrukturierung durch endosomales Recycling. A: Myelinproteine werden durch Endozytose von der Plasmamembran (blau/lila) in intrazelluläre Speicherorganellen aufgenommen (grüne, rote und gelbe Punkte); B: schematische Darstellung des Recyclingprozesses.

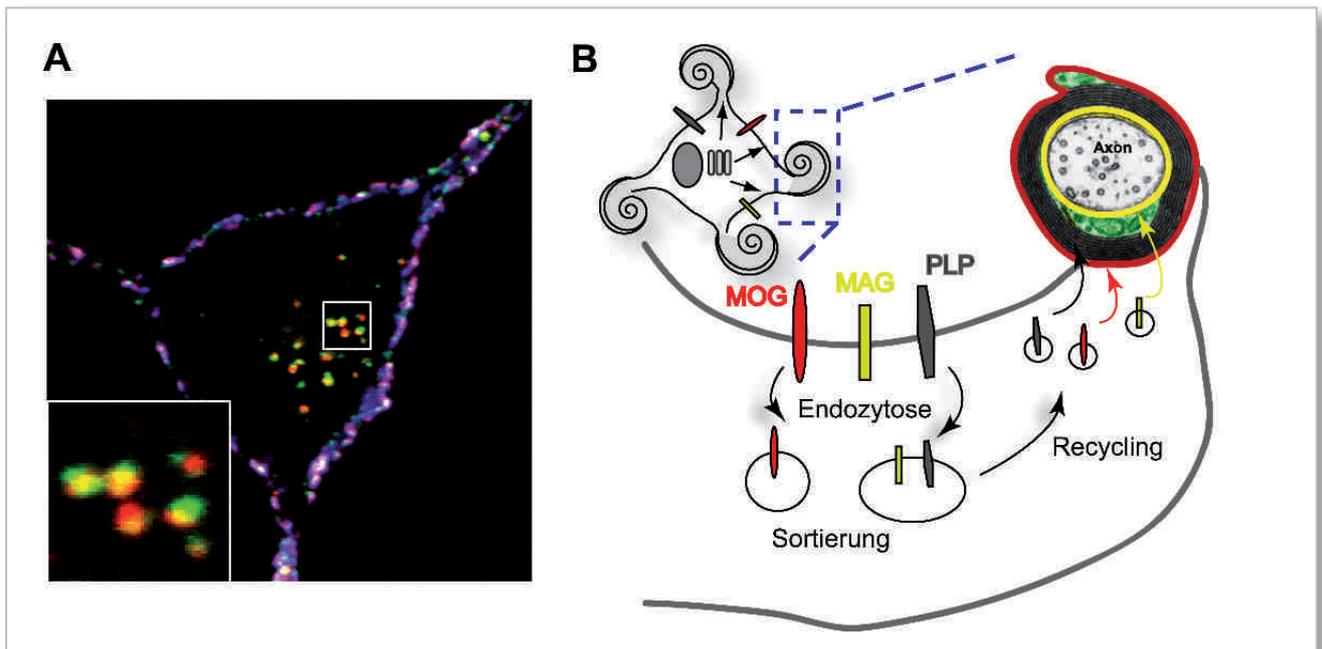


Abb.: © Winterstein/Albers

cling scheint ein bedeutender Mechanismus der Myelinbildung zu sein und ist möglicherweise die Grundlage für die Ausbildung der Myelindomänen. Neben der Sortierung verschiedener Myelinkomponenten ist das ausgedehnte endosomale Membransystem in der Lage, Membranmaterial zu deponieren und dieses in Antwort auf entsprechende neuronale Signale zum richtigen Zeitpunkt für die Myelinbildung schnell zur Verfügung zu stellen.

