

Judyta Juranek, Jarosław Całka, Mirosław Łakomy

Uniwersytet Warmińsko-Mazurski
w Olsztynie

University of Warmia and Mazury
in Olsztyn

BIAŁKA SYNAPTYCZNEJ STREFY AKTYWNEJ – KOORDYNATORZY PROCESU NEUROTRANSMISJI W UKŁADZIE NERWOWYM

Synaptic active zone proteins – coordinators of nervous system neurotransmission

Słowa kluczowe: układ nerwowy, neurotransmisja, synapsa, synaptyczna strefa aktywna, białka strefy aktywnej.

Key words: nervous system, neurotransmission, synapse, synaptic active zone, active zone proteins.

S t r e s z c z e n i e

Artykuł przybliży budowę synaptycznej strefy aktywnej oraz omawia funkcje zlokalizowanych tam białek, bez których przekazywanie w układzie nerwowym byłoby niemożliwe. Autorzy zwrócili szczególną uwagę na fizjologiczny aspekt działania omawianych substancji, a także neurologiczne oraz behawioralne konsekwencje usunięcia kodujących je genów z puli genowej organizmu. Zamieszczone ryciny schematycznie ukazują obraz synapsy oraz tworzone przez opisane białka wiązania chemiczne w synaptycznej strefie aktywnej.

A b s t r a c t

The article focuses on synaptic active zone morphology and describes roles of crucial for neurotransmission proteins localized within this region. Authors paid special attention to physiological aspect of active zone protein functioning and reveal neurological and behavioral consequences of their gene deletions. The drawings schematically depict synapse structure and chemical interactions between active zone proteins.

Neurotransmisja jest procesem przekazywania informacji nerwowej za pomocą specyficznych substancji zwanych neuroprzekaźnikami, zachodzącym w synapsach chemicznych układu nerwowego. Neuroprzekaźniki, do których zaliczamy m.in. powszechnie znaną adrenalinę czy też dopaminę, serotoninę bądź kwas gamma aminomasłowy, gromadzone są w pęcherzykach synaptycznych, skąd po zetknięciu pęcherzyka z presynaptyczną błoną komórkową wydzielane są do szczeliny synaptycznej.

Impuls nerwowy w postaci fali depolaryzacji dociera do zakończenia włókna nerwowego, stanowiącego część presynaptyczną, powoduje otwarcie znajdujących się w jej błonie napięciowo zależnych kanałów wapniowych i doprowadza do wewnątrzkomórkowego wzrostu poziomu wapnia. Wzrost poziomu wapnia prowadzi do szeregu reakcji biochemicznych, których rezultatem staje się fuzja wypełnionych neuroprzebieżnikami pęcherzyków synaptycznych z błoną presynaptyczną i ich uwolnienie do szczeliny synaptycznej. Potem neuroprzebieżniki przemieszczają się w kierunku części postsynaptycznej, będącej najczęściej dendrytyczną wypustką neuronu, aby połączyć się ze znajdującymi się w jej błonie specyficznymi dla siebie jonotropowymi bądź metabotropowymi receptorami. Połączenie neuroprzebieżnika z receptorem powoduje zmianę stanu polaryzacji postsynaptycznej błony komórkowej, prowadząc do wzrostu lub obniżenia potencjału czynnościowego, czego konsekwencją jest zwiększenie bądź osłabienie (pobudzenie bądź hamowanie synaptyczne) przewodzenia impulsu elektrycznego w synapsie. Proces dojrzewania pęcherzyków synaptycznych i wydzielania neuroprzebieżników jest skomplikowany i wymaga zaangażowania wielu obecnych w części presynaptycznej substancji. Jedynymi z ważniejszych związków zaangażowanych w ten proces są odkryte stosunkowo niedawno specyficzne białka zlokalizowane w strefie aktywnej synapsy chemicznej.

