

Vorlesung Neurobiologie – Zelluläre Mechanismen des Lernens

Prof. Dr. Bernd Grünewald

FB Biowissenschaften

Polytechnische Gesellschaft Frankfurt am Main

b.gruenewald@bio.uni-frankfurt.de

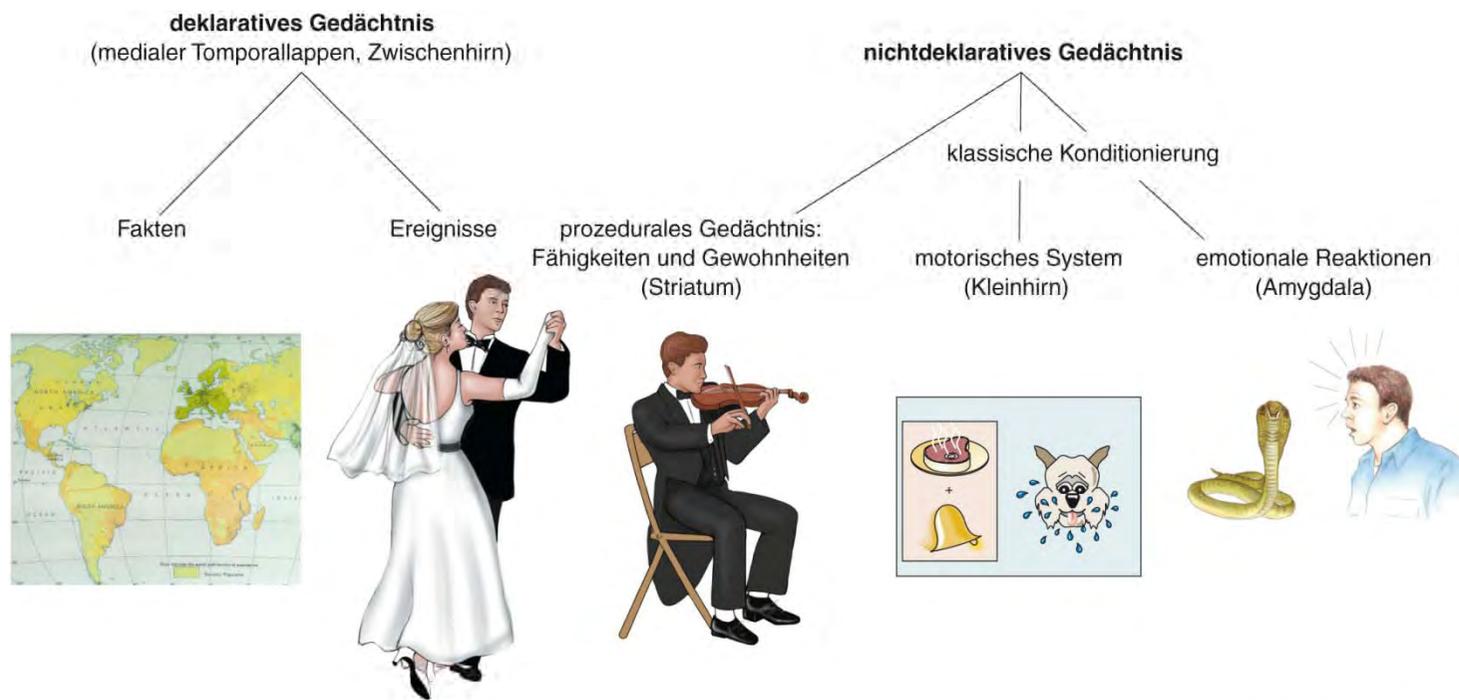


Zelluläre und molekulare Physiologie des Lernens und Gedächtnisses



- 1 Heterosynaptische
Faszilitierung in Aplysia**
- 2 Klassische
Duftkonditionierung in
Honigbienen**
- 3 Langzeit-Potenzierung im
Hippocampus**

Welche Lernformen gibt es?

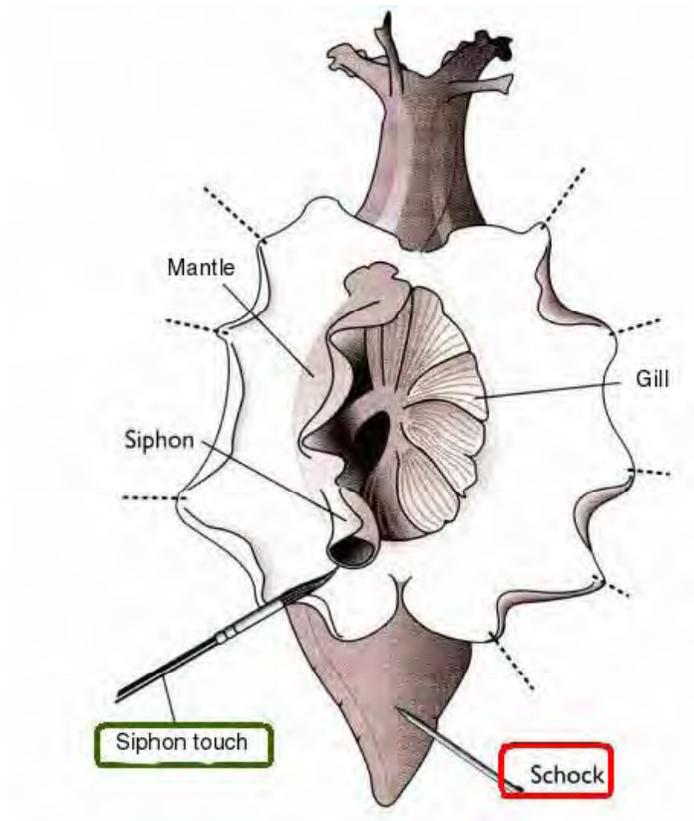


Was ist Lernen?

Lernen ist ein Prozeß zur Veränderung des Verhaltens und/oder des Erlebens eines Tieres aufgrund von individuellen Erfahrungen oder Beobachtungen in bzw. mit der Umwelt.

Lernen führt zu anhaltenden Veränderungen der synaptischen Übertragung (synaptische Plastizität).

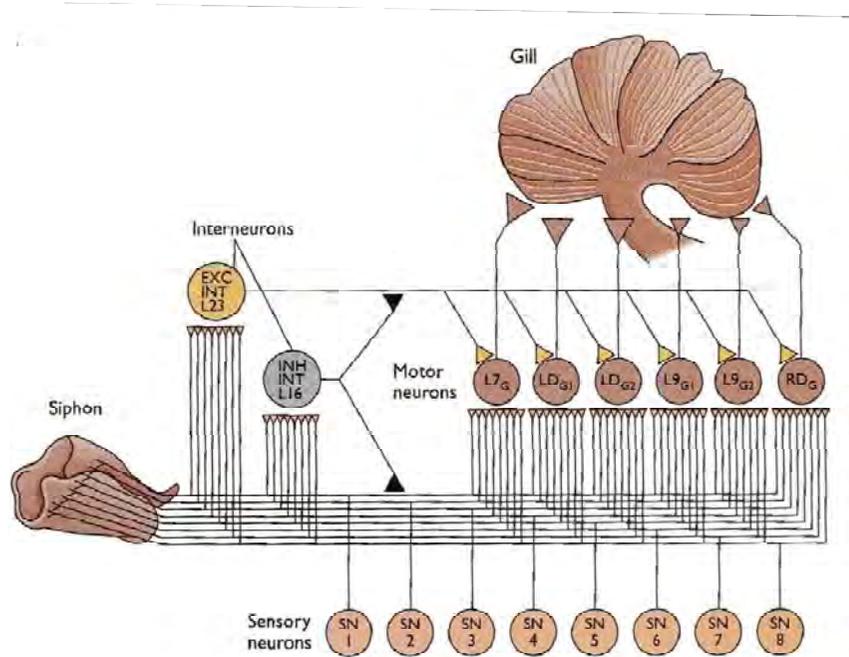
Sensitisierung: Kiemen- und Siphonrückzugsreflex von *Aplysia*