Weiterhin scheint es durch neuronalen Kontakt induzierte Signalwege zu geben, die eine ortsspezifische Synthese des zweithäufigsten Myelinproteins MBP (Myelin Basisches Protein) einleiten.⁴ Aufgrund seiner positiven Netto-Ladung dient MBP der Kompaktierung der Myelinmembranen. Wird dieses Myelinprotein aufgrund eines genetischen Defekts nicht in einer funktionellen Form hergestellt, ist die Myelinbildung drastisch eingeschränkt (Hypomyelinisierung); das hat gravierende neurologische Defekte und eine geringe Lebenserwartung zur Folge. Gerade wegen der chemischen Eigenschaften des MBP Proteins wird es nicht als Protein in der Zelle transportiert, weil es intrazelluläre Membranen kompaktieren und somit deren Funktion beeinträchtigen würde. Vielmehr wird MBP als mRNA transportiert, als Ribonukleinsäure, die im Prinzip als Bauplan der Proteinsynthese dient. MBP mRNA bindet in der Zelle an verschiedene Proteine, die zusammen einen RNA-Protein-Komplex bilden; dieser ermöglicht einerseits einen gerichteten Transport und andererseits blockiert er die Proteinsynthese, bis der Transportkomplex an seinem Ziel angekommen ist. Um die Proteinsynthese von MBP einzuleiten, wird ein Membran-assoziiertes Enzym namens Fyn aktiviert, welches ein RNA-bindendes Protein im Transportkomplex so modifiziert, dass die MBP mRNA freigesetzt wird und an dieser Stelle in ein Protein umgeschrieben werden kann. Die Aktivierung von Fyn erfolgt über die Interaktion des Membranproteins F3 auf der Oberfläche des Oligodendrozyten mit dem neuronalen Membranprotein L1. Der Kontakt zwischen neuronalem Axon und dem Fortsatz des Oligodendrozyten über L1 und F3 induziert also die lokale Synthese eines für die Myelinbildung essentiellen Proteins (Abb. 3). Das Enzym Fyn spielt wahrscheinlich für weitere Schritte im Myelinisierungsprozess eine Rolle und ist ein wichtiger Mediator, um funktionelles Myelin zu bilden. Es ist daher durchaus möglich, dass Fyn auch über weitere Oberflächenmoleküle aktiviert werden kann.

Oligodendrozyten haben für die Myelinbildung demnach eine „föderale Strategie“ entwickelt und die Steuerung verschiedener Vorgänge dezentralisiert. Der schnelle lokale Membranumbau durch endosomales Recycling scheint besonders vorteilhaft in Anbetracht der Herausforderung an die Oligodendrozyten, in relativ kurzer Zeit viele Axonsegmente gleichzeitig zu myelinisieren. Zentrale Versorgungswege vom Zellkörper zur Peripherie sorgen primär für

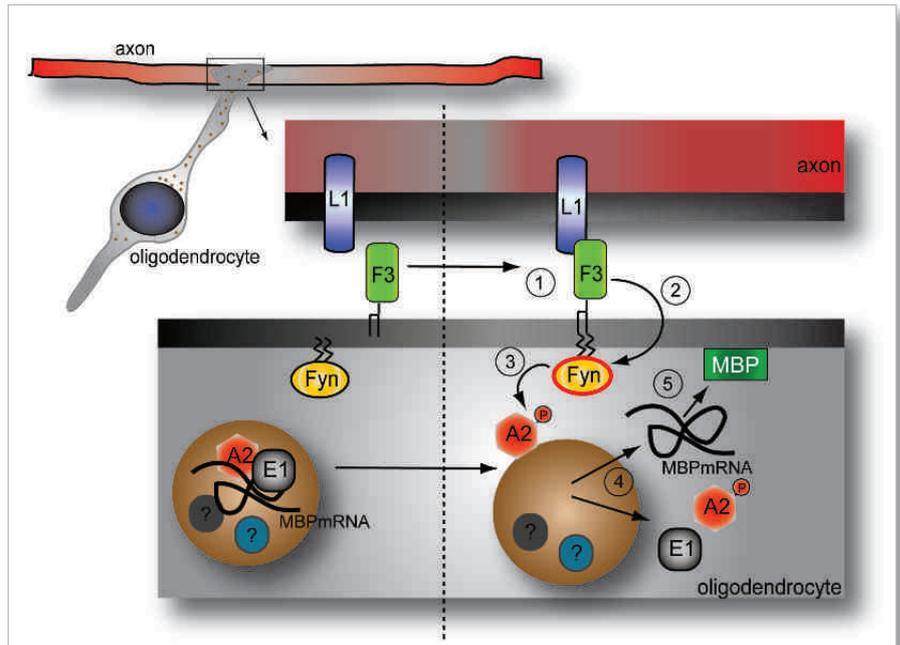


Abb. 3: Schematisches Modell der Neuron-induzierten MBP-Synthese an der Kontaktstelle zwischen Oligodendrozyten und Axon.

