

# Verhaltensneurogenetik

# Inhaltsverzeichnis

0.1	Vertebraten: . . . . .	1
0.2	Invertebraten: . . . . .	1
0.3	Nervenzelle: . . . . .	1
0.4	Axon: . . . . .	2
0.5	Dendriten: . . . . .	2
0.6	Synapse: . . . . .	3
0.7	Vesikel: . . . . .	5
0.8	Gliazelle: . . . . .	5
0.9	Myelinisierung: . . . . .	5
0.10	Neurotransmitter: . . . . .	5
0.11	Aktionspotential: . . . . .	6
0.12	Exozytose . . . . .	8
0.13	SNARE . . . . .	8
0.14	Neurotransmitter . . . . .	9
0.15	Exzitatorisches postsynaptisches Potential . . . . .	10
0.16	Inhibitorisches postsynaptisches Potential . . . . .	11
0.17	Membranrezeptoren . . . . .	11
0.18	Summation . . . . .	12
0.19	Bahnung . . . . .	12
0.20	Langzeit-Potenzierung . . . . .	12
<b>1</b>	<b>Vorlesung 05.04.2016</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>Vorlesung 13.04.2016</b>	<b>15</b>
2.1	Prinzipien der Verschaltung . . . . .	15
2.2	Struktur von Nervensystemen . . . . .	15
<b>3</b>	<b>Vorlesung 20.04.2016</b>	<b>17</b>
3.1	Mechanorezeptoren von C. elegans . . . . .	17
3.2	Entwicklung von Nervensystemen (Neurogenese) . . . . .	17
<b>4</b>	<b>Vorlesung 27.04.2016</b>	<b>19</b>
4.1	Neurogenese in der Entwicklung von Drosophila . . . . .	19
4.2	Struktur – Funktionsbeziehung am Beispiel des Central Complex von Drosophila . . . . .	20
4.2.1	Buridans Paradigma . . . . .	21
4.2.2	Buridans Paradigma, modifiziert: Detour-Aufbau . . . . .	21
4.2.3	Flugsimulator . . . . .	21
<b>5</b>	<b>Vorlesung 11.05.2016</b>	<b>22</b>
5.1	Orientierung im Raum : Die optomotorische Reaktion . . . . .	22
5.1.1	Elementarer Bewegungsdetektor . . . . .	22
5.1.2	Augenentwicklung bei Drosophila Melanogaster . . . . .	22

5.1.3	Vorteile des Entwicklungsmodells Komplexauge . . . . .	24
<b>6</b>	<b>Vorlesung 18.05.2016</b>	<b>25</b>
6.1	Augenentwicklung bei <i>Drosophila melanogaster</i> . . . . .	25
6.1.1	Festgelegte Reihenfolge der ommatidialen Zelldifferenzierung:	25
6.2	Morphogenetische Furche . . . . .	25
6.2.1	Fortbewegung der Furche: . . . . .	26
6.2.2	Sevenless – boss ( <b>brides of sevenless</b> ) Mutante . . . . .	26
6.3	Augenentwicklung: Vertebraten - Invertebraten . . . . .	26
6.4	Struktur – Funktion: Axonale Wegfindung in der Entwicklung . .	28
<b>7</b>	<b>Vorlesung 25.05.2016</b>	<b>30</b>
7.1	Struktur – Funktion: Axonales Wachstum . . . . .	30
7.1.1	Extrazelluläre Matrixmoleküle (Substrat-Adhäsionsmoleküle - SAM) . . . . .	30
7.1.2	Celladhäsionsmoleküle - CAMs . . . . .	31
7.1.3	Variabilität von Zelladhäsionsmolekülen . . . . .	32
<b>8</b>	<b>Vorlesung 01.06.2016</b>	<b>33</b>
8.1	Struktur – Funktion: Molekulare Ausstattung von Neuronen . . .	33
8.2	ATPasen . . . . .	33
8.3	Ionenkanäle . . . . .	33
8.3.1	spannungsabhängige Ionenkanäle . . . . .	33
8.3.2	Ligandenabhängige Ionenkanäle (Transmitterrezeptoren) .	34
8.4	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren . . . . .	35
8.5	Synaptische Vesikelproteine . . . . .	36
<b>9</b>	<b>Vorlesung 08.06.2016</b>	<b>37</b>
9.1	Gal4 / UAS-System . . . . .	37
9.1.1	Modifikationen . . . . .	37
9.2	Was ist Lernen . . . . .	37
9.3	Assoziatives Lernen: Klassisches Konditionieren . . . . .	38
9.4	Molekulares Lernen . . . . .	38
<b>10</b>	<b>Vorlesung 15.06.2016</b>	<b>39</b>
10.1	Gal4 / UAS-System: MARCM . . . . .	39
10.2	Gedächtnisbildung: Phasen in <i>Drosophila</i> . . . . .	40
10.3	Klassisches Konditionieren . . . . .	40
10.4	olfaktorisches Lernen bei <i>Drosophila</i> . . . . .	40
<b>11</b>	<b>Vorlesung 22.06.2016</b>	<b>41</b>
11.1	olfaktorisches Lernen bei <i>Drosophila</i> . . . . .	41
11.2	Interaktion multipler Gedächtnis-Systeme . . . . .	41
11.3	Long Term Potentiation (LTP) . . . . .	42
11.3.1	Postsynaptische Mechanismen . . . . .	42

11.3.2	Präsynaptische Mechanismen . . . . .	42
11.3.3	Übergang Kurz- zu Langzeitgedächtnis . . . . .	42
<b>12</b>	<b>Vorlesung 29.06.2016</b>	<b>44</b>
12.1	Erwartungen . . . . .	44
12.2	angeborenes Verhalten . . . . .	45
12.2.1	genetische Geschlechtsbestimmung bei Drosophila . . . . .	45
12.2.2	somatische Geschlecht und sexuelle Verhalten . . . . .	45
12.2.3	Sexualdimorphismus im Gehirn . . . . .	46
<b>13</b>	<b>Vorlesung 06.07.2016</b>	<b>47</b>
13.1	Aggression . . . . .	47
13.1.1	Aggressionsverhalten von Drosophila . . . . .	48

# Begriffe

## 0.1 Vertebraten:

<sup>1</sup> Wirbeltiere (Vertebrata) sind Tiere, die eine Wirbelsäule besitzen. Zu den Vertebraten gehören fünf klassische Großgruppen: Säugetiere, Vögel, Reptilien, Amphibien sowie Fische (Knochen- und Knorpelfische), als urtümliche Vertreter zudem die Rundmäuler.

## 0.2 Invertebraten:

<sup>2</sup> Wirbellose, Invertebrata oder Evertabrata sind vielzellige Tiere ohne Wirbelsäule. Zu dieser informellen Gruppe (Formtaxon) von Lebewesen gehört die Mehrzahl aller bekannten Tierarten.

## 0.3 Nervenzelle:

<sup>3</sup> Eine Nervenzelle oder ein Neuron ist eine auf Erregungsleitung und Erregungsübertragung spezialisierte Zelle, die als Zelltyp in Gewebetieren und damit in nahezu allen vielzelligen Tieren vorkommt. Die Gesamtheit aller Nervenzellen eines Tieres bildet zusammen mit den Gliazellen das Nervensystem.

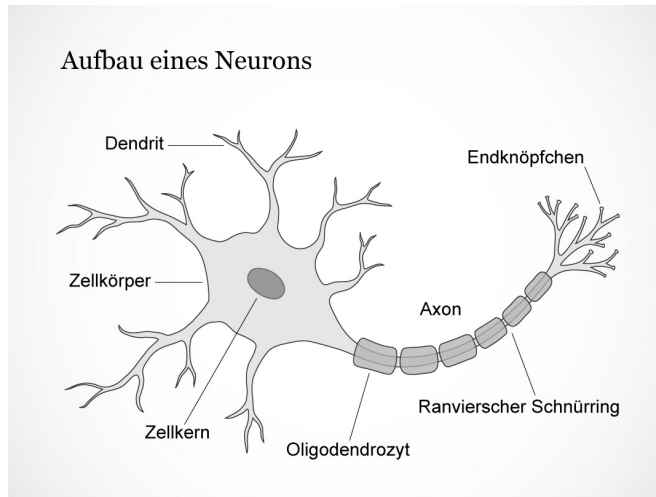
Eine typische Säugetier-Nervenzelle hat einen Zellkörper und Zellfortsätze zweierlei Art: die Dendriten und den Neuriten bzw. das Axon. Die verästelten Dendriten nehmen vornehmlich Erregung von anderen Zellen auf. Der Neurit eines Neurons, von Gliazellen umhüllt sein Axon, kann über einen Meter lang sein und dient zunächst der Fortleitung einer Erregung dieser Zelle in die Nähe anderer Zellen. Dabei wird eine Spannungsänderung über den Fortsatz weitergeleitet, indem kurzzeitige Ionenströme durch besondere Kanäle in der Zellmembran zugelassen werden. Die Axonenden stehen über Synapsen, an denen die Erregung selten unmittelbar elektrisch weitergegeben, sondern meist mittels Botenstoffen (Neurotransmittern) chemisch übertragen wird, in Kontakt zu anderen Nervenzellen, Muskelzellen (neuromuskuläre Endplatte) oder zu Drüsenzellen.

---

<sup>1</sup><https://de.wikipedia.org/wiki/Wirbeltiere>

<sup>2</sup><https://de.wikipedia.org/wiki/Wirbellose>

<sup>3</sup><https://de.wikipedia.org/wiki/Nervenzelle>



## 0.4 Axon:

<sup>4</sup> Das Axon, selten der Axon, auch Neuraxon oder Achsenzylinder genannt, ist ein oft langer schlauchartiger Nervenzellfortsatz, ein Neurit, der in einer Hülle von Gliazellen verläuft und zusammen mit dieser Umhüllung als Nervenfasern bezeichnet wird. Seitliche Abzweigungen des Axons werden auch dessen Kollaterale genannt und können sich wie das terminale Axon in mehrere Endästchen aufzweigen. Die meisten Neuronen haben ein einziges Axon. Es gibt aber auch Nervenzellen, die kein Axon besitzen, z. B. verschiedene Amakrinzellen der Netzhaut.

## 0.5 Dendriten:

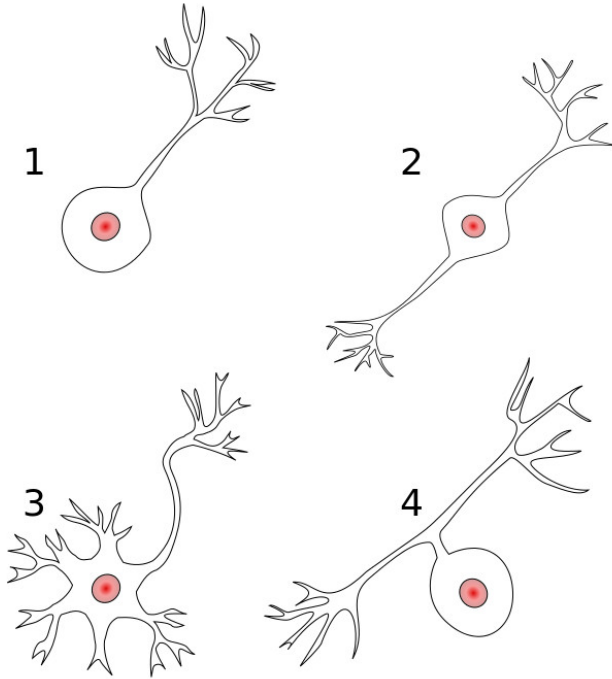
<sup>5</sup> Dendriten heißen in der Biologie Zellfortsätze von Nervenzellen, die aus dem Zellkörper hervorgehen und vorwiegend der Reizaufnahme dienen. Eine Nervenzelle besteht typischerweise aus drei Anteilen: dem Zellkörper, Soma oder Perikaryon genannt, und Zellfortsätzen, die Dendriten einerseits und der Neurit – in Gliahülle das Axon – andererseits. Es gibt auch spezialisierte Neuronen, die kein Axon haben (z. B. die Amakrinzellen der Netzhaut) oder die keine Dendriten besitzen (z. B. die Stäbchen und Zapfen der Netzhaut) oder solche, bei denen der Zellkörper nicht mehr zwischen Dendritenstamm und Axon liegt und die Fortsätze so ineinander übergehen (pseudounipolare wie bei den sensiblen Spinalganglienzellen).