Aplysia californica

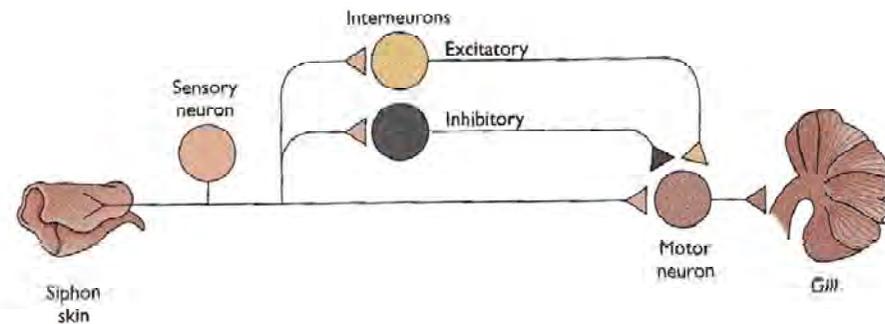
- Schwacher Reiz: schwacher Rückzugsreflex
- Starke Stimulation: heftiger Reflex
- Starke Reizung verstärkt die Reaktion auf schwache Reize
- Neuronale Plastizität
- Verstärkung der Sensorischen Synapse

Verschaltung des Kiemen-Rückzugsreflexes

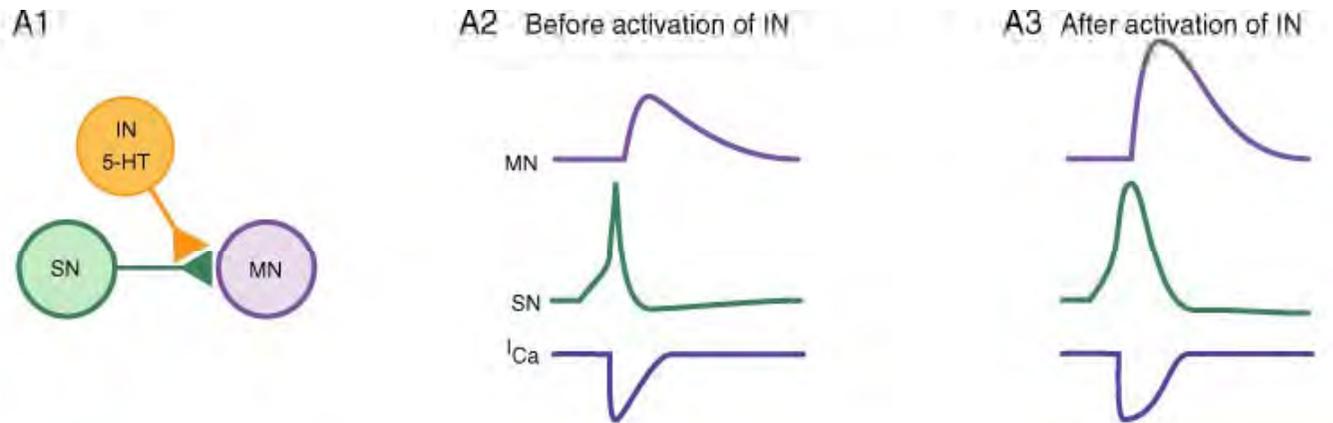


- 40 Sinneszellen
- 6 Motoneuronen
- Interneurone

- vereinfachter Schaltkreis
- Senso-motorische Synapse



Sensitisierung: Neurobiologie

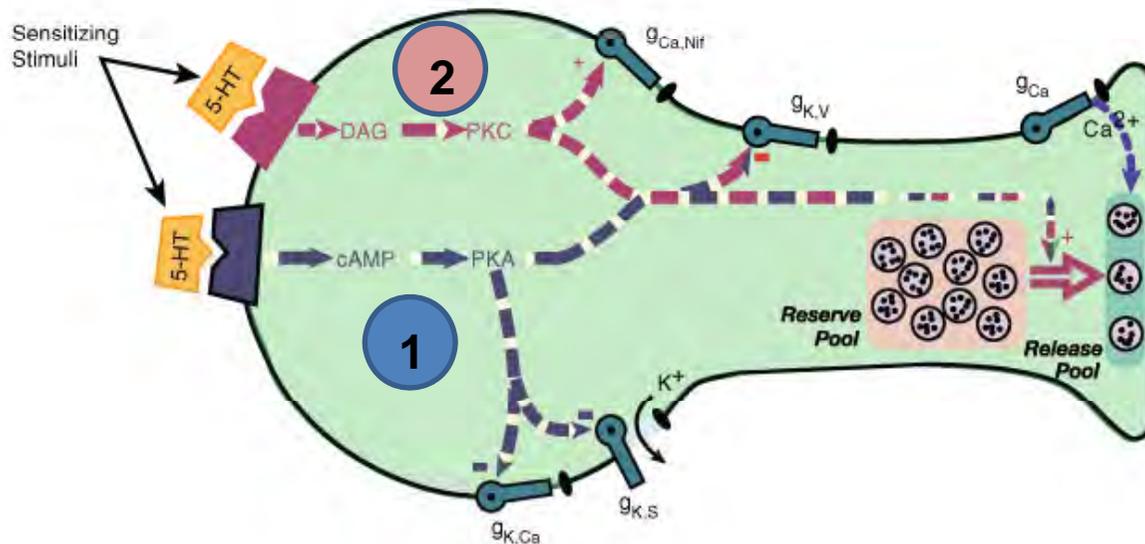


Der sensitisierende Reiz verändert die senso-motorische Synapse:

- erhöhte Amplitude des EPSP,
- Erhöhung des Membranwiderstandes
- erhöhte Erregbarkeit der Sinneszelle
- Verlängerung der Aktionspotenzialdauer (spike broadening)
- Erhöhte Transmitterausschüttung

Zelluläre Mechanismen der Sensitisierung: die heterosynaptische Faszilitierung

Sensitizierender Reiz – Ausschüttung
von Serotonin (5-HT) auf Sinneszelle :



• pathway 1:

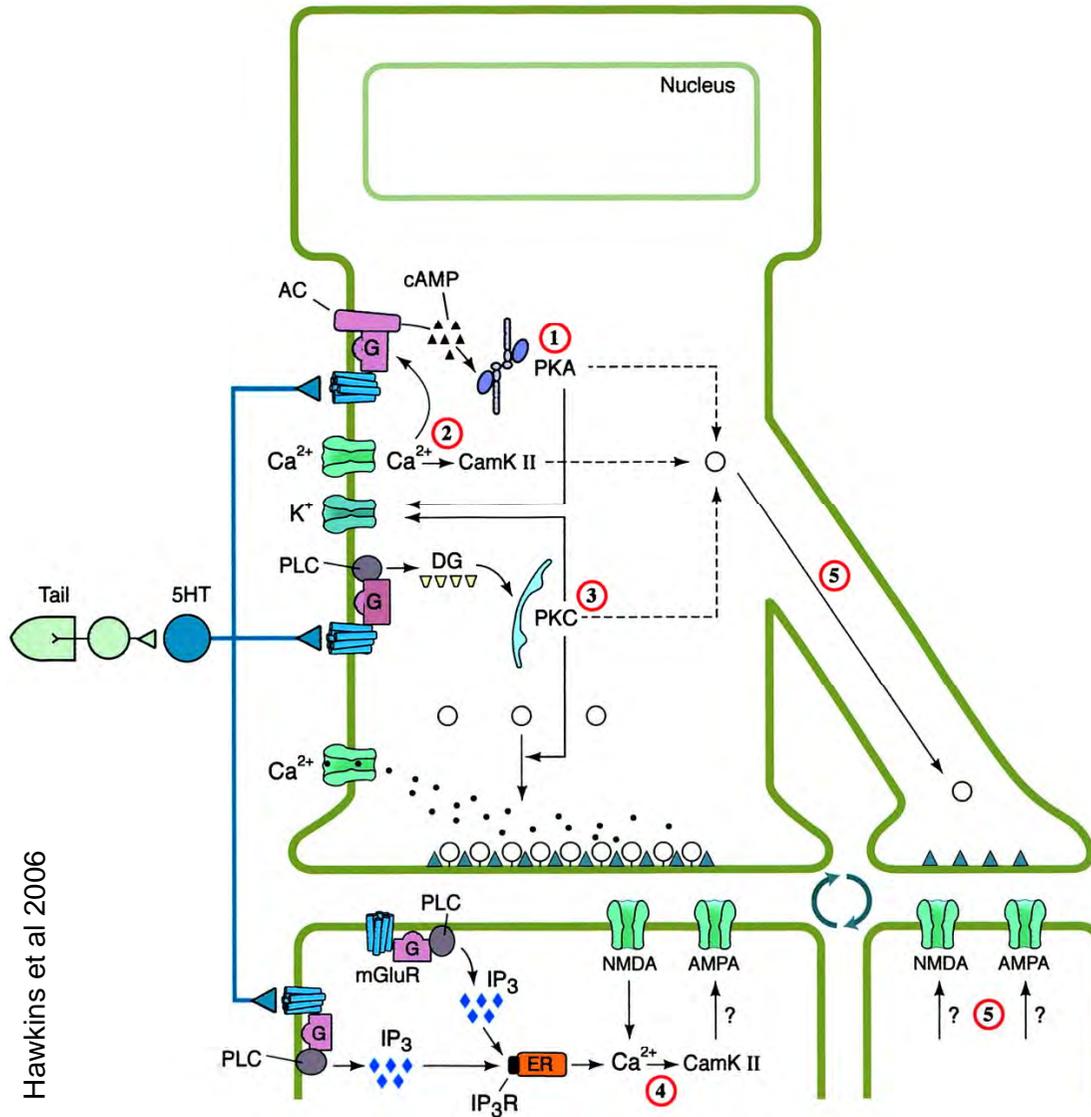
- Adenylat Cyclase (AC)
- Erhöhung cAMP Spiegel
- PKA Aktivierung
- Abnahme von $p[I_{K,S}]$, $p[I_{K,V}]$
- Abnahme von $p[I_{K,Ca}]$
- Synapsin-Phosphorylierung
- **Membranwiderstand, Erregbarkeit, Depolarisierung, Vesikelmobilisierung (Synapsin)**

• pathway 2:

- Diacylglycerol (DAG)
- PKC Aktivierung
- Zunahme von $p[I_{Ca}]$
- Zunahme von $p[I_{K,V}]$
- **Spike-broadening, Vesikelmobilisierung**

**Kurzzeit-Effekte,
posttranslationale Plastizität**

Kurzzeit und Mittelzeitgedächtnis in *Aplysia*

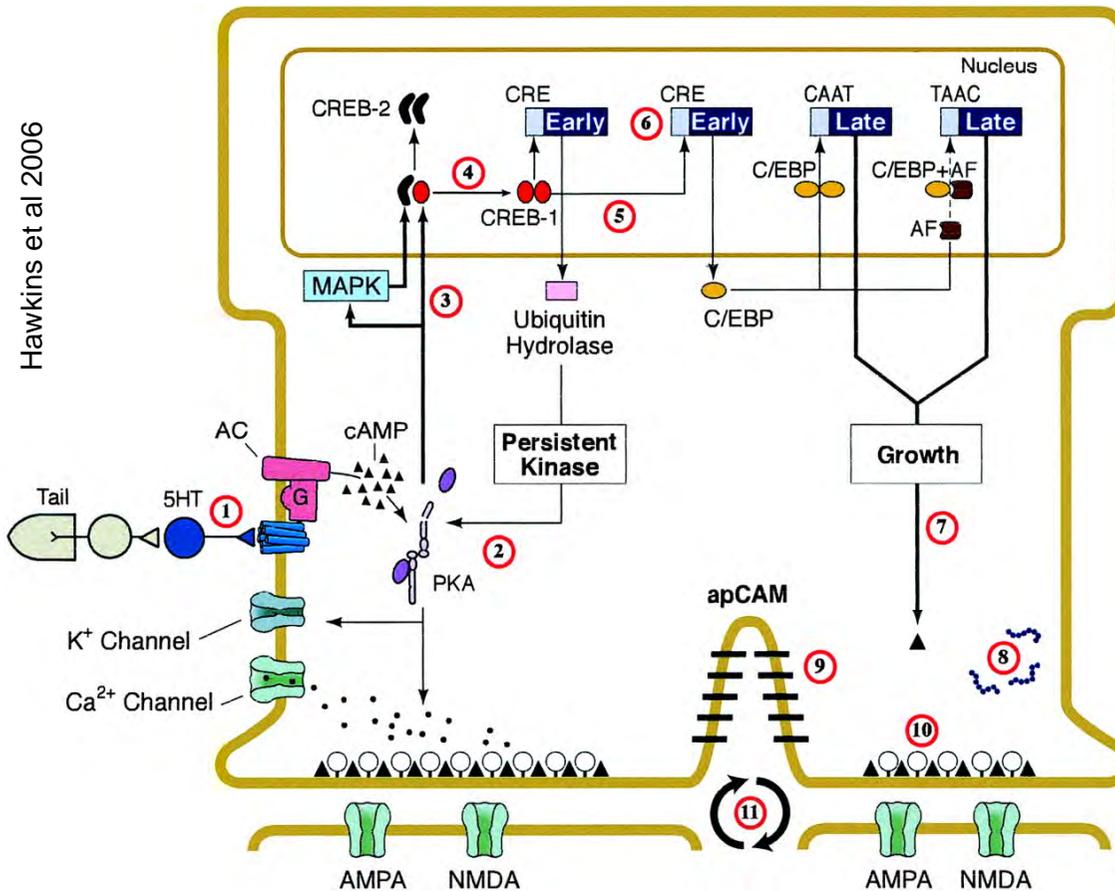


Hawkins et al 2006

Mittelzeit-Faszilitierung - multiple 2nd messenger Systeme:

- MAPK (Mitogen-activated protein kinase)
- PKA
- PKC
- postsynaptische Ereignisse:
 - IP₃ - Ca²⁺
 - CamKII

Langzeit-Gedächtnisbildung in *Aplysia*.