Synaptyczna strefa aktywna, określona tak po raz pierwszy w 1970 roku przez Couteaux i Pecot-Dechavassine'a, zbudowana jest z układającego się w stożkowate skupiska elektronowo gęstego materiału (zagęszczenie presynaptyczne) i tworzy podobną do pajęczyny sieć, między oczkami której znajdują się gotowe do fuzji z błoną presynaptyczną pęcherzyki synaptyczne. Zagęszczenie to, zwane też macierzą cytoplazmatyczną strefy aktywnej, utworzone jest przez szereg wzajemnie powiązanych białek, z których najistotniejszą rolę w procesie koordynacji neurotransmisji wydają się pełnić wspomniane powyżej substancje określane mianem białek strefy aktywnej. Białka te należą do pięciu różnych rodzin i są to, według kolejności odkrywania: Munc13-1/Unc13 (Brose i in. 1995, Betz i in. 1998, Augustin i in. 1999), RIM1 α /UNC10 (Wang i in. 1997, 2000, Wang i Sudhof 2003), Piccolo/Aczonin (Cases-Langhoff i in. 1996, Wang i in. 1999, Fenster i in. 2000) i Bassoon (Tom Dieck i in. 1998, Fenster i in. 2000), Lipryna $\alpha 3$ – Liprin α / SYD-2 (Serra-Pages i in. 1998) oraz ELKS2/ERC2/CAST1 (Ohtsuka i in. 2002, Monier i in. 2002, Ko i in. 2003b).

Munc13-1/Unc13 jest kluczowym białkiem w procesie aktywacji pęcherzyków synaptycznych do fuzji z błoną presynaptyczną i egzocytozy neuroprzebieżników (Aravamudan i in. 1999, Augustin i in. 1999, Richmond i in. 1999, Varoqueaux i in. 2002). Noworodki myszy pozbawione genu kodującego izomer Munc13-1 cechują się słabą kondycją fizyczną i umierają w kilka godzin po urodzeniu, natomiast po wyhodowaniu *in vitro* neurony pochodzące od tych zwierząt, mimo iż mają prawidłowo morfologicznie wykształcone synapsy, pozbawio-

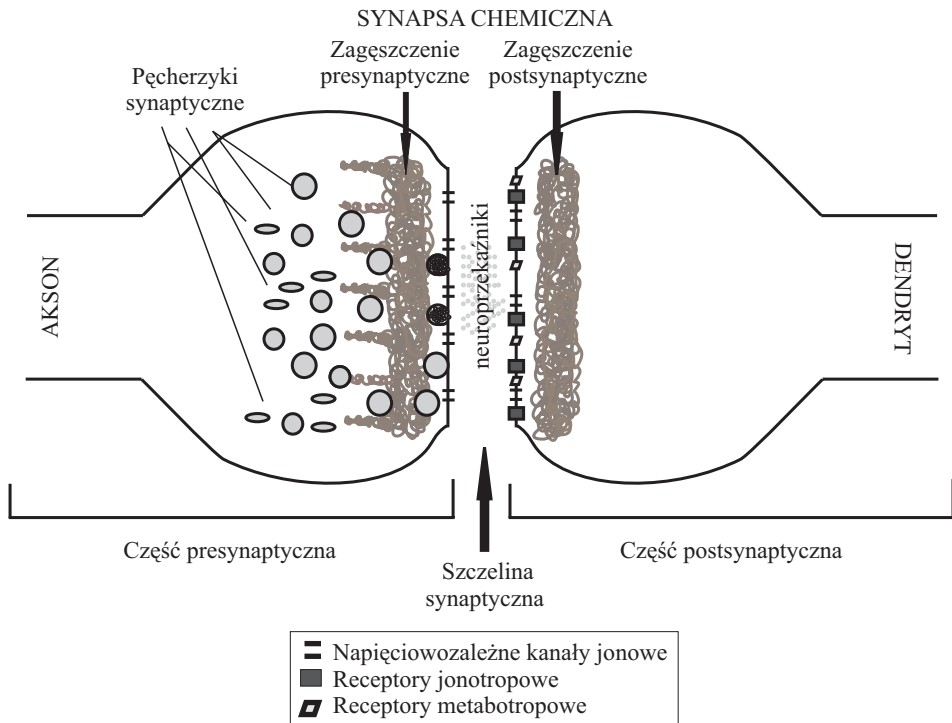
ne są zdolności do wydzielania neuroprzekaźników (Augustin i in. 1999). RIM1 α pełni rolę regulatora w procesie wydzielania neurotransmiterów oraz moduluje synaptyczną reaktywność na pobudzenia (*synaptic plasticity*). Białko to, odkryte jako efektor neuronalnej GTPazy – Rab3 (Wang i in. 1997, Schoch i in. 2002), wchodzi w interakcje aż z czterema białkami strefy aktywnej – Munc13-1 (Betz i in. 2001), Lipryną α 3 (Schoch i in. 2002), ELKS (Ohtsuka i in. 2002, Wang i in. 2002), Piccolo (Shibasaki i in. 2004), wzmacniając utworzoną przez nie cytoplazmatyczną macierz. Stwierdzono, iż usunięcie homologu genu kodującego RIM (UNC10) u nicienia *Caenorhabditis elegans* powoduje zaburzenie koordynacji ruchów oraz wywołuje szereg zmian fizjologicznych tego zwierzęcia, natomiast w hodowlach neuronalnych obserwuje się zmniejszenie całkowitej ilości pęcherzyków synaptycznych, kilkakrotne osłabienie amplitudy wzbudzonego potencjału czynnościowego oraz zmniejszenie częstotliwości spontanicznego uwalniania neuroprzekaźników przy braku stymulacji elektrycznej (Koushika i in. 2001). Podobne badania przeprowadzone u myszy wykazały, iż usunięcie genu kodującego białko Rim1 α powoduje, iż zwierzęta te mają osłabioną pamięć, obniżoną zdolność uczenia się, a ich neurony, mimo prawidłowej budowy morfologicznej, wykazują zaburzenia potencjału czynnościowego (Powell i in. 2004). Kolejne białka, Bassoon i Piccolo, uznawane za organizatorów cyklu pęcherzyków synaptycznych, sterują procesem wydzielania neuroprzekaźników do szczeliny synaptycznej (Tom Dieck i in. 1998, Schoch i Gundelfinger 2006). Wykazano ponadto, iż myszy, którym usunięto fragment genu kodującego centralną część białka Bassoon, odpowiedzialnego za tworzenie wiązań z pozostałymi molekułarnymi składnikami strefy aktywnej, wykazują dużą skłonność do napadów padaczkowych i giną w młodym wieku, a w ich siatkówce obserwuje się zmiany struktury zakończeń nerwowych fotoreceptorów.