Nervenzellen werden morphologisch nach der Anzahl ihrer Fortsätze unterschieden: 1: unipolare Nervenzelle, 2: bipolare Nervenzelle, 3: multipolare Nervenzelle,

<sup>4</sup><https://de.wikipedia.org/wiki/Axon>

<sup>5</sup>[https://de.wikipedia.org/wiki/Dendrit\\_%28Biologie%29](https://de.wikipedia.org/wiki/Dendrit_%28Biologie%29)

#### 4: pseudounipolare Nervenzelle



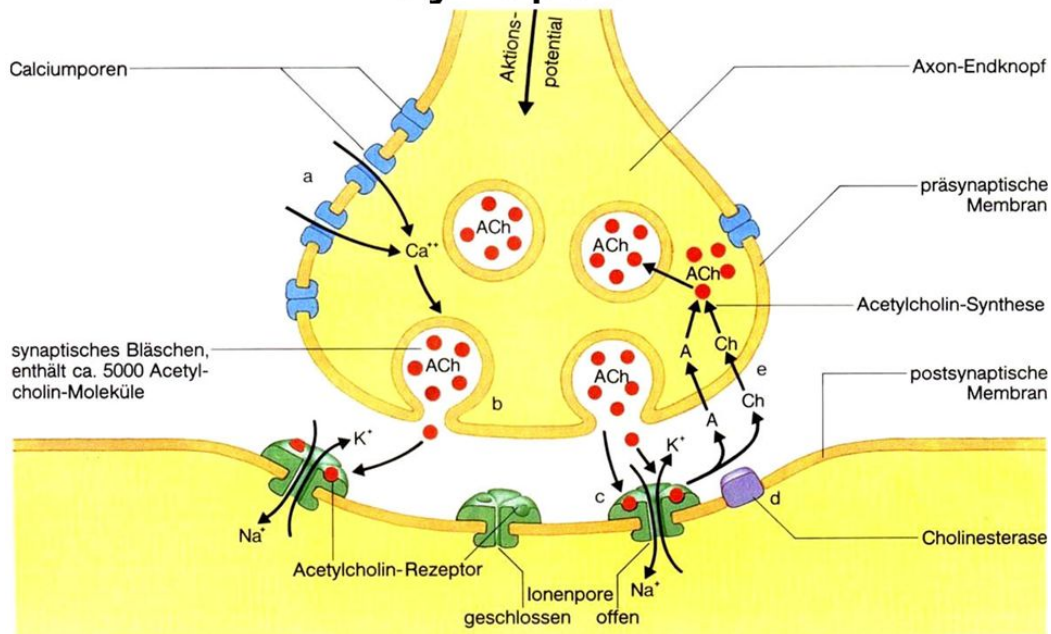
### 0.6 Synapse:

<sup>6</sup> Synapse bezeichnet die Stelle einer neuronalen Verknüpfung, über die eine Nervenzelle in Kontakt zu einer anderen Zelle steht – einer Sinneszelle, Muskelzelle, Drüsenzelle oder anderen Nervenzellen. Synapsen dienen der Übertragung von Erregung, erlauben aber auch die Modulation der Signalübertragung, und sie vermögen darüber hinaus durch anpassende Veränderungen Information zu speichern. Die Anzahl der Synapsen beträgt im Gehirn eines Erwachsenen etwa 100 Billionen (10<sup>14</sup>) – bezogen auf ein einzelnes Neuron schwankt sie zwischen 1 und 200.000.

---

<sup>6</sup><https://de.wikipedia.org/wiki/Synapse>

# Synapsen



In den

meisten Fällen sind es chemische Synapsen. Bei ihnen wird das Signal, das als elektrisches Aktionspotential ankommt, in ein chemisches Signal umgewandelt, in dieser Form über den zwischen den Zellen bestehenden synaptischen Spalt getragen, und dann wieder in ein elektrisches Signal umgebildet. Dabei schüttet die sendende Zelle (präsynaptisch) Botenstoffe aus, Neurotransmitter, die sich auf der anderen Seite des Spaltes (postsynaptisch) an Membranrezeptoren der empfangenden Zelle binden. Hierdurch ist die Richtung der Signalübertragung (nur vorwärts) anatomisch festgelegt, was für die Verarbeitung von Information in neuronalen Netzen grundlegend ist. Der erregungsübertragende Transmitter wird entweder in der Endigung des Axons des sendenden Neurons gebildet oder in dessen Zellkörper synthetisiert und axonal zu den präsynaptischen Membranregionen transportiert. Dagegen sind elektrische Synapsen als gap junctions Kontaktstellen, bei denen Ionenkanäle zweier Zellen unmittelbar aneinander koppeln und so einen Übergang von Ionen und kleinen Molekülen von einer Zelle zur anderen erlauben. Zuerst wurden solche Synapsen zwischen Neuronen entdeckt, doch kommen ähnliche Kontaktstellen noch in anderen Geweben vor, auch in Pflanzen. In übertragenem Sinn werden als immunologische Synapsen die Stellen vorübergehender zellulärer Kontakte von Zellen des Immunsystems bezeichnet, sowohl untereinander als auch mit Zellen des umgebenden Gewebes. Dabei binden Moleküle auf der Oberfläche der einen Zelle an Rezeptormoleküle und Adhäsionsmoleküle in der Zellmembran der anderen und tauschen darüber Informationen aus.



## 0.7 Vesikel:

<sup>7</sup> Vesikel (lat. vesicula - Bläschen) in der Biologie sind intrazelluläre (in der Zelle gelegene), sehr kleine, rundliche bis ovale Bläschen, die von einer einfachen oder doppelten Membran oder einer netzartigen Hülle aus Proteinen umgeben sind. Die Vesikel bilden eigene Zellkompartimente, in denen unterschiedliche zelluläre Prozesse ablaufen. Ihre Größe beträgt etwa ein Mikrometer. Vesikel sind für den Transport vieler Stoffe in der Zelle verantwortlich.

## 0.8 Gliazelle:

<sup>8</sup> Gliazelle ist ein Sammelbegriff für strukturell und funktionell von den Nervenzellen (Neuronen) abgrenzbare Zellen im Nervengewebe. Nach heutigen Erkenntnissen bilden Gliazellen nicht nur ein Stützgerüst für Nervenzellen, sondern sorgen auch durch ihre Umhüllung für deren elektrische Isolation. Weiterhin sind Gliazellen maßgeblich an Stofftransport und Flüssigkeitsaustausch sowie an der Aufrechterhaltung der Homöostase im Gehirn beteiligt. Darüber hinaus wirken sie auch im Prozess der Informationsverarbeitung, -speicherung und -weiterleitung mit. Etwa die Hälfte der Zellen im menschlichen Gehirn sind Gliazellen, ähnlich wie bei anderen Primaten. Gliazellen sind meist kleiner als die Nervenzellen, im Unterschied zu diesen variiert ihre durchschnittliche Zellmasse im Nervengewebe nur gering bei verschiedenen Säugetierspezies. In deren Hirnstrukturen hängt das jeweilige Verhältnis von Glia zu Neuronen nach Anzahl und Volumen hauptsächlich von der durchschnittlichen Neuronengröße ab.

## 0.9 Myelinisierung:

<sup>9</sup> Myelinisierung wird die mehrfache Umwicklung des Neuriten einer Nervenzelle durch umhüllende Gliazellen genannt, wodurch das Axon elektrisch derart isoliert wird, dass mit Umbau seiner Internodien eine schnellere Erregungsleitung möglich wird.

## 0.10 Neurotransmitter:

<sup>10</sup> Neurotransmitter sind Botenstoffe, die an chemischen Synapsen die Erregung von einer Nervenzelle auf andere Zellen übertragen (synaptische Transmission). Die Neurotransmitter werden im Zellkörper oder in der Endigung des Axons vom sendenden Neuron synthetisiert und in Quanten freigesetzt.

---

<sup>7</sup>[https://de.wikipedia.org/wiki/Vesikel\\_%28Biologie%29](https://de.wikipedia.org/wiki/Vesikel_%28Biologie%29)

<sup>8</sup><https://de.wikipedia.org/wiki/Gliazelle>

<sup>9</sup><https://de.wikipedia.org/wiki/Nervenfaser>

<sup>10</sup><https://de.wikipedia.org/wiki/Neurotransmitter>

## 0.11 Aktionspotential:

<sup>11</sup>Aktionspotential oder elektrische Erregung ist eine vorübergehende charakteristische Abweichung des Membranpotentials einer Zelle von ihrem Ruhepotential.

### Grundlage

Ein Aktionspotential kann von etwa einer Millisekunde bis zu einigen Minuten dauern. Es gibt keine starken oder schwachen Aktionspotenziale, vielmehr sind es Alles-oder-Nichts-Reaktionen. Sie entstehen typischerweise am Axonhügel einer Nervenzelle und wandern das Axon entlang. Die Signalstärke wird in der Frequenz von Aktionspotenzialen wiedergegeben. Aktionspotentiale breiten sich auch rückwärts über den Zellkörper und die Dendriten aus. Die Funktion dieser Weiterleitung wird noch untersucht. Axonale Ausbreitung vom Zellkörper zum Endknöpfchen wird auch orthodrom (richtig) genannt und die gegenläufige Weiterleitung antidrom.

Die Ursachen für die Ausbildung und die besonderen Eigenschaften eines Aktionspotentials liegen in den Eigenschaften verschiedener Gruppen von Ionenkanälen in der Plasmamembran der Zelle. Ein anfänglicher Reiz aktiviert, sobald er eine bestimmte Schwelle erreicht (ca. -50 mV; sog. Schwellenpotential), und ohne Rücksicht darauf, wie weit er sie übersteigt, eine Kette von Öffnungs- und Schließungsvorgängen der Kanäle, die einen Ionenstrom ermöglichen und damit das Membranpotential verändern. Die Form des Aktionspotentials ist dann, unabhängig von der Stärke des auslösenden überschweligen Reizes, immer gleichförmig. Diese Änderung des Potentials kann an der nächsten Stelle der Membran wieder eine elektrische Erregung bewirken, was die Grundlage der Erregungsleitung ist.

### Potentialverlauf

Ausgehend vom Ruhemembranpotential, das bei Neuronen je nach Zelltyp zwischen -90 und -70 mV liegt, werden vier Phasen des Aktionspotentials unterschieden:

1. In der Initiationsphase treibt ein Reiz die negative Spannung in Richtung null (Depolarisation). Dies kann langsam oder schnell geschehen und ist unterhalb des Schwellenpotentials umkehrbar. Solch ein Reiz kann ein sich räumlich näherndes Aktionspotential sein oder ein postsynaptischer Ionenstrom.
2. Falls das Schwellenpotenzial überschritten wird, beschleunigt sich die Depolarisation stark (Aufstrich). Das Membranpotenzial wird sogar positiv (Overshoot).
3. Auf das Maximum bei +20 bis +30 mV folgt die Rückkehr in Richtung Ruhepotential (Repolarisation).

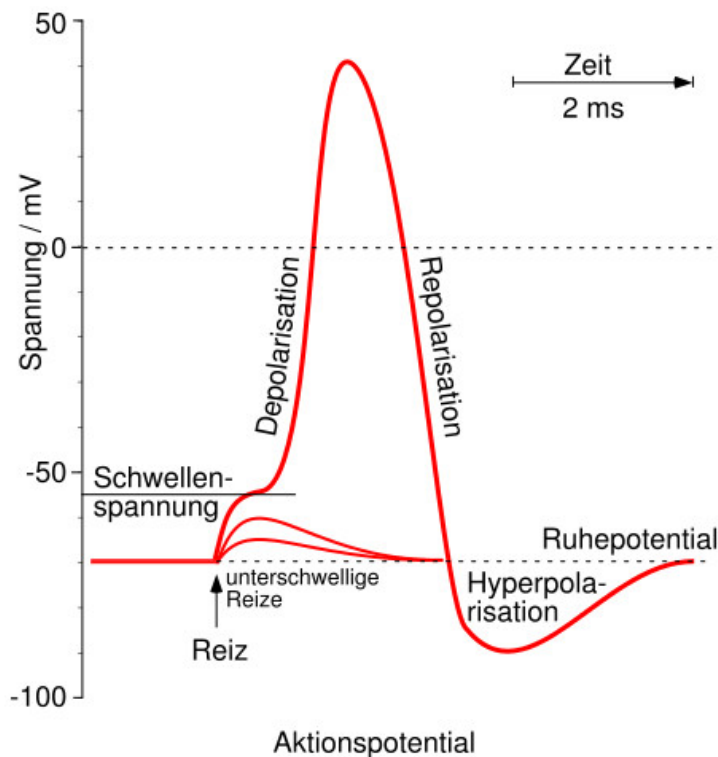
---

<sup>11</sup><https://de.wikipedia.org/wiki/Aktionspotential>

4. In vielen Neuronen wird das Ruhepotential zunächst unterschritten, bis z.B.  $-90\text{ mV}$ , und schließlich von negativeren Werten her erreicht. Dies wird als Hyperpolarisation oder hyperpolarisierendes Nachpotential bezeichnet. Während der Hyperpolarisation kann noch kein weiteres Aktionspotential ausgelöst werden, woraus sich die Maximalfrequenz von Aktionspotentialfeuer ergibt (der Begriff Feuern wird auch in wissenschaftlicher Literatur für das Generieren von Aktionspotentialen benutzt).