Langzeit-Faszilitierung (24h) – verlängerte oder wiederholte 5-HT Ausschüttung

- **persistente Aktivierung der PKA:**
- translocation der PKA in Kern
- Phosphorylierung von CREB1
- Aktivierung von CREB1
- Gen Transcription
- Proteinsynthese

- **Aktivierung der MAPK:**
- Phosphorylierung von Repressor CREB2
- Depression von CREB2

- **multiple Gene reguliert:**
 - apCAM (NCAM) reduziert
 - ap Uch (Ubiquitin hydroxylase)
 - apTBL-1 (tolloid-BMP-like protein) linked to TGF-β

Und die klassische Konditionierung?

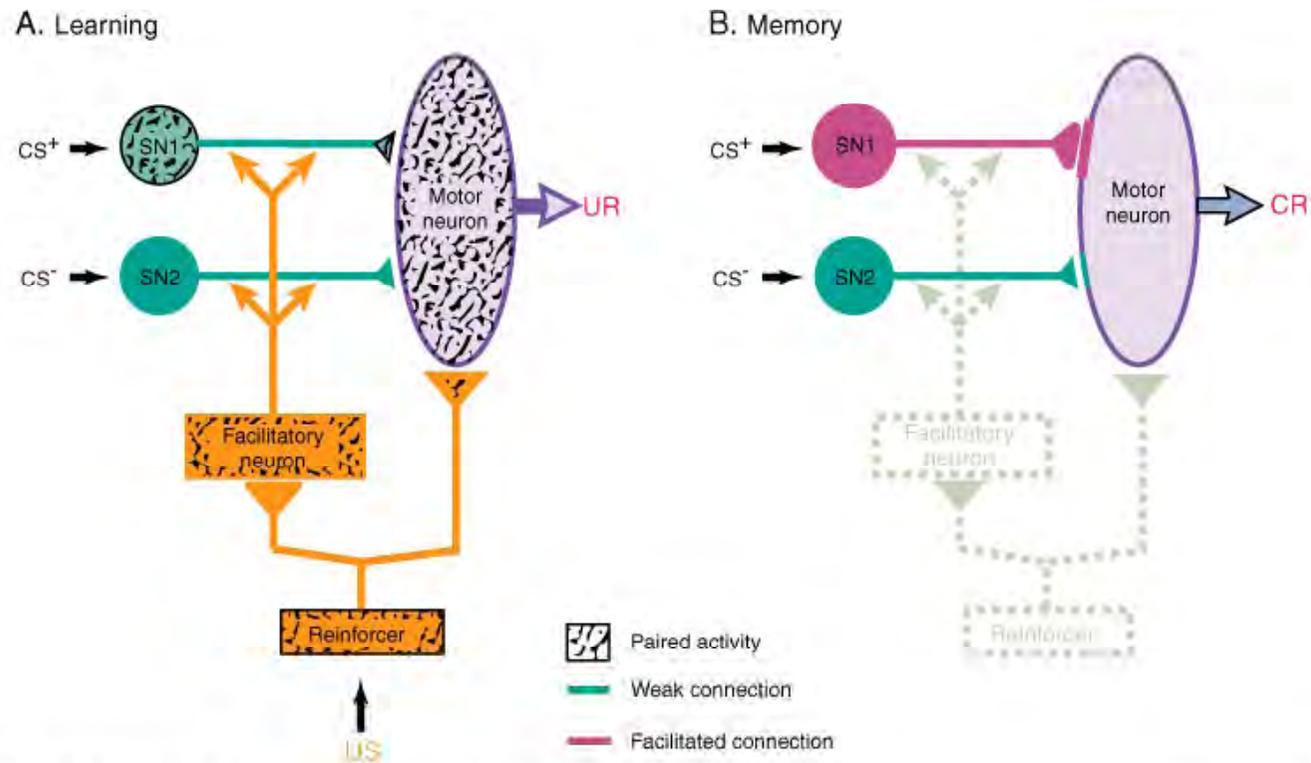
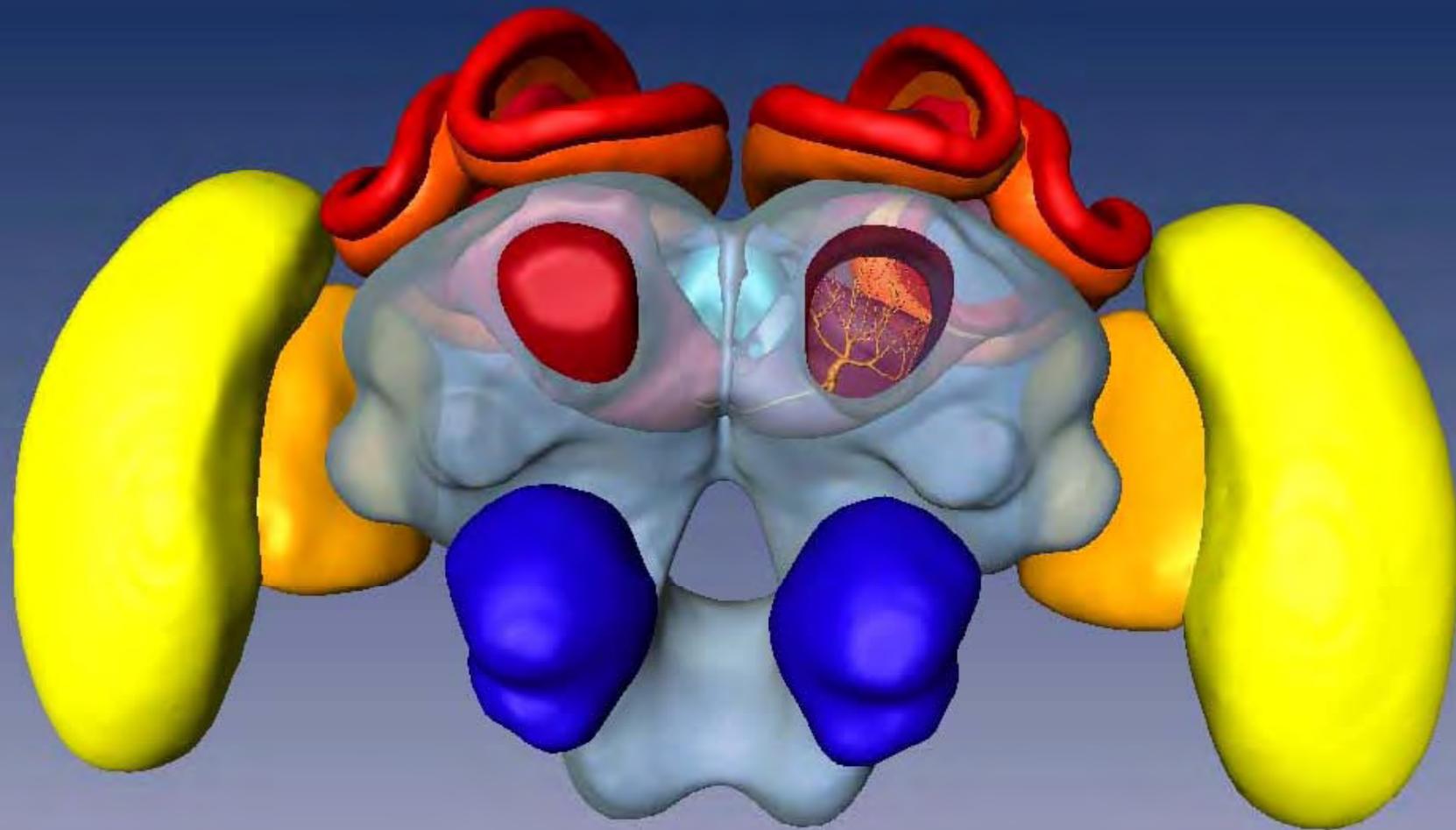