Neurony pochodzące od zmutowanych zwierząt charakteryzują się w hodowlach zmniejszeniem liczby aktywnych synaps oraz obniżeniem ilości pęcherzyków synaptycznych gotowych do uwalniania neuroprzekaźników (Altrock i in. 2003, Dick i in. 2003, Angenstein i in. 2007). Lipryna α 3, należąca do rodziny protein wiążących się z transbłonowymi fosfatazami tyrozyny (Serra-Pages i in. 1995), uznawana jest za białko regulujące różnicowanie morfologiczne części presynaptycznej synapsy oraz rekrutujące inne białka budujące strefę aktywną (Wyszyński i in. 2002, Ko i in. 2003a, Olsen i in. 2005). Stwierdzono również, iż delecja genu kodującego homolog Lipryny (Syd-2) u nicienia *Caenorhabditis elegans* powoduje nietypowe rozmieszczenie znacznikowych białek części presynaptycznej, wydłużenie obszaru strefy aktywnej oraz upośledzenie procesu neuroprzekaźnictwa w synapsach (Zhen i in. 1999). Podobna mutacja dotycząca homologu Lipryny (Dlipirin) muszki owocowej wywołuje u tego gatunku zmianę wielkości oraz kształtu strefy aktywnej (Kaufmann i in. 2002). ELKS2/CAST1, należący do grupy białek reagujących z Rab6 i wiążącym się z czterema biał-

kami strefy aktywnej RIM1 α (Ohtsuka i in. 2002, Wang i in. 2002), Lipryną (Ko i in. 2003b), Bassoon i Piccolo (Takao-Rikitsu i in. 2004), jest uważane za główny czynnik decydujący o rozmieszczeniu Lipryny (Ko i in. 2003b) w części presynaptycznej synapsy oraz za substancję niezbędną w procesie tworzenia kompleksu białkowego RIM-ELKS-Bassoon koniecznego do prawidłowego przebiegu procesu neurotransmisji w komórkach nerwowych ssaków (Takao-Rikitsu i in. 2004).