Ein Aktionspotential dauert etwa  $1\text{--}2\text{ ms}$  in Neuronen, kann sich aber auch über einige hundert Millisekunden (im Herzen) erstrecken.

Bereits während der Repolarisation befindet sich die Zelle in der Refraktärphase. Während dieser Phase kann zunächst kein (absolute Refraktärzeit, ca.  $0,5\text{ ms}$ ) und danach nur mit erhöhtem Reiz (erhöhtes Schwellenpotential innerhalb der relativen Refraktärzeit, ca.  $3,5\text{ ms}$ ) ein weiteres Aktionspotential erzeugt werden.



### Ursachen

Die Erklärung setzt das Verständnis der im Artikel zum Ruhemembranpotential vorgestellten Entstehung eines Ruhemembranpotentials voraus. Kurz zusammengefasst sind folgende Faktoren für das Ruhemembranpotential verantwortlich:

- chemische- und elektrische Gradienten von Ionen
- Selektive Permeabilität von Ionenkanälen
- Ionenpumpen – insbesondere Natrium-Kalium-Pumpen.

## 0.12 Exozytose

<sup>12</sup> Exozytose ist eine Art des Stofftransports aus der Zelle heraus. Dabei verschmelzen, „fusionieren“ im Cytosol liegende Vesikel mit der Zellmembran und geben so die in ihnen gespeicherten Stoffe frei. Die erste Verbindung zwischen dem Lumen des Vesikels und dem Extrazellularraum wird als Fusionspore bezeichnet. Die genaue Beschaffenheit der Fusionspore sowie die biophysikalischen Mechanismen der Membranfusion sind noch ungeklärt. Rein physikalisch wirken bei sehr naher Annäherung zweier Membranen riesige Abstoßungskräfte. Dennoch vollzieht sich z. B. die Exozytose synaptischer Vesikel innerhalb von einer Millisekunde. Man kann die Exozytose in 2 verschiedene Arten aufteilen:

1. konstitutive Exozytose
2. rezeptorvermittelte Exozytose

## 0.13 SNARE

<sup>13</sup>SNARE-Komplexe (Engl. Abkürzung für: soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor) sind Proteinkomplexe in Vesikeln von eukaryotischen Zellen. Die Untereinheiten dieser Komplexe werden entsprechend SNARE-Proteine genannt. SNARE-Komplexe katalysieren bei der Fusion von biologischen Membranen den Transport von small molecules, beispielsweise bei einer Exozytose in den synaptischen Spalt.

### Eigenschaften

SNARE-Komplexe kommen bei Eukaryoten in allen sezernierenden Zellen vor. Nervenzellen beispielsweise bewahren ihre Neurotransmitter fertig synthetisiert in synaptischen Vesikeln gesammelt auf. Sollen die Transmitter außerhalb der Zelle freigesetzt werden, muss das Vesikel mit der Membran fusionieren und eine Pore gebildet werden, durch die die Transmitter-Moleküle nach außen gelangen. Die Fusion und Öffnung des Vesikels wird von SNARE und anderen Proteinen (Myosin II) kontrolliert.

### SNAREs als Ziel von Neurotoxinen

Tetanustoxin und Botulinumtoxin (Botox) spielen eine Rolle bei der Blockade von Synapsen. Sie spalten SNARE-Proteine, wodurch die Vesikelfusion und somit die Transmitterfreisetzung verhindert wird. Ein Tetanus-Krampf entsteht, wenn Tetanustoxin hemmende Synapsen blockiert. Es gibt sieben bekannte Botulinumtoxine, eines davon namens Toxin A. Dieses große Protein besteht aus zwei Teilen, wobei der kürzere als Endopeptidase wirkt. Diese spaltet hydrolytisch das SNAP-25-Protein, das in der präsynaptischen Membran sitzt. Botox blockiert z.B. erregende Synapsen.

---

<sup>12</sup><https://de.wikipedia.org/wiki/Exozytose>

<sup>13</sup>[https://de.wikipedia.org/wiki/SNARE\\_\(Protein\)](https://de.wikipedia.org/wiki/SNARE_(Protein))

## 0.14 Neurotransmitter

<sup>14</sup> Neurotransmitter sind Botenstoffe, die an chemischen Synapsen die Erregung von einer Nervenzelle auf andere Zellen übertragen (synaptische Transmission). Die Neurotransmitter werden im Zellkörper oder in der Endigung des Axons vom sendenden Neuron synthetisiert und in Quanten freigesetzt.

### Wirkweise

In die präsynaptische Membranregion des Neurons fortgeleitete elektrische Impulse, Aktionspotentiale, veranlassen über kurzzeitigen Calciumeinstrom die Ausschüttung der Botenstoffe aus Vorratsspeichern, den synaptischen Vesikeln. Dieser Vorgang ist eine Exozytose: Durch Fusion der Vesikelmembranen mit der präsynaptischen Membran wird das je enthaltene Quantum an Transmittermolekülen in den (extrazellulären) synaptischen Spalt freigesetzt und gelangt per Diffusion zu den Rezeptoren auf der postsynaptischen Membran der nachgeschalteten Zelle.

Diese Membranproteine der subsynaptischen Region erkennen den jeweiligen Transmitter spezifisch an seiner molekularen räumlichen Struktur und Ladungsverteilung durch komplementäre Strukturen. Die Bindung eines Transmittermoleküls führt zur Umformung des Rezeptorproteins, wodurch direkt (ionotrop) oder mittelbar (metabotrop) bestimmte Ionenkanäle in dieser Region vorübergehend geöffnet werden.

Abhängig von der Zahl an Rezeptoren mit gebundenem Transmitter entstehen so Ionenströme verschiedener Stärke mit entsprechenden postsynaptischen Potentialdifferenzen (PSP). Entweder sind diese – festgelegt über die Zuordnung von Rezeptoren in der Membran zu Ionenkanälen bestimmter Ionensorte – nun depolarisierend, so dass sie als exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP) eine Erregung der nachgeschalteten Zelle fördern bzw. zur Bildung eines Aktionspotentials führen, oder aber so, dass sie diese als inhibitorisches postsynaptisches Potential (IPSP) hemmen bzw. eine Erregung verhindern.

Neben dem eigentlichen Neurotransmitter werden nicht selten noch Kotransmitter ausgeschüttet (Kotransmission), welche die Erregungsübertragung auf verschiedene Weise als Neuromodulatoren beeinflussen können. Die Bindung von Transmittern an Rezeptormoleküle ist in der Regel reversibel, nach Ablösung somit erneut möglich. Begrenzt wird ihre Wirkung nicht allein durch Diffusion, sondern durch enzymatische Spaltung (z. B. Cholinesterasen), Aufnahme in Gliazellen, präsynaptische Wiederaufnahme in das Neuron oder auch eine postsynaptische Internalisation samt Rezeptor (als Endozytose). Daneben ist postsynaptisch die prompte Inaktivierung von Ionenkanälen (Desensitivierung) möglich. Weiterhin können präsynaptisch gelegene Autorezeptoren für den Transmitter dessen Freisetzung negativ rückgekoppelt beschränken. Darüber hinaus sind zahlreiche weitere präsynaptische Rezeptoren bekannt, überwiegend metabotrop G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, womit sich vielfältige Modifikationen synaptischer Übertragung ergeben.

---

<sup>14</sup><https://de.wikipedia.org/wiki/Neurotransmitter>

Für die Wirkung einer synaptischen Transmission ist nicht die präsynaptisch als Transmitter ausgeschüttete chemische Substanz entscheidend, sondern die postsynaptisch ausgebildete Empfänglichkeit der nachgeordneten Zelle. Beispielsweise ruft der gleiche Transmitter Acetylcholin im Skelettmuskel – vermittelt über ionotrope nikotinische NM-Cholinozeptoren – eine Depolarisation hervor, jedoch im Herzmuskel – vermittelt über metabotrope muskarinische M2-Cholinozeptoren – eine Hyperpolarisation. Im einen Fall führt dies zu einer Erregung von Skelettmuskelfasern, im anderen Fall zu einer Abnahme der Erregbarkeit von Herzmuskelzellen.

## Einteilung

- Biogene Amine: Acetylcholin, Katecholamine, Serotonin, Dimethyltryptamin, Histamin
- Aminosäuren:  $\gamma$ -Aminobuttersäure = GABA = 4-Aminobuttersäure, Glycin,  $\beta$ -Alanin, Taurin, Glutaminsäure, Asparaginsäure, Cystein, Homocystein
- Neuropeptide: Endorphine und Enkephaline, Substanz P, Somatostatin, Insulin, Glucagon,  $\alpha$ -Endorphin
- Lösliche Gase: Stickstoffmonoxid, Kohlenstoffmonoxid

## 0.15 Exzitatorisches postsynaptisches Potential

<sup>15</sup> Das Exzitatorische (erregende) postsynaptische Potential (EPSP) (engl. excitatory postsynaptic potential) ist eine lokale, graduelle Änderung des Membranpotentials an der postsynaptischen Membran von Nervenzellen, welche ein Aktionspotential im postsynaptischen Element auslöst oder zu dessen Auslösung beiträgt.

Das Potential wird durch die Freisetzung einer bestimmten Menge eines exzitatorischen Neurotransmitters und die Aktivierung transmittersensitiver Ionenkanäle, die für Natrium- und Kaliumionen meist gleichzeitig durchlässig sind, ausgelöst. Im Allgemeinen depolarisieren diese lokalen und graduierten Potentiale die postsynaptische Membran. Bei intrazellulärer Ableitung des Membranpotentials stellt sich das EPSP als Depolarisation der Somamembran infolge der passiven Ausbreitung und der Summation von Potentialen dar. Die Größe des EPSP ist nicht nur von der Menge des freigesetzten Transmitters, sondern auch von der vorherigen Größe des Membranpotentials abhängig.

Mit zunehmender, z. B. experimentell erzeugter (Vor-)Depolarisation der Membran wird das EPSP kleiner, d. h., ist die Membran von ihrem Ruhepotential aus bereits depolarisiert, so wird die Amplitude des postsynaptischen erregenden

---

<sup>15</sup>[https://de.wikipedia.org/wiki/Exzitatorisches\\_postsynaptisches\\_Potential](https://de.wikipedia.org/wiki/Exzitatorisches_postsynaptisches_Potential)

Potentials mit zunehmender Vordepolarisation kleiner und schließlich gleich Null (das Umkehrpotential für die exzitatorischen Potentiale ist erreicht). Bei weiterer Vordepolarisation wird ein Potential mit umgekehrtem Vorzeichen erreicht. Das EPSP ist demnach keinesfalls stets eine Depolarisation, sondern treibt die Membran auf ein bestimmtes Gleichgewichtspotential hin, das zumeist weit unter dem Ruhepotential liegt. Der dabei wirkende Ionenmechanismus ist von komplexer Natur. Neben dem EPSP, bei dem eine gesteigerte Membranleitfähigkeit (Membranpermeabilität) für Natrium- und Kaliumionen beobachtet wird, kommen auch solche mit verringerter Leitfähigkeit vor. Hier wird angenommen, dass der auslösende Mechanismus die Schließung von „undichten“ (engl. leakage) Kanälen für Kaliumionen ist.

## 0.16 Inhibitorisches postsynaptisches Potential

<sup>16</sup> Das inhibitorische (hemmende) postsynaptische Potential (IPSP) (englisch inhibitory postsynaptic potential, von lateinisch inhibere „hemmen“) ist eine lokale Änderung des Membranpotentials an der postsynaptischen Membran tierischer und menschlicher Nervenzellen, die dazu führt, dass die Erregung der Zelle durch Hyperpolarisation der Zellmembran an der Synapse gehemmt und das Auslösen von Aktionspotentialen durch exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSP) **erschwert wird**.