FIGURE 18.20 Model of classical conditioning of a withdrawal reflex in *Aplysia*. (A) Activity in a sensory neuron (SN1) along the CS+ (paired) pathway is coincident with activity in neurons along the reinforcement pathway (US). However, activity in the sensory neuron (SN2) along the CS- (unpaired) pathway is not coincident with activity in neurons along the US pathway. The US directly activates the motor neuron, producing the UR. The US also activates a modulatory system in the form of the facilitatory neuron, resulting in the delivery of a neuromodulatory transmitter to the two sensory neurons. The pairing of activity in SN1 with the delivery of the neuromodulator yields the associative modifications. (B) After the paired activity in (A), the synapse from SN1 to the motor neuron is selectively enhanced. Thus, it is more likely to activate the motor neuron and produce the conditioned response (CR) in the absence of US input. Modified from Lechner and Byrne (1998).



Brandt, Rybak, Menzel, 2002

An identified individual neuron represents reinforcer informations in the honeybee brain

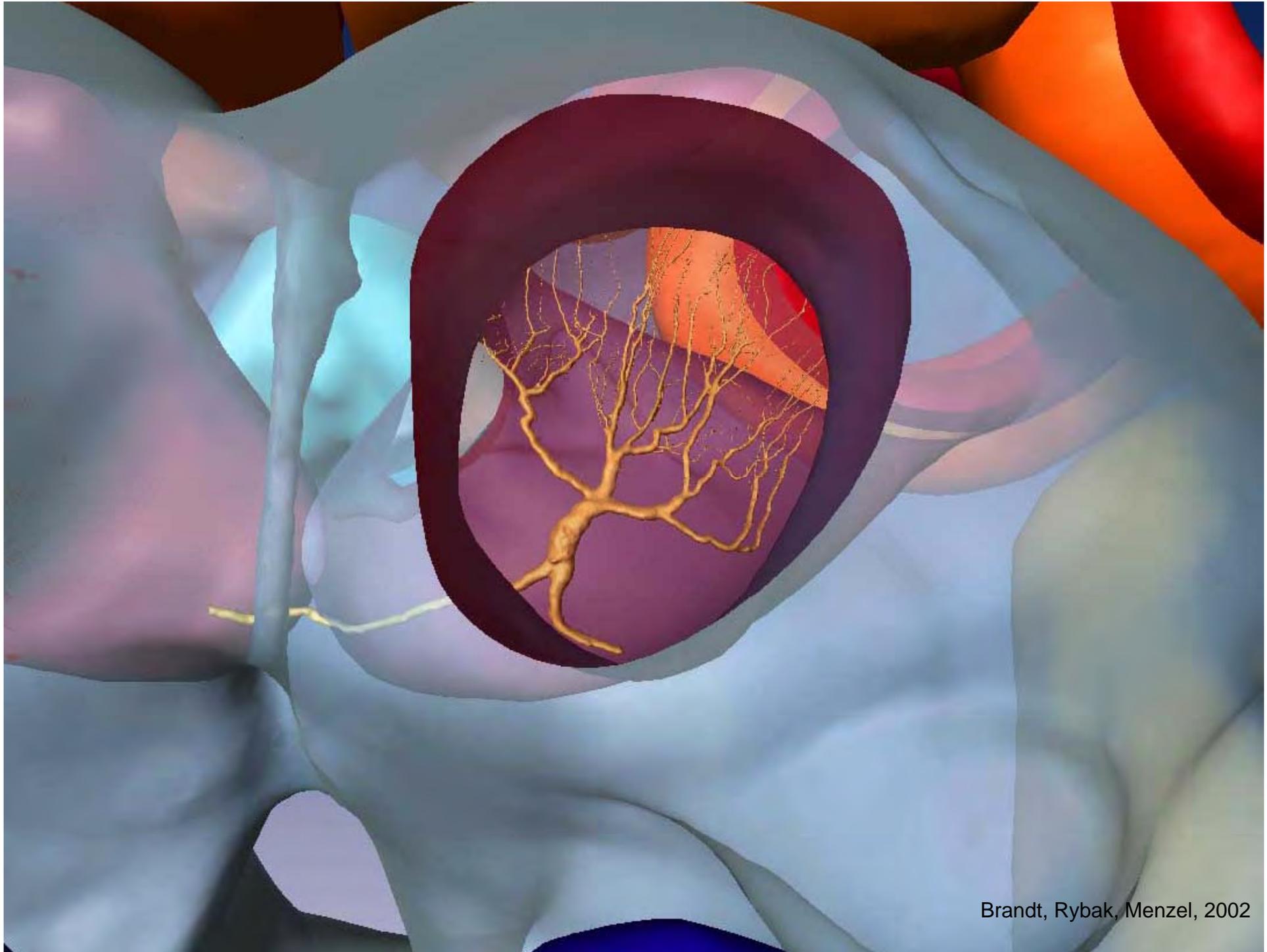


criterion 2

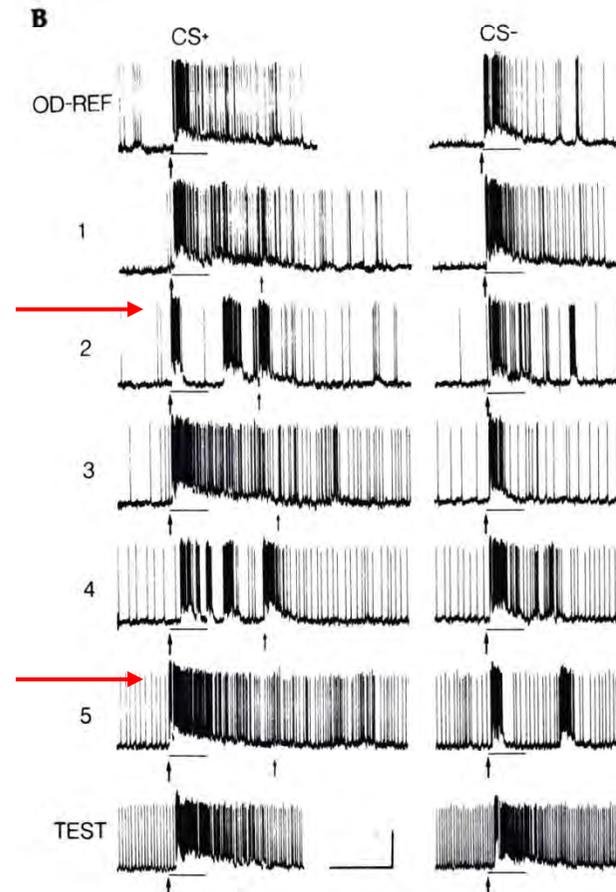
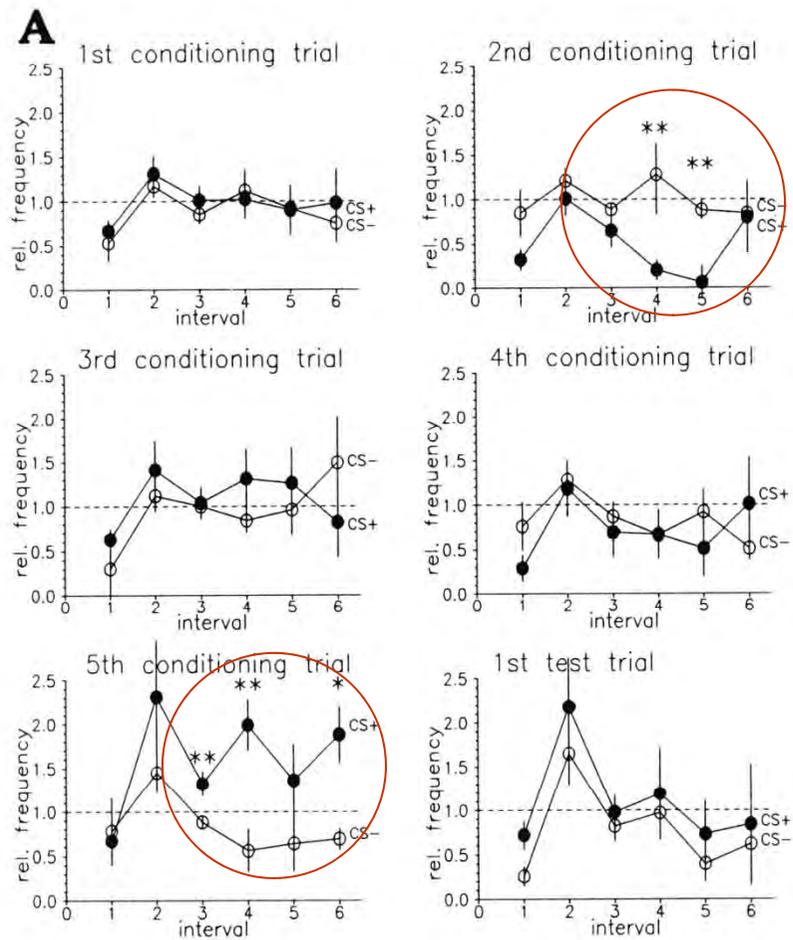
CS and US representing neurons converge within the brain (overlapping innervations).

VUMmx1 anatomy:

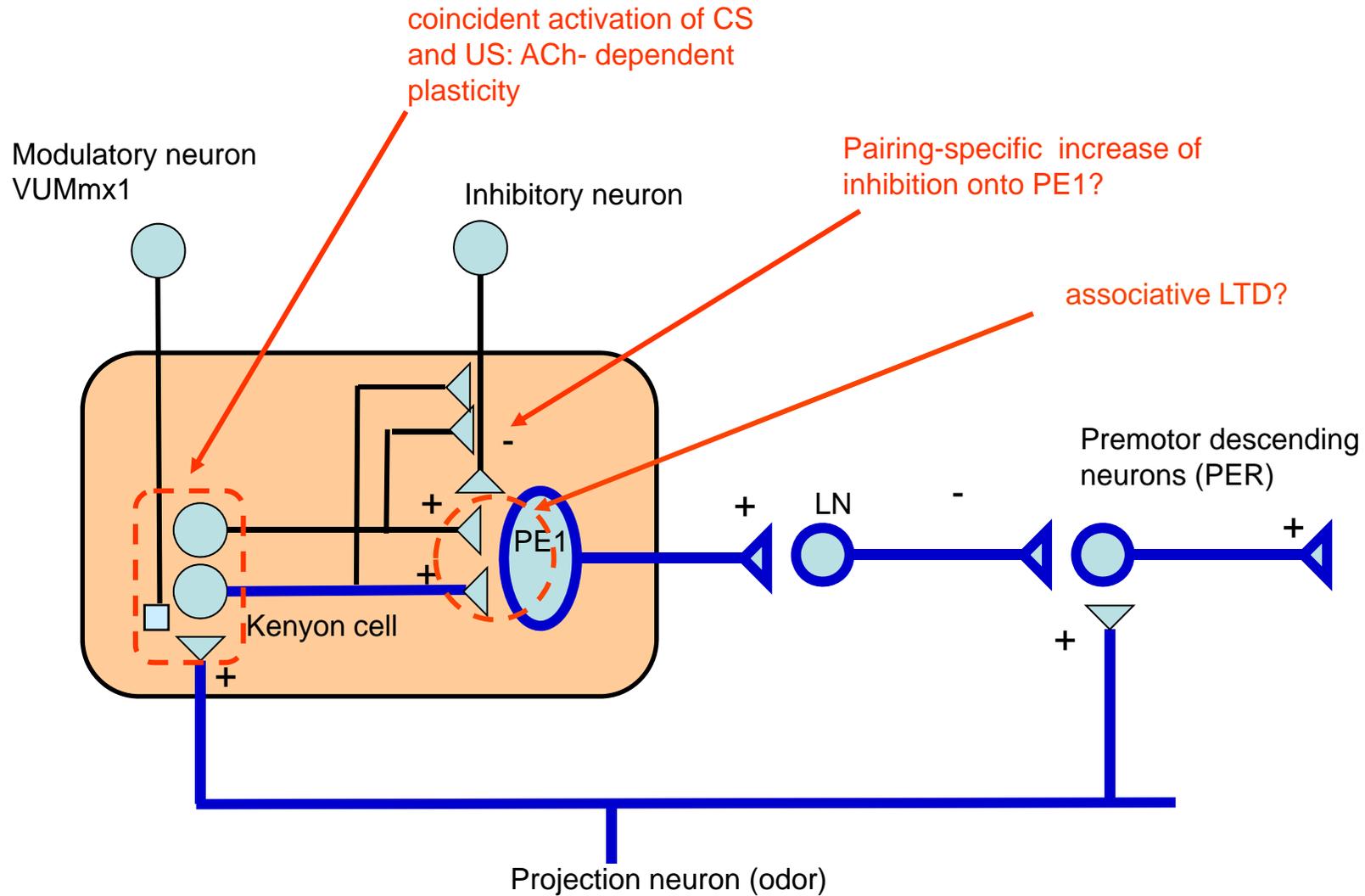
dendritic branches w/in SOG;
bilateral symmetrical arborizations w/in
deuto- and protocerebrum
convergence w/ olfactory pathway at
antennal lobe
lateral en protocerebral lobe
mushroom body calyces