generellen Nachschub, während die Sortierung und Verteilung des Membranmaterials lokal organisiert wird (vergleichbar mit der Lieferung einer großen Menge Zement oder Bauteile zu einer Baustelle, die dort nach Bedarf verteilt wird). Im Fall von MBP wird die Synthese einer der Hauptmyelinkomponenten direkt an den Ort der Myelinbildung verlagert, wodurch die Synthesestelle und -menge unabhängig und bedarfsorientiert kontrolliert werden können (vergleichbar mit dem Anrühren des Zements vor Ort auf der Baustelle). Mit Hilfe dieser föderalen Organisationsstruktur können Oligodendrozyten in Antwort auf neuronale Signale lokal und damit möglichst schnell und flexibel agieren.

Klinische Relevanz

Die Aufklärung der molekularen Grundlagen der Myelinbildung ist für verschiedene neurologische Erkrankungen von Bedeutung, bei denen es zu einem Verlust der Myelinschicht kommt, wie beispielsweise der Multiplen Sklerose (MS). Dieser Verlust wird meistens zunächst durch Re-Myelinisierungsvorgänge repariert, mit fortschreitendem Krankheitsverlauf ist dies jedoch aus ungeklärten Ursachen nicht mehr möglich. Daraus folgt das Absterben der de-myelinisierten Neurone, was letztendlich zu dauerhaften und nicht therapierbaren neurologischen Störungen führt. Solche pathologischen Zustände können nun mit Hilfe von genetisch manipulierten Mäusen studiert werden, deren Oligodendrozyten-Vorläuferzellen mit einem fluoreszierenden Protein markiert sind.⁵ So ist es möglich, die Zielfindung und Kontaktaufnahme der Oligodendrozyten sowie Re-Myelinisierungsprozesse direkt im lebenden Hirngewebe zu beobachten (Abb. 4). Durch Isolierung der markierten Oligodendrogliazellen sind zudem Erkenntnisse über die spezifische Genexpression während verschiedenen Krankheits- oder Entwicklungsstadien möglich. Die Erforschung

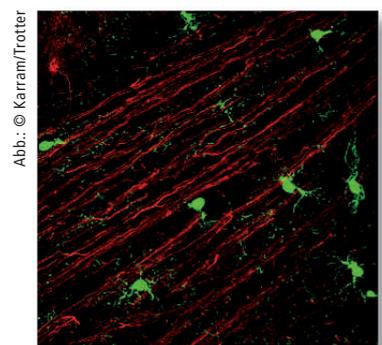


Abb 4: Lebendmarkierung von Oligodendrozyten (grün) und angefärbte Nervenzellaxone (rot) im Hirngewebe einer transgenen Maus.

Abb.: © White/Trotter

Abb.: © Kartram/Trotter

der Grundlagen des Myelinisierungsprozesses ist für die Entwicklung von Therapien für alle Formen von de-myelinisierenden Erkrankungen von Bedeutung. Dies gilt besonders für Strategien, welche die Stimulierung der Re-Myelinisierung und damit die Regeneration des geschädigten Nervengewebes zum Ziel haben.

■ **Summary**

The myelin sheath enwraps and insulates nerve fibres, thus optimising signal transduction over long distances. Formation of myelin necessitates coordination of cellular processes in time and space. Glial cells have developed a federal concept of myelination encompassing regulation of myelin synthesis at several levels. Understanding the regulation of sheath synthesis is important to gain insights into human diseases in which loss of myelin occurs (e.g. Multiple Sclerosis) and to develop strategies to enhance repair by the production of new myelin.