Die Transmitter der hemmenden Synapsen rufen eine Zellantwort hervor, durch die in der postsynaptischen Membran Kanäle geöffnet werden, die spezifisch Kalium- oder Chlorid-Ionen passieren lassen. Durch das Öffnen dieser Ionenkanäle kommt es in der Regel zu einem Kalium-Ionen-Ausstrom aus der Nervenzelle beziehungsweise zu einem Chlorid-Ionen-Einstrom in die Nervenzelle. In beiden Fällen kommt es dadurch zu einer (zunächst lokalen) Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran beziehungsweise zu Bedingungen, die eine Bildung von Aktionspotentialen erschweren oder verhindern.

## 0.17 Membranrezeptoren

<sup>17</sup> Rezeptoren in der Zellmembran werden nach ihrer Wirkungsweise unterteilt in ionotrope und metabotrope Rezeptoren.

- Ionotrope Rezeptoren sind Ionenkanäle, die sich bei Bindung des Liganden mit höherer Wahrscheinlichkeit öffnen und dadurch die Leitfähigkeit der Membran ändern. **schnelle Änderung**
- Metabotrope Rezeptoren bilden keine Kanäle oder Poren, sondern aktivieren bei Bindung ihres Liganden ein nachgeschaltetes G-Protein oder eine Proteinkinase und modulieren damit intrazelluläre Signalkaskaden durch

---

<sup>16</sup>[https://de.wikipedia.org/wiki/Inhibitorisches\\_postsynaptisches\\_Potential](https://de.wikipedia.org/wiki/Inhibitorisches_postsynaptisches_Potential)

<sup>17</sup>[https://de.wikipedia.org/wiki/Rezeptor\\_\(Biochemie\)#Membranrezeptoren](https://de.wikipedia.org/wiki/Rezeptor_(Biochemie)#Membranrezeptoren)

Konzentrationsänderungen von sekundären Botenstoffen. Darüber kann mittelbar aber auch die Membrandurchlässigkeit verändert werden **langsame Änderung**

## 0.18 Summation

<sup>18</sup> Unter Summation versteht man die Verrechnung (Integration) von in der Nervenzelle eintreffenden Nervenimpulsen, die entweder eine erregende (exzitatorische) oder eine hemmende (inhibitorische) Wirkung auf das Entstehen eines Aktionspotentials haben können. Die eintreffenden erregenden bzw. hemmenden Potentiale (EPSP bzw. IPSP) werden räumlich sowie zeitlich summiert:

- räumliche Summation: Wenn von mehreren Synapsen zur gleichen Zeit erregende bzw. hemmende Potentiale im Neuron eintreffen, so werden diese summiert, wobei es am Axonhügel zur Entstehung eines Aktionspotentials kommt, wenn die Summe der eintreffenden Potentiale einen Schwellenwert übersteigt.
- zeitliche Summation: Wenn von einer einzelnen Synapse in ausreichend kurzen Zeitabständen mehrere erregende oder hemmende Potentiale im Neuron antreffen, so werden diese ebenfalls summiert und bei Übertreffen eines bestimmten Schwellenwertes entsteht am Axonhügel ein Aktionspotential.

**Synaptische Potentiale sind also abgestuft. Sie stellen neben den Aktionspotentialen die zweite Form der Erregung im Nervensystem dar**

## 0.19 Bahnung

<sup>19</sup> Die Bahnung ist ein Begriff aus der Neurophysiologie. Er beschreibt das Phänomen, dass eine wiederholte Erregung bestimmter Nervenbahnen den Wirkungsgrad von Reizen gleicher Stärke erhöht oder eine Erregung dieser Nervenbahn schon auf Grund schwächerer Reize ermöglicht wird (siehe auch: Summation und Langzeit-Potenzierung).

**Lerntheorie** Durch häufige Wiederholung findet eine Bahnung für bestimmte Gedächtnisinhalte statt, d.h. neuronale Korrelate mentaler Repräsentationen werden durch häufige gleichzeitige Aktivierung miteinander verbunden (assoziiert). Bahnungseffekte können als neurophysiologischer Vorläufer etwa eines Gedankens oder einer Erinnerung betrachtet werden.

## 0.20 Langzeit-Potenzierung

<sup>20</sup> Die Langzeit-Potenzierung (eng: long-term potentiation, LTP) ist ein an Synapsen von Nervenzellen beobachtetes Phänomen. Sie stellt eine Form der synapti-

---

<sup>18</sup>[https://de.wikipedia.org/wiki/Summation\\_\(Neurophysiologie\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Summation_(Neurophysiologie))

<sup>19</sup><https://de.wikipedia.org/wiki/Bahnung>

<sup>20</sup><https://de.wikipedia.org/wiki/Langzeit-Potenzierung>



schen Plastizität dar. Unter LTP versteht man eine langandauernde (long-term) Verstärkung (potentiation) der synaptischen Übertragung.

- Notch- und Deltaproteine sind Transmembranproteine, Homologe davon in allen bisher untersuchten Metazoen
- Neuroblast vs. Epidermoblast
- Endocytose, die Aufnahme von festen (Phagocytose) und flüssigen bzw. gelösten (Pinocytose) Substanzen in eukaryotische Zellen, bei der sich die Plasmamembran einstülpt und so genannte Endocytosevesikel abgeschnürt werden, die sich im Cytoplasma frei bewegen können.
- Ektopische Expression: die Expression eines Gens (Genexpression) außerhalb seines normalen Expressionsorts (ektopisch).

# **1 Vorlesung 05.04.2016**

## 2 Vorlesung 13.04.2016

### 2.1 Prinzipien der Verschaltung

- Konvergenz redundanter Eingangssignale (siehe Bilder Vorlesung)
  - Kein Input- kein Output
  - Idealer Input liefert idealen Output
  - Realistischer Input liefert verzerrten Output

Divergenz/ Konvergenz verschiedener Eingangssignale (siehe Bilder Vorlesung)

- Erlaubt Detektion von Kombinationen
- Erhöht die Anzahl der Dimensionen
- Erhöht das Auflösungsvermögen

Prinzipien der Verschaltung (siehe Bilder Vorlesung)

- Negative Rück-Koppelung: erzeugt Schwingung
- Negative Vor-Koppelung: nimmt erste zeitliche Ableitung
- Laterale Hemmung: verstärkt Unterschiede (Wo ich bin, da kannst du nicht sein!)
- Efferenzkopie: unterscheidet Selbst von Nicht-Selbst

### 2.2 Struktur von Nervensystemen

Kenntnis der Struktur ermöglicht Untersuchung der Struktur - Funktions-Beziehung

Wie?

- Messung der Erregungsleitung, fMRI
- Untersuchung von Defekten, Ablation von Zellen / Strukturen
- Mutantenanalyse
- Genetische Manipulation

**Zentrale Frage der Entwicklungsneurogenetik:** Wie ist der Bauplan des NS in den Genen enthalten und wie sieht die Kontrolle dieser Gene aus?

**Was ist überhaupt genetisch determiniert?**

Antwort durch:

- Vergleich genetisch identischer (isogener) Individuen

- Vergleich in bilateralsymmetrischen Individuen

**Vorteil:** nicht nur genetische Identität, sondern auch weitgehend gleiche entwicklungsrelevante Umwelteinflüsse

Vergleich parthenogenetischer Organismen

**Parthenogenese:** ist eine Form der eingeschlechtlichen Fortpflanzung. Dabei entstehen die Nachkommen aus unbefruchteten Eizellen.

## 3 Vorlesung 20.04.2016

### 3.1 Mechanorezeptoren von *C. elegans*

- 302 Neurone + 56 gliaähnliche Zellen + 601 übrige Zellen = 959 Zellen gesamt + Keimbahn
- 6 Mechanorezeptoren (3 AVM, 3 PVM - Posterior ventral microtubule cell). PVM nicht funktionell. AVM hat Synapsen zu Motorneuronen. Bei Verschiebung an andere Position wird PVM funktionelle bzw. AVM nicht funktionell -> keine rein zellautonome Entwicklung
- Fluchtreaktion nach mechanischem Stimulus (nach Mutagenese nicht mehr) -> aber Kontrollversuch „Bewegung nach nicht-mechanischem Stimulus“ notwendig
- 350 Mutanten. Mutation in 18 Genen. Ca. 20 Allele / Gen. Keine Genkomplexe. Mutation betrifft immer alle 6 Zellen.

#### Klassifikation der Mutationen:

- Zellstammbaumdefekte
- Determinationsdefekte
- Störung des sensorischen Transduktionsprozesses
- Spezifischer Zelltod
- Konnektivitätsdefekte

### 3.2 Entwicklung von Nervensystemen (Neurogenese)

Neuronale Stammzelle (Neuroblast) -> Gangliengliamutterzelle -> Differenzierte Zelle (Neuron)

Kein Exponentielles Wachstum. Inäquale Teilung der Gangliengliamutterzellen, so dass Neuronen unterschiedliche Komponenten bekommen

Das Neuroektoderm ist eine in der Embryonalentwicklung aus dem äußeren Keimblatt (Ektoderm) hervorgehende Bildung. Aus ihm entwickelt sich über das Neuroepithel des Neuralrohrs das zentrale, und über die Neuralleisten auch das periphere Nervensystem.

Oogenese, auch Ovogenese, von lat. ovum, das Ei, ist die Entwicklung einer befruchtungsfähigen Eizelle (Ovum) aus einer Zelle der Keimbahn bei mehrzelligen Tieren.

Entdeckt wurden diese Gene anhand der Antennapedia-Mutation eines homeotische Gens bei dem Modellorganismus *Drosophila melanogaster*, bei der am Fliegenkopf anstelle von Antennen Beine wachsen. Es handelt sich dabei um Gene, die regulatorische Proteine codieren.

## 4 Vorlesung 27.04.2016

### 4.1 Neurogenese in der Entwicklung von Drosophila

#### Positionsinformation:

- anterior-posterior/ ventral-dorsal -Gradienten, (z.B. bicoid)
- Segmentierung; hierarchisches System von Transkriptionsfaktoren
- Homeotische Gene

#### Neuroectoderm

- Procephale Region: Hemisphere des larvalen Gehirns
- Ventrale neurogene Region: Segmentierter Teil des ZNS. Nicht streng zell-autonom (Ablation einzelner Zellen führt nicht zum Verlust von Neuroblasten). Primäres Entwicklungsziel: Neuroblast

#### Segregation ins Innere des Embryos

- Segregation über 3h in Wellen
- Beginn: morphologische Veränderung der Zelle erkennbar (groß, rund)
- Neuroblasten teilen sich dann ca. 8-9x
- Im 1. Larvenstadium Größenzunahme und Bildung der Neuronen.

Determination und Differenzierung durch zwei Gruppen von Genen gesteuert: proneurale und neurogene Gene

Proneurale Gene (verleihen den Zellen das primäre neuronale Entwicklungspotential):

- Determination der Zellen der neurogenen Regionen; Verlust der Gene bewirkt den Verlust je nach Gen unterschiedlicher Teile des Nervensystems (Hypoplasie).
- Beispiele:
  - Achaete-scute-Komplex: 25% Verlust an Neuroblasten
  - Daughterless: nicht ausschliesslich proneurale
  - Funktion sondern auch maternale und zygotische Expression

Neurogene Gene (1800 Zellen, aber nur 450 werden zu Neuroblasten; Rest epidermale Strukturen -> Funktion besteht darin sicherzustellen, dass keine übermäßige Neuronenbildung):

- Mutationen dieser Gene führen zur Neuralisierung des Embryos (Hypertrophie des NS auf Kosten epidermaler Strukturen)
- Epistatische (wenn ein Gen die Unterdrückung der phänotypischen Ausprägung eines anderen Gens bewirken kann) Wechselwirkungen demonstrieren die funktionelle Hierarchie der neurogenen Gene
- Laterale Inhibition durch Notch-vermittelte Signaltransduktion (erst bilden beide Zellen Notch-Rezeptor und DSL-Liganden; dann wird bei einer DSL-Ligandenexpression (Delta) und bei der anderen Produktion Notch-Rezeptor herabgesetzt). Oder auch Signal Delta und Notch-Rezeptor
- Notch ist ein Universalempfänger für Zellkommunikation (nicht spezifisch für neurogene Region). Notch-Gen: 40kb, komplex reguliert, 10.5kb mRNA, posttranslationale Modifikation
- Notch ist Transmembranprotein mit einer extrazellulären und einer intrazellulären Domäne
- Nachweis Notch-Delta-Wechselwirkung: Zellaggregation in Zellkulturen
- Notchregulierung durch Membranprotein Numb
- Delta auf Seite der Neuroblasten und Notch auf Seite der Epidermoblasten; Zelle ohne Notch -> Epidermoblasten; ohne extrazellulären Notchteil -> Neuroblasten
- Bindung der DLS Liganden an Notch Auslöser für proteolytische Signalkaskade

MUTANTEN: Notch, Delta, Achaete-scute-Komplex (proneural), big brain, hairless

Neuroblasten teilen sich inäqual in einen Neuroblasten und eine Gangliumutterzelle. Gangliumutterzelle kann sich noch einmal teilen und produziert Neurone oder Gliazellen. Wenn numb-Protein, dann Neuron. Neuroblasten geben jedesmal andere Transkriptionsfaktoren an die Gangliumutterzellen.