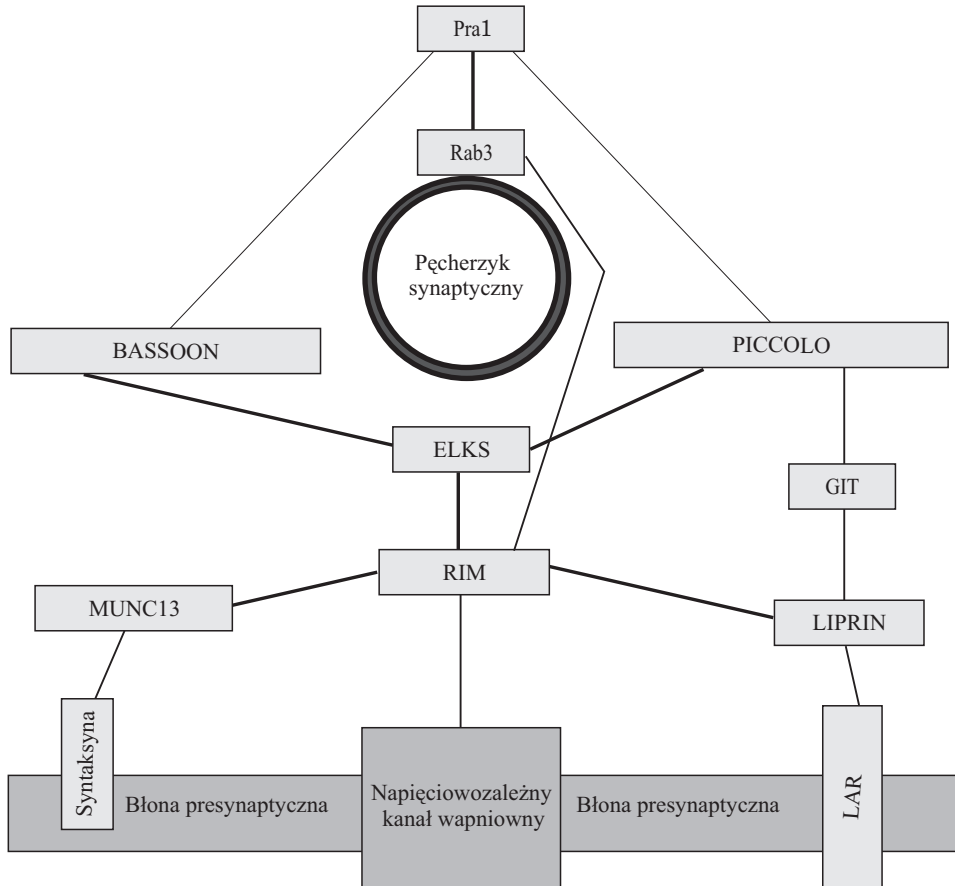
Przedstawiona w zarysie i ze względu na wymogi redakcyjne krótka charakterystyka białek związanych z synaptyczną strefą aktywną siłą rzeczy nie wyczerpuje do końca zagadnienia udziału tych białek w neurotransmisji, wskazuje jednak jasno jak istotną rolę pełnią one w przekaźnictwie nerwowym zachodzącym w synapsach chemicznych zarówno na terenie ośrodkowego, jak i obwodowego układu nerwowego. Przeprowadzane obecnie w prestiżowych ośrodkach naukowych i zakrojone na szeroką skalę szczegółowe badania budowy, rozmieszczenia oraz interakcji chemicznych przyczyniają się w coraz większym stopniu do pogłębienia wiedzy na temat roli i funkcjonowania białek strefy aktywnej zarówno w układzie nerwowym, jak i poza jego granicami. Dokładne poznanie mechanizmów działania wymienionych substancji toruje bowiem drogę do lepszego zrozumienia funkcjonowania układu nerwowego, rozszerzając nasze poznawcze horyzonty i jednocześnie ukazując nowe perspektywy w diagnozowaniu oraz leczeniu schorzeń układu nerwowego powstałych na skutek zaburzeń neurotransmisji, takich jak choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, epilepsja, depresja czy schizofrenia. Ponadto, jak wynika z najnowszych doniesień naukowych, białka te, oprócz pełnienia funkcji regulacyjnych i koordynujących podczas procesu wydzielania neuroprzekaźników przez komórki nerwowe, mają również duże znaczenie w wydzielaniu niektórych hormonów przez komórki endokrynne. Badania ekspresji białka Munc13-1 przeprowadzone na koloniach komórek otrzymanych z wyizolowanych wysepek ludzkiej, szczurzej i mysiej trzustki wykazały, iż białko to jest niezbędne w procesie aktywacji bogatych w insulinę ziarnistych pęcherzyków do fuzji z błoną komórkową i egzocytozy tego hormonu (Scheu i in. 2003). Podobne badania dotyczące białka ELKS sugerują, iż substancja ta reguluje proces przymocowywania ziarnistych pęcherzyków do błony komórkowej oraz określa miejsce wydzielania przez nie insuliny (Ohara-Imaizumi i in. 2005). Nieprawidłowości w wydzielaniu tego hormonu uznaje się za jedną z najważniejszych przyczyn cukrzycy, stąd też istotne jest poznanie molekularnych mechanizmów regulujących ten proces na poziomie pojedynczej komórki. Świadomość, iż białka zaangażowane w proces neurotransmisji pośredniczą również w wydzielaniu substancji chemicznych wydzielanych przez inne typy komórek, znacznie rozszerza wiedzę na temat tego schorzenia i może przyczynić się do opracowania bardziej skutecznych niż obecnie terapii lekowych z udziałem egzogennych homologów wspomnianych białek.

