

## **mikroRNAs: Feinregulatoren der synaptischen Übertragung**

von Gerhard Schratt

Mehr als hundert Milliarden Nervenzellen sind im Gehirn eines Erwachsenen auf engstem Raum gedrängt. Die korrekte Verschaltung dieser Nervenzellen ist maßgebend für kognitive Leistungen, wie z.B. Lernen und Gedächtnis, und Defekte in ihrer Verschaltung sind die Grundlage einer Reihe neurologischer Erkrankungen, wie z.B. Autismus und Epilepsie. Einzelne Nervenzellen kommunizieren über Synapsen, hochspezialisierte Kontaktstellen, an denen Botenstoffe freigesetzt werden, die als Vermittler an dendritische Dornfortsätze anderer Nervenzellen docken und dadurch Signale weitergeben. Synapsen ketten nicht nur Nervenzellen aneinander, sie können vielmehr auch als Informationsspeicher fungieren: die Zahl und die Stärke dieser Verknüpfungen bestimmen, wie effizient Informationen im Gehirn durchlaufen und abgefragt werden können.

Unsere Forschung beschäftigt sich mit den molekularen Mechanismen, die für die Veränderung (sog. "Plastizität") von Synapsen, und damit für Lern- und Gedächtnisvorgänge, von Bedeutung sind. Es ist seit längerem bekannt, dass die Proteinmaschinerie in dendritischen Dornfortsätzen dabei eine zentrale Rolle spielt. Plastizität erfordert eine dynamische Regulation der Proteinausstattung in Dornfortsätzen sowohl durch Proteinsynthese als auch -abbau. Welche Moleküle für diese Regulation wichtig sind, ist jedoch weitestgehend unklar.

Kürzlich konnten wir zeigen, dass eine neue Molekülklasse, sog. miRNAs (mikro Ribonukleinsäuren), die Synthese von Schlüsselproteinen in dendritischen Dornfortsätzen hemmen und dadurch ein übermäßiges Wachstum der Dornfortsätze verhindern. Diese Hemmung konnte durch die Applikation von Faktoren, die auch nach Reizung der Synapse ausgeschüttet werden, überwunden werden. miRNAs sind winzige, 19-23 Nukleotide lange Ribonukleinsäuren, die im Gegensatz zu Boten-RNA ("messenger RNA; mRNA") nicht in Protein umgeschrieben werden, sondern rein regulatorische Funktionen übernehmen. miRNAs finden sich in nahezu jeder Zelle des Körpers und sie steuern eine Vielzahl biologischer Prozesse, u.a. Herzentwicklung, Insulinstoffwechsel und Krebsentstehung. Hunderte unterschiedliche miRNAs wurden in verschiedenen Stadien und Regionen der Hirnentwicklung identifiziert, deren Funktion blieb jedoch zum großen Teil im Unklaren.

Unsere neuen Forschungsergebnisse deuten nun darauf hin, dass eine bestimmte Gruppe neuronaler miRNAs wesentlich zur Plastizität synaptischer Verknüpfungen beiträgt. miRNAs scheinen diese Effekte durch die Regulation einer Vielzahl von Proteinen zu erreichen, die Struktur und Funktion von Synapsen beeinflussen. Im Moment beschäftigen wir uns auf dieser Basis mit einer Vielzahl von Fragen,

darunter: wie gelangen miRNAs und ihre Ziel-mRNAs an die Synapse? Wie wird Expression und Funktion der miRNAs reguliert? Welchen Einfluss haben miRNAs auf die Nervenleitung und letztendlich kognitive Leistungen? Kann durch die Manipulation von miRNAs im Tiermodell die Fähigkeit zur synaptischen Plastizität beeinflusst werden?

Die Erforschung dieser faszinierenden Molekülklasse steht sicherlich erst am Anfang. Man kann jedoch erwarten, dass künftige Ergebnisse wesentlich zu unserem Verständnis der molekularen Vorgänge beim Lernen und bei Gedächtnisleistungen beitragen. Letztendlich könnten miRNAs auch von klinischem Interesse sein für die Behandlung neurologischer Erkrankungen die mit einer gestörten Funktion der synaptischen Übertragung einhergehen.