## 4.2 Struktur – Funktionsbeziehung am Beispiel des Central Complex von Drosophila

Protocerebral bridge / Fan shaped body / Ellipsoid body / Noduli



### 4.2.1 Buridans Paradigma

Auch in diesem Experiment läuft die Fliege zunächst auf einen der beiden Balken zu. Auf dem Weg dorthin hält sie jedoch der Wassergraben auf, den die Fliegen vermeiden. Da dieser Balken unerreichbar ist, entscheidet sich die Fliege um und läuft stattdessen auf den zweiten Balken zu, doch auch dort kommt die Fliege dem Balken nicht näher als beim ersten Versuch am anderen Ende der Plattform. Also dreht sie wieder um und versucht erneut den ersten Balken zu erreichen. Dort angekommen spielt sich wiederum das gleiche Spiel ab und so fort. In Anlehnung an Buridans Esel nennen Neurobiologen dieses Experiment „Buridan Paradigma“. Zuerst 1982 beschrieben, war dieses Experiment vor allem dazu gedacht, etwas über das optische System der Fliegen zu lernen und herauszufinden wie sie dieses zur Kurskontrolle verwenden.

### 4.2.2 Buridans Paradigma, modifiziert: Detour-Aufbau

Anderer Versuch: Flugsimulator

rut: rutabaga, codiert Ca/Calmodulin-abhängige Adenylatcyclase, „klass.“ Lernmutante

rut2080: Protein notwendig für wildtypisches Lernverhalten

hier: rutabaga-Protein in spez. Zellen hinreichend für Lernverhalten

Mutante hat Störung des Kurzzeitgedächtnis, aber auf erniedrigtem Niveau gute Persistenz des Langzeitgedächtnis -> hervorgerufen durch Störung des cAMP Stoffwechsel (Cyclisches Adenosinmonophosphat)

### 4.2.3 Flugsimulator

Orientierung im Raum: Fixieren und Bewegung kompensieren

Optomotorische Reaktion

Fliege folgt der Bewegung des Streifenzyinders

Optischer Lobus bei Drosophila

Vier optische Neuropile:

- Lamina
- Medulla
- Lobula
- Lobulaplatte

## 5 Vorlesung 11.05.2016

### 5.1 Orientierung im Raum : Die optomotorische Reaktion

Ommatidium besteht aus 20 Zellen wobei 8 Photorezeptoren (Retinulazellen R1-R8, welche zweischichtiges Rhadomer bilden) für die Verarbeitung der visuellen Information verantwortlich sind. Adultes Komplexauge besteht aus 800 regelmäßig angeordneten, hexagonalen Einheiten (Ommatidien)

omb<sup>H31</sup>-Mutation:

- Optomotorische Reaktion im Flug gestört (large field response, not object response)
- Optomotorische Reaktion im Lauf weniger gestört
- Vermeidung dunkler Objekte
- Männliches Balzverhalten gestört
- Leichte Störung im Elektroretinogram (ERG)

In omb<sup>H31</sup>-Mutation fehlen Riesenneurone der Lobulaplatte Mutation betrifft das Gen bifid; 40kb-Deletion downstream (regulatorische Region); codiert einen Transkriptionsfaktor

#### 5.1.1 Elementarer Bewegungsdetektor

Wahrnehmung der Luminanzgrenze erst durch Rezeptor A, dann durch Rezeptor B. Je schneller sich Grenze bewegt, je stärkeres Outputsignal (erstmalig beschrieben von Reichardt in 1956)

Stimulierung des Rezeptor A, dann nach Strecke S Stimulierung des Rezeptor B. Signal A ist verzögert durch Interneuron. Komparator Neuron summiert die Signale

Richtung- und Geschwindigkeitsspezifisch

Damit beide Richtungen wahrgenommen werden können, Überkreuzschaltung  
Mutante wird durch Kombination von Gal4-UAS-System und Shi-ts (temperaturempfindliches Protein, 30 °C hergestellt -> verhindert Endozytose synaptischer Vesikel

Versucht zeigt, dass L1 und L2 Zellen in Lobula Platte als Bewegungsdetektor bei Drosophila fungieren

#### 5.1.2 Augenentwicklung bei Drosophila Melanogaster

Komplexauge besteht aus Ommatidien; jedes einzelne funktioniert als unabhängiger visueller Rezeptor. Zwei Ausrägungen:

- Appositionsauge: Ommatidien funktionieren unabhängig (meiste Taginsekten)
- Superpositionsauge: Ommatidien kooperieren um ein helleres, überlagerndes Bild auf der Retina zu erzeugen (nachtaktive Insekten)
- Beim neuronalen Superpositionsauge (schnellfliegende Insekten wie z. B. Drosophila) sind, wie beim Appositionsauge, die Pigmentzellen durchgängig. Im Gegensatz zum Appositionsauge und zum optischen Superpositionsauge gibt es in jedem Ommatidium kein fusioniertes Rhabdom, die zwei mittleren Rhabdomere (7 und 8) liegen hier untereinander. Die sieben einzelnen Rhabdomere sind so angeordnet, dass es ein zentrales Rhabdomer (bestehend aus den beiden Einzelrhabdomeren 7 und 8) und darum jeweils sechs periphere Rhabdomere gibt. Jedes periphere Rhabdomer ist neuronal mit dem zentralen Rhabdomer des gegenüberliegenden Ommatidiums verschaltet, weshalb dieser Augentyp als neuronales Superpositionsauge bezeichnet wird.

Ca. 800 Ommatidien mit je 20 Zellen:

- 8 Rezeptorzellen
- 2 primäre Pigmentzellen
- 1 sekundäre Pigmentzelle
- 1 tertiäre Pigmentzelle
- 4 Kristallkegelzellen
- 4 Zellen zur Ausbildung des Haarkomplexes

Jede Zelle mit definiertem Platz, d.h. jede Zelle immer mit gleichem Kontakt zu gleichem Satz Nachbarzellen

Das Komplexauge entwickelt sich aus der Augenimaginalscheibe.

In der 3. Larve bewegt sich eine synchrone Mitosewelle von posterior nach anterior über die Imaginalscheibe = Start der Differenzierung.

Die Mitose ist mit einer Verkürzung der Zellen gekoppelt -> morphogenetische Furche.

Räumlicher Abstand zur Furche = Maß des Differenzierungsgrades -> In einer Augenscheibe verschieden weit fortgeschrittene Stadien der Ommatidienentwicklung

Wie, in welcher Folge entwickeln sich verschiedene Zelltypen aus einer einschichtigen Epithel? Mitotische Rekombination:

- Zellklone in der Augenscheibe, Untersuchung im Grenzbereich
- Zellen unterschiedlicher Herkunft werden für ein Ommatidium rekrutiert

- Selbst nach der letzten Teilung sind die Zellen noch nicht vollständig determiniert
- Induktive, d.h. auf Zell-Zell-Wechselwirkungen, beruhende Entwicklung

### **5.1.3 Vorteile des Entwicklungsmodells Komplexauge**

Identische Untereinheiten in festgelegter Struktur -> jeder Fehler wiederholt sich  
800x

Mutanten mit defekten Augen / ganz ohne Augen sind unter Laborbedingungen lebensfähig

In Näherung zweidimensionales Muster (einschichtiges Epithel)

## 6 Vorlesung 18.05.2016

### 6.1 Augenentwicklung bei *Drosophila melanogaster*

#### 6.1.1 Festgelegte Reihenfolge der ommatidialen Zelldifferenzierung:

1. R8
2. R2+R5
3. R3+R4
4. R1+R6
5. R7
6. Kristallkegelzelle
7. Primäre Pigmentzelle
8. Sekundäre und tertiäre Pigmentzelle

R8 = „Organisatorzelle“ (proneurales Potential durch atonal -Expression) laterale Inhibition der Nachbarzellen (sca) (nicht R8)

Differenzierung eines Zelltyps verändert die zelluläre Umwelt, wodurch neue Entwicklungsschritte angestoßen werden (induktive Wechselwirkung)  $\Rightarrow$  Genetisch bedingte sukzessive Rekrutierung

### 6.2 Morphogenetische Furche

Initiation:

Dpp (Decapentaplegic<sup>21</sup>) sezerniertes Molekül, Expression vor Auftreten der Furche am ventralen, dorsalen und posterioren Rand der Augenscheibe. Ektopische Expression von Dpp initiiert Furchenbildung andernorts.

Mutante: wingless. Expressioniert ein Dpp-Antagonist. Bei ausreichender Dpp-Überexpression kann wingless-Hemmung überwunden werden, aber es werden weitere Furchen (dorsal und ventral) gebildet

---

<sup>21</sup><https://en.wikipedia.org/wiki/Decapentaplegic>

### 6.2.1 Fortbewegung der Furche:

hedgehog: Segmentpolaritätsgen, sezerniertes Molekül,

Expression direkt hinter der Furche

initiiert vor der Furche die Dpp-Expression

hedgehogts-Allele: bei restriktiver Temperatur

kommt es zum Stillstand der Furche

(Vorteil ts-Allele !!)

roughex: Synchronisierung des Zellzyklus in der Furche durch Arretierung in der G1-Phase

Posterior der Furche gebildetes Hedgehog induziert in den Zellen anterior der Furche die Expressionen von diversen Genen (z.B. *ato*). Durch Delta-Notch Signal verstärkt *ato*-Expression und innerhalb der Furche (während der Phase der lateralen Inhibition) erhält *ato* seine eigene Expression aufrecht. Diese ist jedoch sensibel gegenüber dem jetzt neurogenen Signal von *sca*/Notch, was schließlich die Reduktion der *ato*-Expression bewirkt.

Die Reichweite der lateralen Inhibition bestimmt die Anzahl und Muster der R8-Zellen.

### 6.2.2 Sevenless – boss (brides of sevenless) Mutante

Fehlen der Zelle R7 -> diese werden als letzte Retinulazellen differenziert und detektieren UV-Licht.

Sevenless Genprodukt wird in zwei Polypeptidketten gespalten. Beide sind Membrangängig. Sevenless ist Rezeptor für Positionssignal, dass die R7-Vorläuferzelle zur R7 Zelle determiniert.

In Augenimaginalscheibe wird boss-Genprodukt nur in R8 gebildet. Heterophile Adhäsion zwischen boss- und sevenless-exprimierenden Zellen. Nur das Boss-Positionierungssignal enthält somit die Information über den richtigen Ort und den richtigen Zeitpunkt der R7-Entwicklung.

## 6.3 Augenentwicklung: Vertebraten - Invertebraten

Im Gegensatz zum Komplexauge der Insekten, welches aus einer Vielzahl von identischen Einzelaugen besteht, die jeweils aus wenigen Zellen aufgebaut sind, ist das Vertebratenaugen ein einheitliches Organ von hoher Komplexität. Trotzdem spielen bei der Entwicklung viele der Gene eine Rolle, die bei der Entwicklung des Komplexauges der Insekten von Bedeutung sind. Insbesondere Start- und Endpunkt der Genkaskaden der Augenentwicklung sind in der Evolution konserviert. Bestes Beispiel *eyeless* / *Pax-6* -> Masterkontrollgene für Augenexpression.

Pax 6 (bei Maus): heterozygot: kleine Augen, homozygot: letal

Ein ganzes Bündel an Proteinen, vorgeschriebener Pfade und Signalkaskaden bilden ein kompliziertes regulatorisches Netzwerk und müssen zusammen funktionieren um das Komplexauge in Drosophila zu bilden.