Podsumowując, jak wynika z przytoczonych informacji, opisane w niniejszej pracy substancje stanowią istotny element molekularnej maszyny zaangażowanej w prawidłowy przebieg dojrzewania pęcherzyków synaptycznych oraz kontrolującej proces wydzielania substancji neuroprzebieżnikowych w układzie nerwowym u wszystkich¹ wielokomórkowych organizmów zwierzęcych, stając się dzięki swoim licznym funkcjom coraz bardziej atrakcyjnym przedmiotem badań dla neurobiologów, neurologów oraz psychiatrów i neuropsychologów.



Rys. 1. Schemat budowy chemicznej synapsy aksono-dendrytycznej. Na rysunku widoczne elementy części presynaptycznej (zakończenie aksonu) i postsynaptycznej (wypustka dendrytyczna) oraz szczelina synaptyczna wypełniona uwolnionymi z pęcherzyków synaptycznych neuroprzebieżnikami.

¹ Wyjątkiem mogą być gąbki, u których układ nerwowy nie jest jeszcze dostatecznie zróżnicowany. Wykazano jednakże niedawno, iż nawet te proste organizmy zawierają elementy przypominające strukturę obserwowanych u innych gatunków klasycznych synaps chemicznych.



Rys. 2. Schemat interakcji chemicznych pomiędzy białkami AZ; wymiary figur odzwierciedlają różnice wielkości występujące między poszczególnymi białkami AZ oraz ich białkowymi partnerami. Jak widać na przedstawionym rysunku, białka te poprzez liczne wiązania chemiczne utrzymują łączność zarówno z błoną presynaptyczną (poprzez wiązanie z syntaksyną, napięciowozależnym kanałem wapniowym i białkiem LAR), jak i z wypełnionym neuroprzeźniakiem pęchrzykiem synaptycznym (poprzez wiązanie z białkiem Pra1 oraz Rab3), pełniąc funkcje koordynatorów procesów zachodzących na terenie strefy aktywnej w synapsie chemicznej. Białko GIT stanowi łącznik między Lipryną a Piccolo, wzmacniając istniejącą sieć wzajemnych połączeń omawianych białek.

Bibliografia

- Altrock W.D., Tom Dieck S., Sokolov M., Meyer A.C., Sigler A., Brakebusch C., Fassler R., Richter K., Boeckers T.M., Potschka H., Brandt C., Loscher W., Grimberg D., Dresbach T., Hempelmann A., Hassan H., Balschun D., Frey J.U., Brandstatter J.H., Garner C.C., Rosenmund C., Gundelfinger E.D. (2003) *Functional inactivation of a fraction of excitatory synapses in mice deficient for the active zone protein bassoon*. „Neuron” 37:787-800.