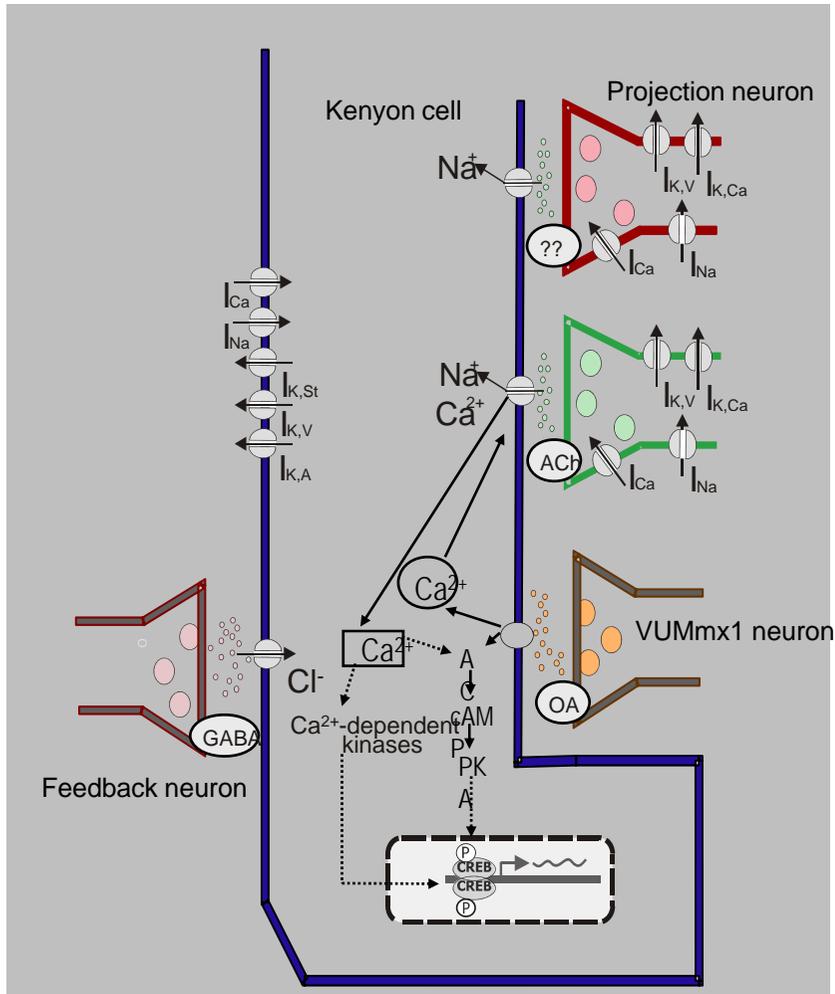
Differenzielle Konditionierung



Plastizität im Pilzkörper: verschiedene Transmittersysteme



Ein zelluläres Alphabet des Lernens?



- Physiologie des Nikotinrezeptors
- Zelluläre Koinzidenzdetektion
- Modulation von Ionenströmen
- Wechselwirkung zwischen erregenden und hemmenden Transmitterrezeptoren

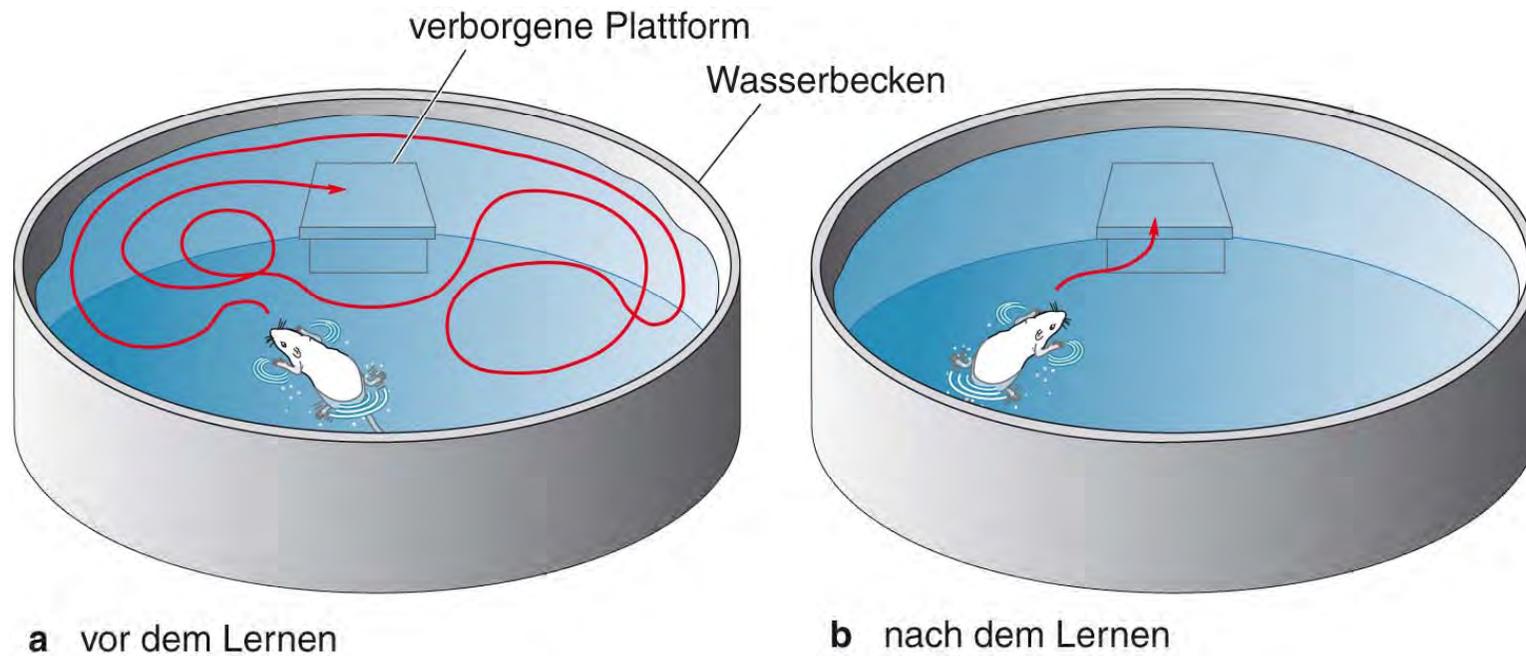
Der Fall H.M.



Henry Gustav Molaison

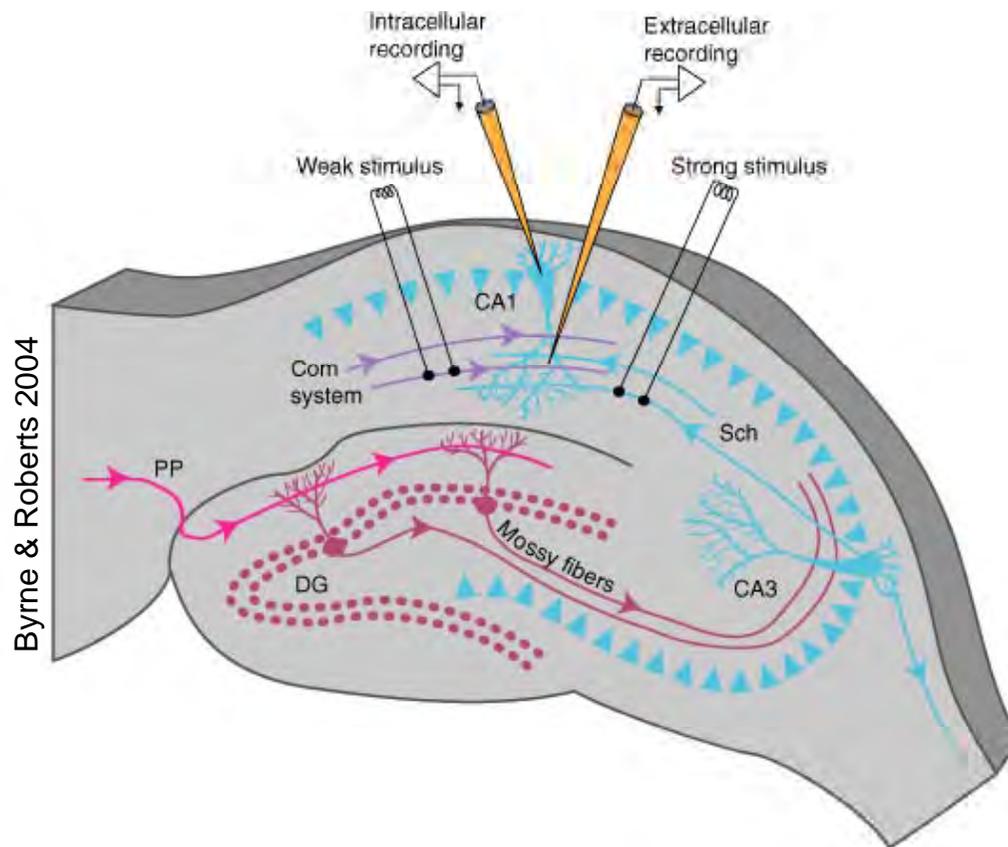
- 27 Jahre alter H.M. leidet unter schweren epileptischen Anfällen.
- 1953 klinische Aufnahme zur Operation.
- Dr. William Scoville führt eine bilaterale Ektomie des Temporallobus inkl. des Hippocampus durch.
- Seit dieser OP leidet H.M. unter schwerwiegenden Amnesien: er kann sich nichts Neues mehr merken. Sein Langzeitgedächtnis ist aber intakt.
- H.M. stirbt 2008 im Alter von 82 Jahren