#### Das C. Elegans Konnektom

- Einfaches Nervensystem
- 302 Neurone
- Zellschicksal und neurale Kreise vollständig dokumentiert

#### Konnektom:

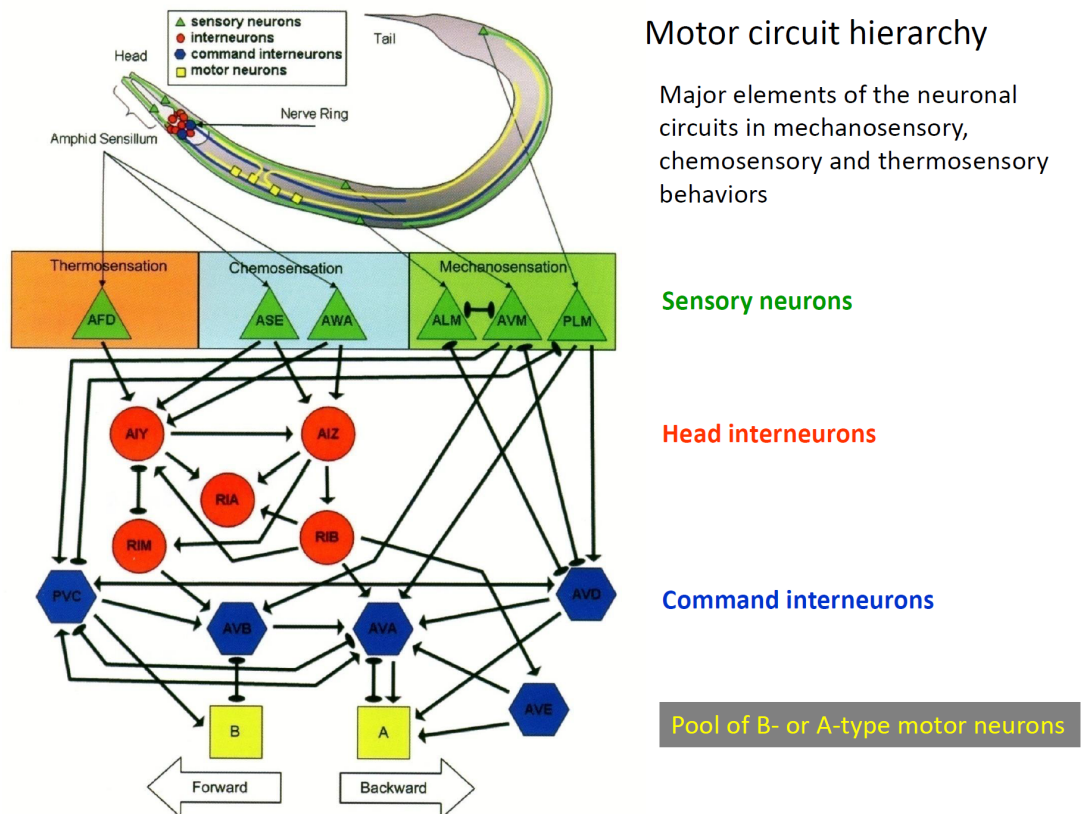
- 302 Neurone
- 5000 chemische Synapsen
- 600 elektrische Synapsen
- 2000 Nerven-Muskel Synapsen

#### Neuronen können unterteilt werden in:

- Interneuronen
- Sensorische Neuronen
- Motorneuronen

#### Kopfneurone:

- Der Nervenring enthält überwiegend sensorische Neurone und fast alle Interneurons
- Der Nervenring ist das Gehirn von C. Elegans



Netzwerk von *C. Elegans* ist überschaubar. Aber wie wird es gebildet und wie kann man Zugriff darauf erlangen.

## 6.4 Struktur – Funktion: Axonale Wegfindung in der Entwicklung

Beispiel *irreC* [irregular chiasma] Mutante von *Drosophila*) Retinotrope Projektion im Wachstum: Aufrechterhaltung von Nachbarschaftsbeziehungen aus den Augen in den Loben (d.h.: richtige Säule und richtige Schicht)

*IrreC*-Mutation: Fehlerhaftes axonales Wachstum bei R7-, R8-, Laminarmonopolarzellaxonen

Struktur-Funktion: Axonales Wachstum, Zellwanderung

1. Axonales Wachstum
2. Zielerkennung
3. Ausbildung spezifischer Kontakte

Insbesondere bei Vertebraten: Wanderung undifferenzierter Neurone. Regulative Mechanismen in beiden Fällen ähnlich. Abhängig von Signal-Erkennungs-



Mechanismen, nicht zellautonom.

Beispiel: Zellen des peripheren Nervensystems (PNS) entstehen in der Neuralleiste und wandern aus, um Ganglien des PNS zu bilden.

## 7 Vorlesung 25.05.2016

### 7.1 Struktur – Funktion: Axonales Wachstum

- Wachstumskegel bilden ständig sehr bewegliche Filopodien (bis 50  $\mu\text{m}$ ), die auch wieder zurückgebildet werden können
- die Beweglichkeit beruht auf der Polymerisation und Depolymerisation von Actin-Mikrofilamenten, was mit einem Membran-Turn-over (Endo-Exocytose von Membranvesikeln) verbunden ist
- Manipulation: Dynamin-Gen, Störung der Endocytose, ts-Allel (shibire-mutation *shi<sup>ts</sup>*)

**Chemoaffinitätstheorie:** Erkennung der Zielzellen durch chem. Markierung

4 Mechanismen der Wegfindung:

- Klassische Chemotaxis = gerichtetes Wachstum nach Stoffgradienten
  1. anziehend
  2. abstoßend
- Kontaktführung (contact guidance) = Präferenz für spezielle Substrate (selektive Adhäsion)
  3. anziehend (Polyornithin)
  4. abstoßend (Palladium)

**Wachstumsgeschwindigkeit:** bis 1mm / Tag

#### 7.1.1 Extrazelluläre Matrixmoleküle (Substrat-Adhäsionsmoleküle - SAM)

- Wachstumsunterlagen in Zellkulturen

Beispiele:

- Fibronectin:
  - Dimer aus nicht identischen, homologen Ketten
  - Dimerbildung erhöht Variabilität
  - Bindungsstellen u.a. für Fibrin, Heparin, Collagen
- Laminin
  - Trimer aus umeinandergewundenen, nicht identischen, homologen Ketten

- Bindungsstellen u.a. für Heparin, Collagen I + IV, spezif. Lamininrezeptoren auf Zelloberflächen

### **SAM-Rezeptoren in der Zellmembran – Integrine**

- Glycoproteine
- Ligandensequenz: Arg - Gly - Asp (u.a. für Fibronectin)
- Zwei Untereinheiten,  $\alpha + \beta$ ;  $\alpha$  – sehr variabel, verantwortlich für die Spezifität der Bindung
- Positionsspezifische Expression

Molekülfamilien:

- Neurotrope Faktoren (NTFs)
- Netrine
- Semaphorine

**Ein Wachstumsfaktoren kann in Abhängigkeit vom Rezeptor, auf den er trifft, unterschiedliche, ja entgegengesetzte Wirkungen haben.**

Beispiel: NGF  $\rightarrow$  Zelltod/Überleben

#### **7.1.2 Celladhäsionsmoleküle - CAMs**

- Angehörige der Immunoglobulin-Superfamilie ( $Ca^{2+}$ -unabhängige CAMs)
  - neuronale CAM der Vertebraten (NCAM)
  - Down Syndrom Zelladhäsionsmolekül (DSCAM)<sup>22</sup>: Zielfindung gestört
  - Roundabout-Protein (Robo)
  - **Zelladhäsionsfunktion wahrscheinlich älter als Funktion bei Immunabwehr**
- $Ca^{2+}$ -abhängige CAMs
  - Cadherine: Die Aktivität des Rezeptors nimmt Einfluß auf die Stabilität der Cadherin-Struktur der Synapse
  - Protocadherine: Die Genstruktur der Protocadherine erinnert mit den konstanten und variablen Sequenzen an die Struktur der Immunglobulingene (Rekombination zum exprimierbaren Gen)

---

<sup>22</sup><https://en.wikipedia.org/wiki/DSCAM>

### 7.1.3 Variabilität von Zelladhäsionsmolekülen

- Unterschiedliche zeitl./räumliche Expressionsmuster
- Posttranslationale Modifikation (z.B. Glycolysierung, Polysialinsäureketten)
- Dimere / Multimere
- Ggfs. Ca-abhängige Modulation
- RNA-Editing
- Alternatives Splicen
  - NCAM: 192 verschiedene Proteinvarianten, Maus-Gen 80 kb)
  - Dscam: 95 alternativ gespeiße Exons (in Clusteranordnung) theoretisch 38.016 verschiedene mRNAs, bisher einige Hundert verifiziert
  - SynCAM: prä- und postsynaptisch, interagieren über PDZ-Domäne, induziert Synapsenbildung

#### Ligand-Rezeptorbeziehungen:

Liganden	Rezeptoren	Reaktion des Wachstumkegels
Netrin	UNC-40/DCC	Anziehung (Abstoßung)
Netrin	UNC-5	Abstoßung
Slit	SAX-3/ROBO	Anziehung (Abstoßung)
Semaphorin	Neuropilin/Plexin	Anziehung (Abstoßung)
Ephrin	EPH Rezeptors	Anziehung (Abstoßung)

Myelinproduzierende Oligodendrocyten sind ein schlechtes Substrat für Zellwachstum:

- verirrte Axone können sich nicht bereits vorhandenen Faserstrukturen anschließen (Kontaktinhibition)
- Verlust der Regenerationsfähigkeit im ZNS der höheren Vertebraten (im PNS und niederen Vertebraten keine Inhibition gute Regenerationsfähigkeit)
- Nogo, Nogo-Rezeptor, p75

## 8 Vorlesung 01.06.2016

### 8.1 Struktur – Funktion: Molekulare Ausstattung von Neuronen

- molekulare Grundausrüstung verschiedener Neuronentypen ist weitgehend ähnlich, auch artübergreifend
- Grundlage ist intra- extrazellulärer Ionengradient
- Membranpotentiale werden durch selektive Permeabilitätsänderungen kontrolliert

### 8.2 ATPasen

- Diese Ionenpumpen bereiten den Boden für die Neuronenfunktion

#### Na/K-ATPase<sup>23</sup>

- drei Na<sup>+</sup>-Ionen nach außen und zwei K<sup>+</sup>-Ionen nach innen befördert

#### Mg<sup>2+</sup>-abhängige Ca-ATPase

- Ca-Transport aus der Zelle

### 8.3 Ionenkanäle

- können je nach Konformation die Permeabilität der Membran selektiv für spez. Ionen ändern. Diese Modulierbarkeit der Kanaleigenschaften ist das eigentliche Wesen der Informationsverarbeitung durch die Zelle

- Innerhalb von msec wechselt der einzelne Kanal zufällig zwischen offenem und geschlossenem Zustand. Was sich spezifisch als Reaktion des Kanals ändert ist die mittlere Öffnungszeit des Kanals

#### 8.3.1 spannungsabhängige Ionenkanäle

- Änderung des Membranpotentials
- $\alpha$ - und  $\beta$ - UE ( $\alpha$ : Pore,  $\beta$ : modulatorisch)
- S4: wichtig für Öffnungsvorgang, Mutagenese ändert Spannungsabhängigkeit des Kanals
- S5/6: der Pore am nächsten, bestimmen Selektivität und Leitfähigkeit im geöffneten Zustand

---

<sup>23</sup><https://de.wikipedia.org/wiki/Natrium-Kalium-Pumpe>

### 8.3.2 Ligandenabhängige Ionenkanäle (Transmitterrezeptoren)

- Bindung eines spezifischen Liganden

#### Nikotinischer Acetylcholin-Rezeptor

- Tetra- / Pentamer ( $2\alpha : \beta : \gamma : \delta$ ) (Neuron: nur  $\alpha\beta$ ;  $\delta$ -Muskelspezifisch)
- $\alpha$  bindet Transmitter, je UE 4 Transmembranbereiche)
- jede UE wird von einem Gen kodiert (hochgradig homolog)
- alternatives Spleißen und differentielle Expression ermöglicht neuronspezifische Antwortcharakteristik

#### Inhibitorische Rezeptoren

- Glycin- / GABA A -Rezeptoren
- Pentamer (GABA-R =  $2\alpha : 2\beta : (\gamma)$ )
- $\beta$  bindet Transmitter, intrazelluläre Phosphorylierung durch cAMP-abhängige Proteinkinase möglich, extrazellulär mit Glycosylierungsstellen
- $\alpha$  Bindungsstellen für pharmazeutische Drogen

#### Ionotrope Glutamaterezeptoren

- ionotrop: Rezeptor = Kanal
- Im Vertebraten-ZNS ist Glutamat der wichtigste erregende Neurotransmitter
- Tetramere mit 3 TM

Unterfamilien:

- Nicht-NMDA-Rezeptoren: Vermittelt schnelle Komponente des postsynaptischen Stroms, Leitfähigkeit von wenigen Millisekunden
  - AMPA-Rezeptoren
  - Kainat-Rezeptoren
- NMDA-Rezeptoren: Vermittelt langsame Komponente des postsynaptischen Stroms, Dauer: einige wenige Millisekunden