- Angenstein F., Niessen H.G., Goldschmidt J., Lison H., Altmann W.D., Gundelfinger E.D., Scheich H. (2007) *Manganese-enhanced MRI reveals structural and functional changes in the cortex of Bassoon mutant mice.* „Cereb. Cortex” 17:28-36.
- Augustin I., Rosenmund C., Sudhof T.C., Brose N. (1999) *Munc13-1 is essential for fusion competence of glutamatergic synaptic vesicles.* „Nature” 400:457-461.
- Aravamudan B., Fergestad T., Davis W.S., Rodesch C.K., Broadie K. (1999) *Drosophila UNC-13 is essential for synaptic transmission.* „Nat. Neurosci.” 2:965-971.
- Betz A., Ashery U., Rickmann M., Augustin I., Neher E., Sudhof T.C., Rettig J., Brose N. (1998) *Munc13-1 is a presynaptic phorbol ester receptor that enhances neurotransmitter release.* „Neuron” 21:123-136.
- Betz A., Thakur P., Junge H.J., Ashery U., Rhee J.S., Scheuss V., Rosenmund C., Rettig J., Brose N. (2001) *Functional interaction of the active zone proteins Munc13-1 and RIM1 in synaptic vesicle priming.* „Neuron” 30:183-196.
- Brose N., Hofmann K., Hata Y., Sudhof T.C. (1995) *Mammalian homologues of Caenorhabditis elegans unc-13 gene define novel family of C2-domain proteins.* „J. Biol. Chem.” 270:25273-25280.
- Cases-Langhoff C., Voss B., Garner A.M., Appeltauer U., Takei K., Kindler S., Veh R.W., De Camilli P., Gundelfinger E.D., Garner C.C. (1996) *Piccolo, a novel 420 kDa protein associated with the presynaptic cytomatrix.* „Eur. J. Cell. Biol.” 69:214-223.
- Couteaux R., Pécot-Dechavassine M. (1970) *Vésicules synaptiques et poches au niveau des „zones actives” de la jonction neuromusculaire.* „CR Seances Acad. Sci.” Ser. D 271:2346-2349.
- Dick O., Tom Dieck S., Altmann W.D., Ammermuller J., Weiler R., Garner C.C., Gundelfinger E.D., Brandstätter J.H. (2003) *The presynaptic active zone protein bassoon is essential for photoreceptor ribbon synapse formation in the retina.* „Neuron” 37:775-786.
- Fenster S.D., Chung W.J., Zhai R., Cases-Langhoff C., Voss B., Garner A.M., Kaempf U., Kindler S., Gundelfinger E.D., Garner C.C. (2000) *Piccolo, a presynaptic zinc finger protein structurally related to Bassoon.* „Neuron” 25:203-214.
- Kaufmann N., De Proto J., Ranjan R., Wan H., van Vactor D. (2002) *Drosophila liprin alpha and the receptor phosphatase Dlar control synapse morphogenesis.* „Neuron” 34:27-38.
- Ko J., Kim S., Valtschanoff J.G., Shin H., Lee J.R., Sheng M., Premont R.T., Weinberg R.J., Kim E. (2003a) *Interaction between liprin-alpha and GIT1 is required for AMPA receptor targeting.* „J. Neurosci.” 23:1667-1677.
- Ko J., Na M., Kim S., Lee J.R., Kim E. (2003b) *Interaction of the ERC family of RIM binding proteins with the liprin-alpha family of multidomain proteins.* „J. Biol. Chem.” 278:42377-42385.
- Koushika S.P., Richmond J.E., Hadwiger G., Weimer R.M., Jorgensen E.M., Nonet M.L. (2001) *A post-docking role for active zone protein RIM.* „Nat. Neurosci.” 4:997-1005.
- Monier S., Jollivet F., Janoueix-Lerosey I., Johannes L., Goud B. (2002) *Characterization of novel Rab6-interacting proteins involved in endosome-to-TGN transport.* „Traffic” 3:289-297.
- Ohara-Imaizumi M., Ohtsuka T., Matsushima S., Akimoto Y., Nishiwaki C., Nakamichi Y., Kikuta T., Nagai S., Kawakami H., Watanabe T., Nagamatsu S. (2005) *ELKS, a protein structurally related to the active zone-associated protein CAST, is expressed in pancreatic beta cells and functions in insulin exocytosis: interaction of ELKS with exocytotic machinery analyzed by total internal reflection fluorescence microscopy.* „Mol. Biol. Cell.” 16: 3289-3300.
- Ohtsuka T., Takao-Rikitsu E., Inoue E., Inoue M., Takeuchi M., Matsubara K., Deguchi-Tawarada M., Satoh K., Morimoto K., Nakanishi H., Takai Y. (2002) *Cast: a novel protein of the cytomatrix at the active zone of synapses that forms a ternary complex with RIM1 and Munc13-1.* „J. Cell. Biol.” 158:577-590.
- Olsen O., Moore K.A., Fukata M., Kazuta T., Trinidad J.C., Kauer F.W., Streuli M., Misawa H., Burlingame A.L., Nicoll R.A., Brecht D.S. (2005) *Neurotransmitter release regulated by a MAL5-liprin-alpha presynaptic complex.* „J. Cell. Biol.” 170:1127-1134.