Dr. rer. nat. Eva-Maria Krämer-Albers

Eva-Maria Krämer-Albers studierte Biologie an der Universität Heidelberg und promovierte dort 1997 in der Neurobiologie. 1998-2000 war sie wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentrum für Molekulare Biologie Heidelberg und am MPI für experimentelle Medizin in Göttingen. Seit 2001 ist sie als wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung Molekulare Zellbiologie der Universität Mainz beschäftigt. Sie fertigt zurzeit ihre Habilitation im Fach Zellbiologie über den intrazellulären Membrantransport von Myelinproteinen während der Myelinbildung und in der Pathogenese von Myelinerkrankungen an.

Dr. rer. nat. Robin White



Dr. rer. nat. Robin White

Robin White studierte in Mainz, Glasgow und Heidelberg Biologie und verfasste bei Prof. Hurt im Biochemie-Zentrum der Universität Heidelberg seine Diplomarbeit. Er promovierte 2007 in der Arbeitsgruppe von Prof. Jacqueline Trotter in der Abteilung Molekulare Zellbiologie der Universität Mainz. 2004 bis 2007 war er Stipendiat und stellvertretender Sprecher des DFG Graduiertenkollegs „Entwicklungsabhängige und krankheitsinduzierte Modifikationen im Nervensystem“. 2007-2008 arbeitete er für Roche Diagnostics GmbH in Mannheim und ist seit 2008 wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Universität Mainz.

Dr. rer. nat. Jacqueline Trotter



Prof. Dr. Jacqueline Trotter

Jacqueline Trotter ist Britin und studierte Biochemie an der University of York, England. Nach kurzer Tätigkeit in einem Forschungsprogramm der EU in Luxemburg promovierte sie 1979 an der University of York. Danach forschte sie als Postdoktorandin am MPI für Immunbiologie Freiburg, dem Neurology Department der Stanford University und anschließend in der Neurobiologie der Universität Heidelberg, wo sie 1991 ihre Habilitation abschloss und als Hochschuldozentin eine eigenständige Arbeitsgruppe leitete. Von 1999-2000 war sie Inhaberin einer Hermann und Lilly Schilling-Stiftungs-Professur für Neurowissenschaften und leitet seit 2000 die Abteilung Molekulare Zellbiologie / Biologie für Mediziner an der Universität Mainz. Sie ist stellvertretende Sprecherin des DFG geförderten neurobiologischen Graduiertenkollegs und Sprecherin des IAK Molekulare und Zelluläre Neurobiologie der Universität Mainz.

■ **Kontakt**

Prof. Dr. Jacqueline Trotter
 Dr. Eva-Maria Krämer-Albers
 Abteilung Molekulare Zellbiologie /
 Biologie für Mediziner
 Fachbereich Biologie
 Johannes Gutenberg-Universität Mainz
 Bentzelweg 3
 D-55099 Mainz
 Tel. +49 (0) 6131-39 20 263
 Fax +49 (0) 6131-39 23 840
 Email: trotter@uni-mainz.de
 alberse@uni-mainz.de

Literatur

1. Simons M, Trotter J. Wrapping it up: the cell biology of myelination. *Current Opinion in Neurobiology* 2007; 17(5): 533-540.
2. Nave KA, Trapp BD. Axon-glial signaling and the glial support of axon function. *Annu Rev Neurosci* 2008; 31: 535-561.
3. Winterstein C, Trotter J, Krämer-Albers EM. Distinct endocytic recycling of myelin proteins promotes oligodendroglial membrane remodeling. *J Cell Science* 2008; 121(Pt 6): 834-842.
4. White R, Gonsior C, Krämer-Albers EM, Stöhr N, Hüttelmaier S, Trotter J. Activation of oligodendroglial Fyn kinase enhances translation of mRNAs transported in hnRNP A2-dependent RNA granules. *J Cell Biol* 2008; 181(4): 579-586.
5. Karram K, Goebbels S, Schwab M, Steinhäuser C, Seifert G, Nave KA, Trotter J. NG2-expressing cells in adult and developing nervous system revealed by the NG2-EYFP-knockin mouse. *Genesis* 2008; Oct 15. [Epub ahead of print].