#### Vielfalt Ionotrope Glutamaterezeptoren

- Heteromultimere
- Alternatives Spleißen
- RNA-Editing: punktuelle Modifikation der prä-mRNA bezüglich der genomischen Sequenz führt zu Codonwechsel

## 8.4 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren

<sup>24</sup> - second messenger Prinzip

- z.B. Transmitterrezeptoren (metabotrope Glutamaterezeptoren, muscarinischer Acetylcholinrezeptor)

Übertragung des Signals auf:

- Ionenkanäle
- Adenylatcyclasen
- Phospholipase C (u.a.)

kann zu lang anhaltenden zellulären Reaktionen/Veränderungen führen

3 UE der G-Proteine (GTP-bindende Proteine):

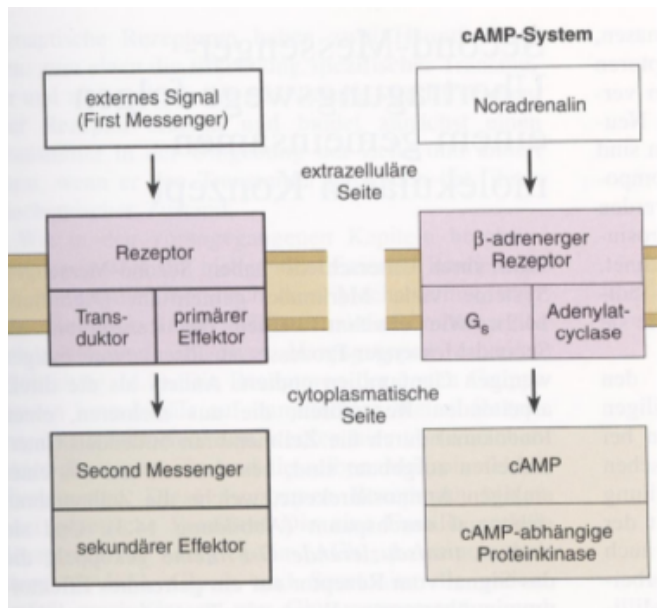
- $\alpha$ : 40-50 kD , legt Spezifität des G-Proteins fest
  - $G_s, G_i, G_{olf}$  – Adenylatzyclase
  - $G_p$  – Phospholipase C,  $G_t$  – cGMP-Phosphodiesterase
  - $G_0$  - Ionenkanal
- $\beta$ : 35 kD
- $\gamma$ : 8 kD

Beispiel:**cAMP-System:**

- externes Signal (first messenger): Noradrenalin (auf extrazellulären Seite)
- Rezeptor:  $\beta$ -adrenerger Rezeptor
- Transduktor:  $G_s$
- primärer Effektor: Adenylatzyclase
- second messenger: cAMP
- sekundärer Effekt: cAMP-abhängige Proteinkinase

---

<sup>24</sup>[https://de.wikipedia.org/wiki/G-Protein-gekoppelter\\_Rezeptor](https://de.wikipedia.org/wiki/G-Protein-gekoppelter_Rezeptor)



## 8.5 Synaptische Vesikelproteine

<sup>25</sup> Kreislauf in 9 Schritten:

1. Docking an Membran
2. Priming: Vorbereitung für Exozytose (Verbrauch von ATP)
3. Fusion/Exozytose: bei Aufnahme von  $\text{Ca}^{2+}$  über kalziumabhängigen Ionenkanal wird die Exozytose eingeleitet und die Neurotransmitter werden in den synaptischen Spalt abgegeben
4. Endozytose
5. Translocation:  $\text{H}^+$ -Ionen werden in Visikel aufgenommen und reservieren PP-latz für neue Neurotransmitter
6. endosome Fusion: Visikel geht in Reservepool über
7. Budding: Abspaltung eines neuen Visikels
8. NT uptake: Aufnahme von Neurotransmittern
9. Translokation: Bewegung innerhalb der Synapse (Plasma) in Richtung Membran

<sup>25</sup>[https://de.wikipedia.org/wiki/Synaptisches\\_Vesikel](https://de.wikipedia.org/wiki/Synaptisches_Vesikel)



## 9 Vorlesung 08.06.2016

### 9.1 Gal4 / UAS-System

26

- **Wo?** GAL4-Treiber Linie
  - GAL4: hefespezifischer Transkriptionsfaktor für LakZ
  - GAL80 weiterer TS für LakZ, erlaubt weitere Spezifizierung
  - GAL4 wird im Embrionalstadium in Fliege injiziert
- **Was?** UAS-Effektor Linie
  - UAS: Upstream Activating Sequence
  - UAS-Promotor vor Zielgen
- durch Kreuzung von homozygotischen Treiber- und Effektorlinie wird Zielgen in F1-Generation expremiert

#### Effektor vs. Reporter

- Effektor:
- Reporter:

#### 9.1.1 Modifikationen

##### Erweiterung durch GAL80

- kann als Repressor<sup>27</sup> für GAL4 genutzt werden
- kann zusätzlich temperaturabhängig eingesetzt werden

### 9.2 Was ist Lernen

- Lernen ist der Gedächtnis-bildende Prozess

---

<sup>26</sup><https://de.wikipedia.org/wiki/Gal4/UAS-System>

<sup>27</sup><https://de.wikipedia.org/wiki/Repressor>

## 9.3 Assoziatives Lernen: Klassisches Konditionieren

- pawlowscher Hund<sup>28</sup>

**Wo im Gehirn findet Lernen statt?**

- CS: conditioned stimulus (Glocke)
- US: unconditioned stimulus (Futter)
- UR: unconditioned response (Speicheln)
- CR: conditioned response (Speicheln)

**CS-US Konvergenz-Punkt!**

Beispiel: Kiemen-Rückziehreflexes von Aplysia

- conditioned stimulus: taktiler Reiz
- unconditioned stimulus: Elektroschock
- unconditioned response: Kiemen-Rückziehreflexes
- conditioned response: Kiemen-Rückziehreflexes
- CS-US-Konvergenzpunkt: Motorneuron

## 9.4 Molekulares Lernen

- Molekulare Konvergenz von CS und US! Koinzidenzdetektor

---

<sup>28</sup>[https://de.wikipedia.org/wiki/Pawlowscher\\_Hund](https://de.wikipedia.org/wiki/Pawlowscher_Hund)

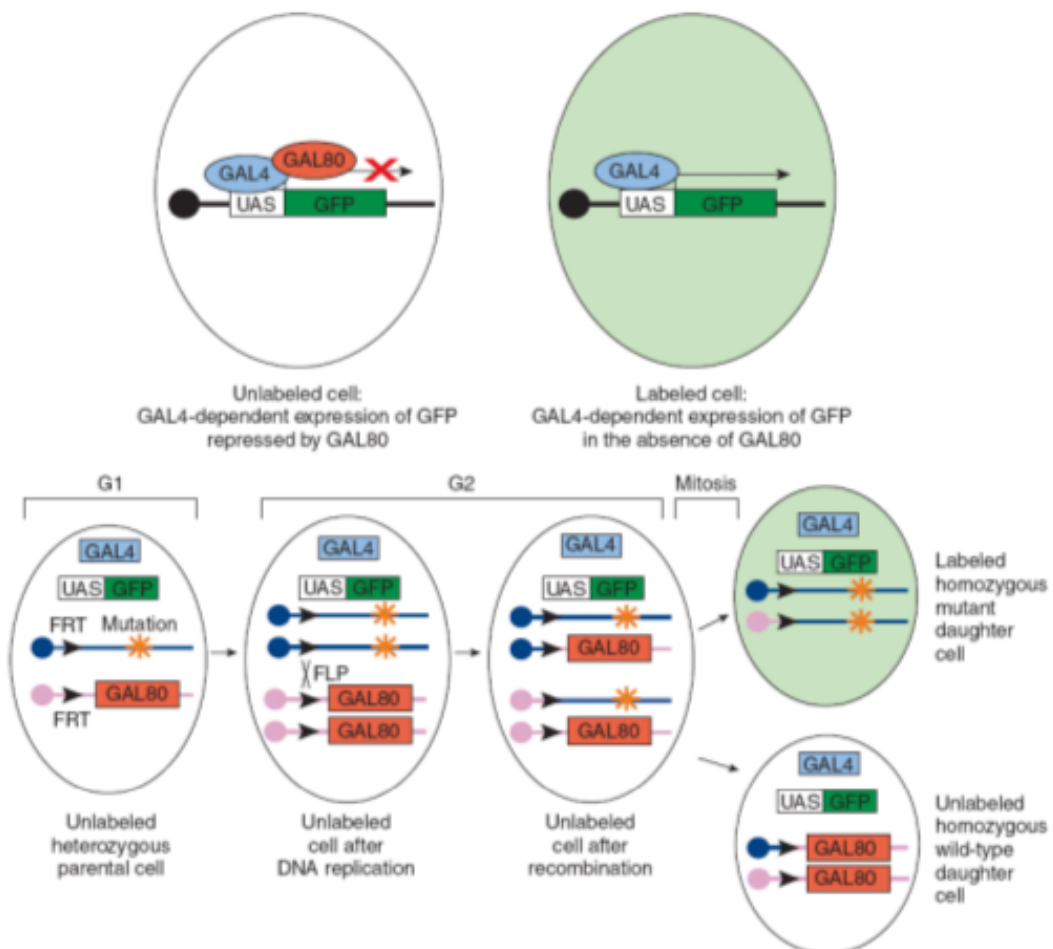
## 10 Vorlesung 15.06.2016

### 10.1 Gal4 / UAS-System: MARCM

- Mosaic analysis with a repressible cell marker<sup>29</sup>

es werden 5 Transgene (eingeschleuste Gene) benötigt:

- Gal4/ UAS pair
- Gal80
- FLP/FRT-System<sup>30</sup>: zur Entfernung oder Einfügung von DNA-Sequenzen
  - FLP-Rekombinase (Flippase) um DNA-Sequenzen ortsspezifisch auszutauschen
  - FRT (FLP recognition target) DNA Sequenz



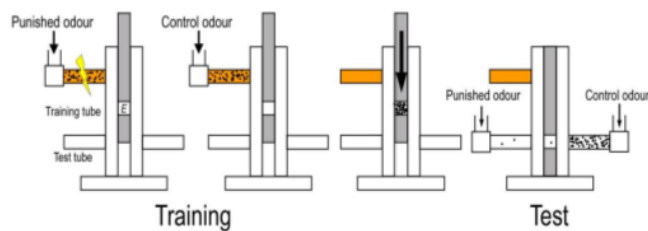
<sup>29</sup><https://en.wikipedia.org/wiki/MARCM>

<sup>30</sup><https://de.wikipedia.org/wiki/Flp/FRT-System>

## 10.2 Gedächtnisbildung: Phasen in Drosophila

1. acquisition: Aneignung
2. short-term memory (STM)
3. middle-term memory (MTM)
4. anesthesia-resistant memory (ARM)
5. long-term memory (LTM)

Versuch zum Kurzzeitgedächtnis bei Drosophila:



## 10.3 Klassisches Konditionieren

- Diese Mechanismen scheinen in allen Tierarten von der Schnecke bis zum Menschen prinzipiell sehr ähnlich abzulaufen (evolutionär konserviert)

### J.B. Watson's Experiment am kleinen Albert

- Experiment zur klassischen Konditionierung am Menschen
- natürliches Interesse an Objekten wie Kaninchen, Affe, Ratte
- dann Konditionierung: die gleichen Objekten wurden wieder gezeigt, jedoch verbunden mit lautem Geräusch (Schlag mit Hammer auf Eisenstange)
- nach Konditionierung: Angst vor den gleichen Objekten

## 10.4 olfaktorisches Lernen bei Drosophila

!!!muss noch gemacht werden!!!

Role of Synaptic Vesicle Proteins

# 11 Vorlesung 22.06.2016

## 11.1 olfaktorisches Lernen bei Drosophila

Was passiert auf den ersten 16 Seiten??? Wie kann man das zusammenfassen???

## 11.2 Interaktion multipler Gedächtnis-Systeme

- Lernen beruht auf einer Vielzahl von Mechanismen

- Verschiedene Lernformen interagieren
  - Ähnliche Lernsituation können auf unterschiedlichen Prozessen basieren
  - Die gleiche Lernsituation kann zu Beginn und Ende des Lernens auf unterschiedlichen Prozessen basieren
- Gedächtnis das lange nach seinem Erwerb abgerufen wird ist oft unabhängig von der Struktur, mit der es erworben wurde („systemische Konsolidierung“; s. Patient H.M.).
- Erinnern, Vergessen, Neulernen und Umlernen sind komplexe Prozesse, die zum Teil ein Auflösen und eine „Re-Konsolidierung“ des Gedächtnisses zur Folge haben.