- Powell C.M., Schoch S., Monteggia L., Barrot M., Matos M.F., Feldmann N., Sudhof T.C., Nestler E.J. (2004) *The presynaptic active zone protein RIM1alpha is critical for normal learning and memory.* „Neuron” 42:143-153.
- Richmond J.E., Davis W.S., Jorgensen E.M. (1999) *UNC-13 is required for synaptic vesicle fusion in C. elegans.* „Nat. Neurosci.” 2:959-964.
- Schoch S., Castillo P.E., Jo T., Mukherjee K., Geppert M., Wang Y., Schmitz F., Malenka R.C., Sudhof T.C. (2002) *RIM1alpha forms a protein scaffold for regulating neurotransmitter release at the active zone.* „Nature” 415:321-326.
- Schoch S., Gundelfinger E.D. (2006) *Molecular organization of the presynaptic active zone.* „Cell. Tissue Res.” 326:379-391.
- Serra-Pages C., Medley Q.G., Tang M., Hart A., Streuli M. (1998) *Liprins, a family of LAR transmembrane protein-tyrosine phosphatase-interacting proteins.* „J. Biol. Chem.” 273:15611-15620.
- Sheu L., Pasyk E.A., Ji J., Huang X., Gao X., Varoqueaux F., Brose N., Gaisano H.Y. (2003) *Regulation of Insulin Exocytosis by Munc13-1.* „J. Cell. Biol.” 278:27556-27563.
- Shibasaki T., Sunaga Y., Seino S. (2004) *Integration of ATP, cAMP, and Ca²⁺ signals in insulin granule exocytosis.* „Diabetes” 53 Suppl 3:S59-62.
- Takao-Rikitsu E., Mochida S., Inoue E., Deguchi-Tawarada M., Inoue M., Ohtsuka T., Takai Y. (2004) *Physical and functional interaction of the active zone proteins, CAST, RIM1, and Bassoon, in neurotransmitter release.* „J. Cell. Biol.” 164:301-311.
- Tom Dieck S., Sanmarti-Vila L., Langnaese K., Richter K., Kindler S., Soyke A., Wex H., Smalla K.H., Kampf U., Franzer J.T., Stumm M., Garner C.C., Gundelfinger E.D. (1998) *Bassoon, a novel zinc-finger CAG/glutamine-repeat protein selectively localized at the active zone of presynaptic nerve terminals.* „J. Cell. Biol.” 142:499-509.
- Varoqueaux F., Sigler A., Rhee J.S., Brose N., Enk C., Reim K., Rosenmund C. (2002) *Total arrest of spontaneous and evoked synaptic transmission but normal synaptogenesis in the absence of Munc13-mediated vesicle priming.* „Proc. Natl. Acad. Sci. USA” 99:9037-9042.
- Wang Y., Okamoto M., Schmitz F., Hofmann K., Sudhof T.C. (1997) *RIM is a putative Rab3 effector in regulating synaptic-vesicle fusion.* „Nature” 388:593-598.
- Wang Y., Sugita S., Sudhof T.C. (2000) *The RIM/NIM family of neuronal C2 domain proteins. Interactions with Rab3 and a new class of Src homology 3 domain proteins.* „J. Biol. Chem.” 275:20033-20044.
- Wang Y., Liu X., Biederer T., Sudhof T.C. (2002) *A family of RIM-binding proteins regulated by alternative splicing: Implications for the genesis of synaptic active zones.* „Proc. Natl. Acad. Sci. USA” 99:14464-14469.
- Wang Y., Sudhof T.C. (2003) *Genomic definition of RIM proteins: evolutionary amplification of a family of synaptic regulatory proteins.* „Genomics” 81:126-137.
- Wang X., Kibschull M., Laue M.M., Lichte B., Petrasch-Parwez E., Kilimann M.W. (1999) *Azonin, a 550-kD putative scaffolding protein of presynaptic active zones, shares homology regions with RIM and Bassoon and binds profilin.* „J. Cell. Biol.” 147:151-162.
- Wyszynski M., Kim E., Dunah A.W., Passafaro M., Valtschanoff J.G., Serra-Pages C., Streuli M., Weinberg R.J., Sheng M. (2002) *Interaction between GRIP and liprin alpha/SYD2 is required for AMPA receptor targeting.* „Neuron” 34:39-52.
- Zhen M., Jin Y. (1999) *The liprin protein SYD-2 regulates the differentiation of presynaptic termini in C. elegans.* „Nature” 401:371-375.