### Henry Gustav Molaison (Patient H.M.)

- Schwere anterograde Amnesie
- Partielle retrograde Amnesie
- Intaktes Arbeits-Gedächtnis
- Selektive Störung des deklarativen Gedächtnisses
- Patient zeigt normales motorisches Lernen

### Deklaratives Lernen: Hippocampus

was kann man hier noch mitnehmen???

## 11.3 Long Term Potentiation (LTP)

- Informationsspeicherung im Hippocampus ist vermutlich mit „Long Term Potentiation“ (LTP) verbunden

- early LTP:
  - ein Stimulus, kurze Phase von LTP
  - dauert 1-3 Stunden an, keine neue Proteinsynthese
- late LTP:
  - 4 oder mehr Stimulus, persistente LTP-Phase
  - dauert ca. 24 Stunden an, benötigt Protein und RNA-Synthese (cAMP-PKA-MAPK-CREB-1)

### 11.3.1 Postsynaptische Mechanismen

- der NMDA-Rezeptor als molekularer Koinzidenzdetektor

- Nur Glutamat-Ausschüttung: der Kanal öffnet sich bleibt aber durch Mg verstopft
- Glu-Ausschüttung mit gleichzeitiger Depolarisation des postsynaptischen Neurons:  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{Na}^{+}$  strömen ein.

⇒ Der intrazelluläre Anstieg des  $\text{Ca}^{2+}$  führt zu einer lang anhaltenden Verstärkung der Synapse (Langzeit-Potenzierung; LTP)

### 11.3.2 Präsynaptische Mechanismen

- NO ist ein gasförmiger Transmitter, der auch zur Präsynapse diffundiert (retrograder Transmitter) und dort über cGMP-abhängige Prozesse zu einer anhaltenden Verstärkung der Transmitterausschüttung führt.

### 11.3.3 Übergang Kurz- zu Langzeitgedächtnis

- **Kurzzeit-Gedächtnis:** Verstellung der synaptischen Übertragung mit den vorhandenen Strukturen und Molekülen: Dendriten, Axone, Synapsen
- **Langzeit-Gedächtnis:** Spezifische Aktivierung von Genen, Neubildung von Strukturen: Zellkern

### Beweis für eine LTP/Lern-Beziehung

- Mäuse mit NMDA-Rezeptoren unter der normalen Funktion haben Lernschwäche
- Mäuse mit NMDA-Rezeptoren über der normalen Funktion haben super Gedächtnis

- Drogen die LTP blocken, blocken lernen
- Drogen die LTP unterstützen, unterstützen lernen

Agonist = aktiviert durch Besetzung eines Rezeptors die Signaltransduktion in der zugehörigen Zelle

Antagonist = hemmt die Wirkung eines Agonisten, ohne selbst eine pharmazeutisch bedeutsame Wirkung auszulösen

AMPA:

- Agonist: Glutamat, AMPA
- Antagonist: CNQX<sup>31</sup>, NBQX<sup>32</sup>

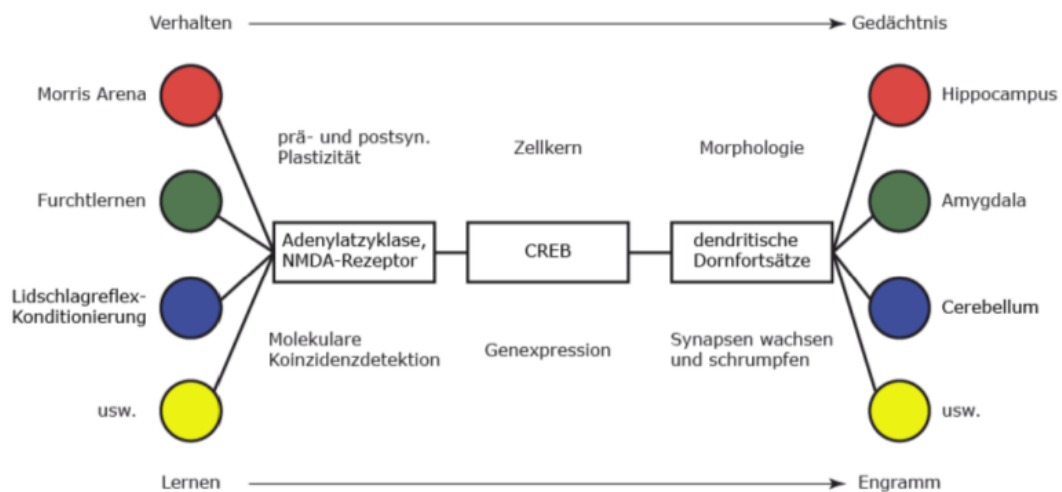
NMDA:

- Agonist: Glutamat, NMDA
- Antagonist: APV<sup>33</sup>,

Test für Gedächtnisbildung - **the Morris water maze**<sup>34</sup>

### Das lineare Modell der Gedächtnisbildung

- Funktioniert unser Gehirn tatsächlich wie eine Festplatte?



<sup>31</sup><https://en.wikipedia.org/wiki/CNQX>

<sup>32</sup><https://en.wikipedia.org/wiki/NBQX>

<sup>33</sup><https://en.wikipedia.org/wiki/AP5>

<sup>34</sup><https://de.wikipedia.org/wiki/Morris-Wasserlabyrinth>

## 12 Vorlesung 29.06.2016

### 12.1 Erwartungen

- was kann die Umwelt über die Zukunft aussagen?

aversiver Lernversuch:

- mit Bestrafung (aversiv) statt Belohnung (appetitiv)
- Training mit Geruch ohne Konsequenzen und mit Geruch und anschließender Bestrafung
- $\Rightarrow$  Geruch mit anschließender Bestrafung wird gemieden

umgekehrter Lernversuch:

- erst Bestrafung, dann Geruch
- $\Rightarrow$  Geruch wird bevorzugt bzw. als Belohnung wahrgenommen, da nach einer Bestrafung eine Belohnung folgt

Blocken von Dopamin:

- durch **???Transgenically???** bei Dopamin-produzierenden Nervenzellen
- $\Rightarrow$  verschlechtert aversives Lernen
- $\Rightarrow$  verschlechtert nicht appetitives Lernen

**Meint relief learningäppetitives bzw. belohnendes Lernen?**

Merkmale von :

- braucht wiederholendes Training
- funktioniert mit verschiedenen Gerüchen
- benötigt eine mittlere Shock Intensität
- ist stabil für 4 bis 14 Stunden
- **funktioniert auch beim Menschen**



## 12.2 angeborenes Verhalten

- Beispiele: Sexualverhalten, Aggression

**Zweck:** Systemvereinfachung, muss nicht erst erlernt werden

wissenschaftlich Relevant/Interessant weil:

- relativ leichte Induzierbarkeit im Labor
- Meßbarkeit
- Invertebratenmodelle

Balz von Drosophila: dient der Fortpflanzung aber auch Artbildung, Pheromonfunktion

### 12.2.1 genetische Geschlechtsbestimmung bei Drosophila

- entscheidend ist Zahlenverhältnis der X-Chromosomen zu den Autosomen<sup>35</sup>

**Vorgang der Geschlechtsdetermination:**

- Sxl-Gen fungiert als Schaltergen
- AN: Tra aktiv → weiblich
- AUS: Tra inaktiv → männlich

### 12.2.2 somatische Geschlecht und sexuelle Verhalten

**Frage:** Ist das somatische Geschlecht und das sexuelle Verhalten trennbar?

- bei Expression des fruitless-Gens in weiblichen Drosophilas lässt sich männliches Balzverhalten beobachten
- zwei Splicevarianten des fruitless-Gens für männlich ( $Fru^M$ ) und weiblich ( $Fru^F$ ):
  - $Fru^M$  in Weibchen führt zu selektivem anbalzen von WT-Weibchen
  - $Fru^F$  in Männchen führt zu fehlen des männlichen Balzverhaltens
- kein lebensnotwendiges Sexualverhalten, wenn entsprechendes Gen komplett fehlt

Umkehrung der Rollen: Weibchen mit  $Fru^M$  balzen Männchen an, die weibliche Pheromone produzieren

---

<sup>35</sup>Als Autosomen werden in der Genetik jene Chromosomen bezeichnet, die nicht zu den Gonosomen (Geschlechtschromosomen) gehören.

### 12.2.3 Sexualdimorphismus im Gehirn

Der Sexualdimorphismus im Gehirn von *Drosophila* entsteht durch den Zelltod der überzähligen Neuronen bei Weibchen.  $\text{Fru}^M$  verhindert diesen Zelltod.

$\text{Fru}^M$  wirkt auch im adulten Gehirn.

**Frage:** Mastergen für angeborenes Verhalten?

- Spleißprodukt  $\text{Fru}^M$  ist Mastergen für männliches Sexualverhalten
- Expression ist neuronal, 2% aller Neuronen, sowohl in PNS (peripheren Nervensystem) als auch im ZNS (zentralen Nervensystem)
- in Weibchen werden überzählige Neuronen durch Abwesenheit von  $\text{Fru}^M$  durch Zelltod eliminiert

⇒ bei *Drosophila* ist Sexualverhalten ist durch genetische Programmierung vom somatischen Geschlecht trennbar

⇒ beim Menschen ist genetische Prädisposition für die Trennung von sexueller Orientierung und somatischem Geschlecht wahrscheinlich, jedoch nicht allein bestimmend (siehe Statistiken)

## 13 Vorlesung 06.07.2016

### 13.1 Aggression

Wo spielt Aggression eine Rolle? Welche Funktion hat sie?

- Interspezifisch (Aggression zwischen Arten)
  - im Dienst der Ernährung oder des Überlebens
    - \* Angriff
    - \* Verteidigung
- Intraspezifisch (Aggression zwischen Artgenossen)
  - Spielverhalten
  - Sexualverhalten
  - Revierverhalten
  - Sozialverhalten
  - Frustrationsverhalten
  - Kollektiver Angriff auf Gruppenfeind

#### soziale Insekten

- Disziplinierung der Arbeiterinnen beim Kastenwechsel
- Erkennung von „Selbst“ und „Nicht-Selbst“ (Nestgeruch über Kohlenwasserstoffprofile auf der Kutikula)
- Koordinierte Überfälle von Ameisen auf unterlegene Nester
- Drohnenmord
- Königinnenmord
- Durchgängig sind Amine als Transmitter, Peptide und Steroidhormone als Neuromodulatoren und Neurohormone im Spiel, z. B. Serotonin, Dopamin, Octopamin etc.

#### nicht-soziale Insekten

- Hier wurde vor allem mit Grillen gearbeitet, auf deren Kämpfe z. B. in China gewettet wird.
- (Hier scheinen Octopamin und Dopamin nicht notwendig für innerartliches Aggressionsverhalten zu sein)

- In Verlierern und Gewinnern kann die Injektion von Drogen zu entgegengesetzten Ergebnissen führen
- Werden Verlierer gezwungen zu fliegen, restauriert sich ihre Kampfbereitschaft (das wird bei menschlichen Wettern bei Grillenkämpfen als Trick gern eingesetzt)

## **Krebse**

1. Das Studium des Nervensystems der Krebse ist sehr alt (TH Huxley, S. Freud und G. Retzius untersuchten bereits dessen Anatomie)
2. Flußkrebse und Hummer sind ideal, um die neuronale Basis des Aggressionsverhaltens zu studieren, weil
  - (a) Relativ wenige, sehr große, gut charakterisierte aminerge Neurone existieren
  - (b) Die Schaltkreise für Aggressionsverhalten bekannt sind
  - (c) Die Aminkonzentrationen leicht gemessen werden können
  - (d) Das Aggressionsverhalten quantifizierbar ist
  - (e) Krebse als Individualisten leben und kämpfen, es gibt keine Koalitionen und keine Komplikationen durch die Erkennung von Verwandtschaft

### **13.1.1 Aggressionsverhalten von Drosophila**

1. Invertebraten sind für das Studium des Aggressionsverhaltens geeignet
2. Drosophila hat als genetisches Modellsystem zunehmen auch auf diesem Gebiet gewonnen
3. das Aggressionsverhalten verändert sich mit der Erfahrung (Lernverhalten)
4. im Aggressionsverhalten gibt es einen Sexualdimorphismus
5. Männchen etablieren eine Dominanzhierarchie (Territorialverhalten), Weibchen nicht
6. das fruitless-Gen bestimmt nicht nur den Sexualpartner, sondern auch die Art zu kämpfen