Das Morris Water-Maze



Aus: Bear et al., *Neurowissenschaften*, 3. Aufl.
© Spektrum Akademischer Verlag GmbH 2009

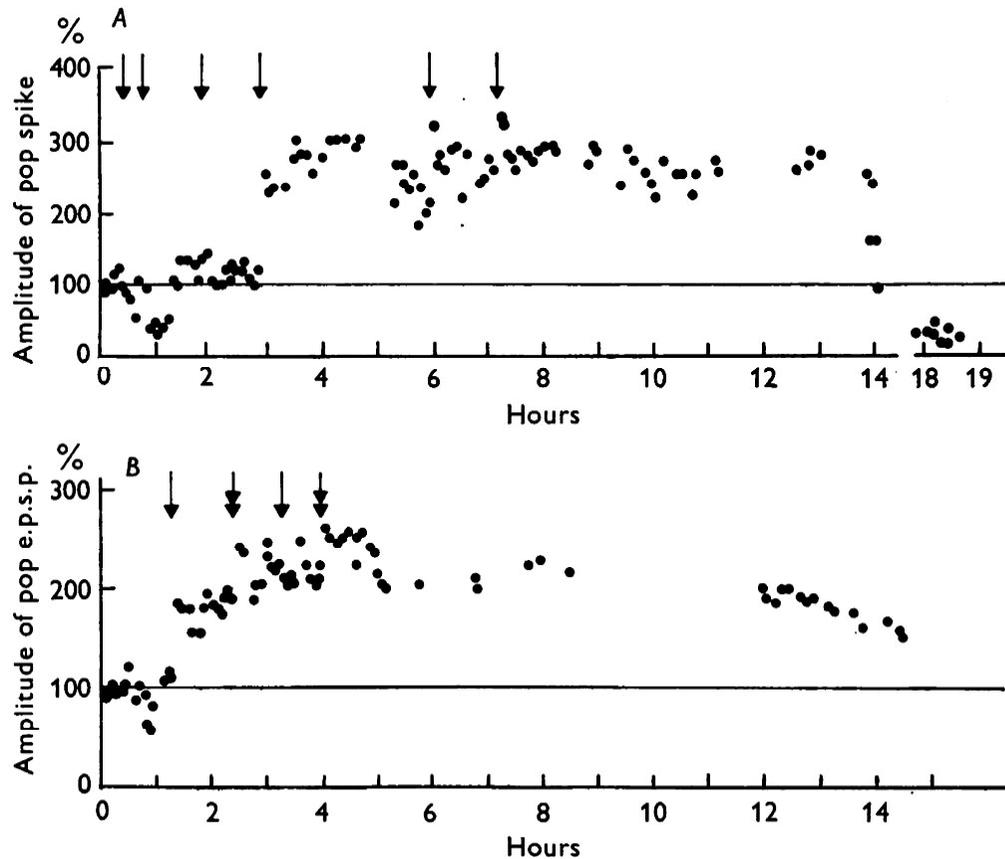
Hippocampus



- Eingangsneurone: Schaffer-Kollaterale
- Ausgangsneurone: Pyramidenzellen

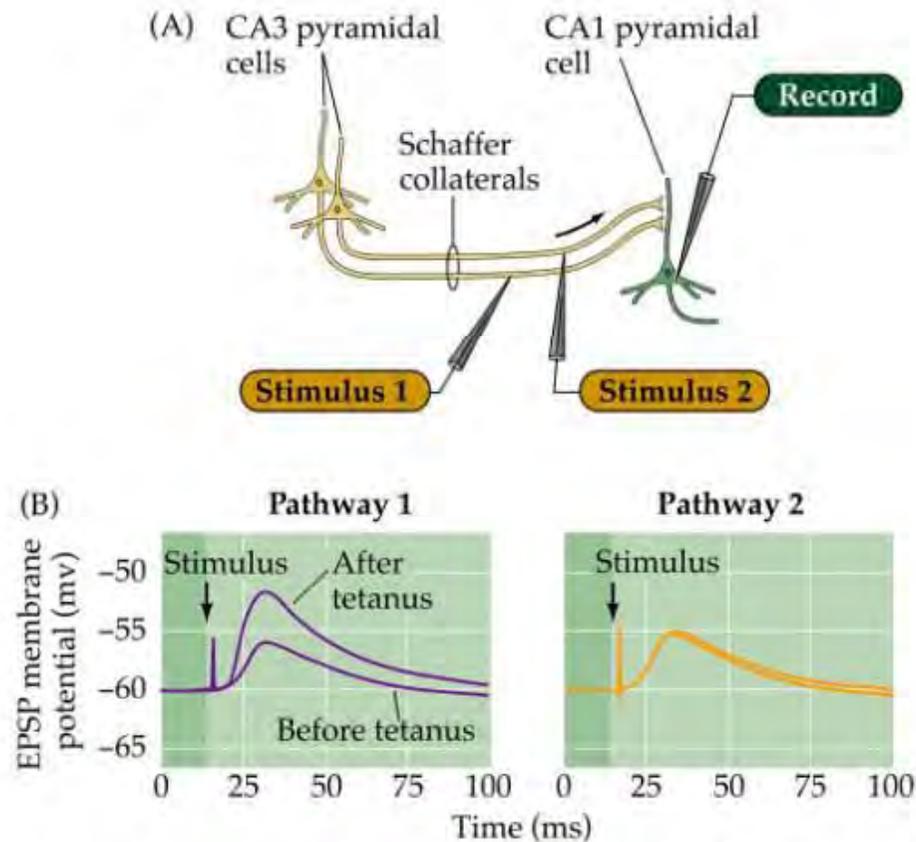
Langzeitpotenzierung im Hippocampus

Bliss & Lomo 1973, J. Physiol.



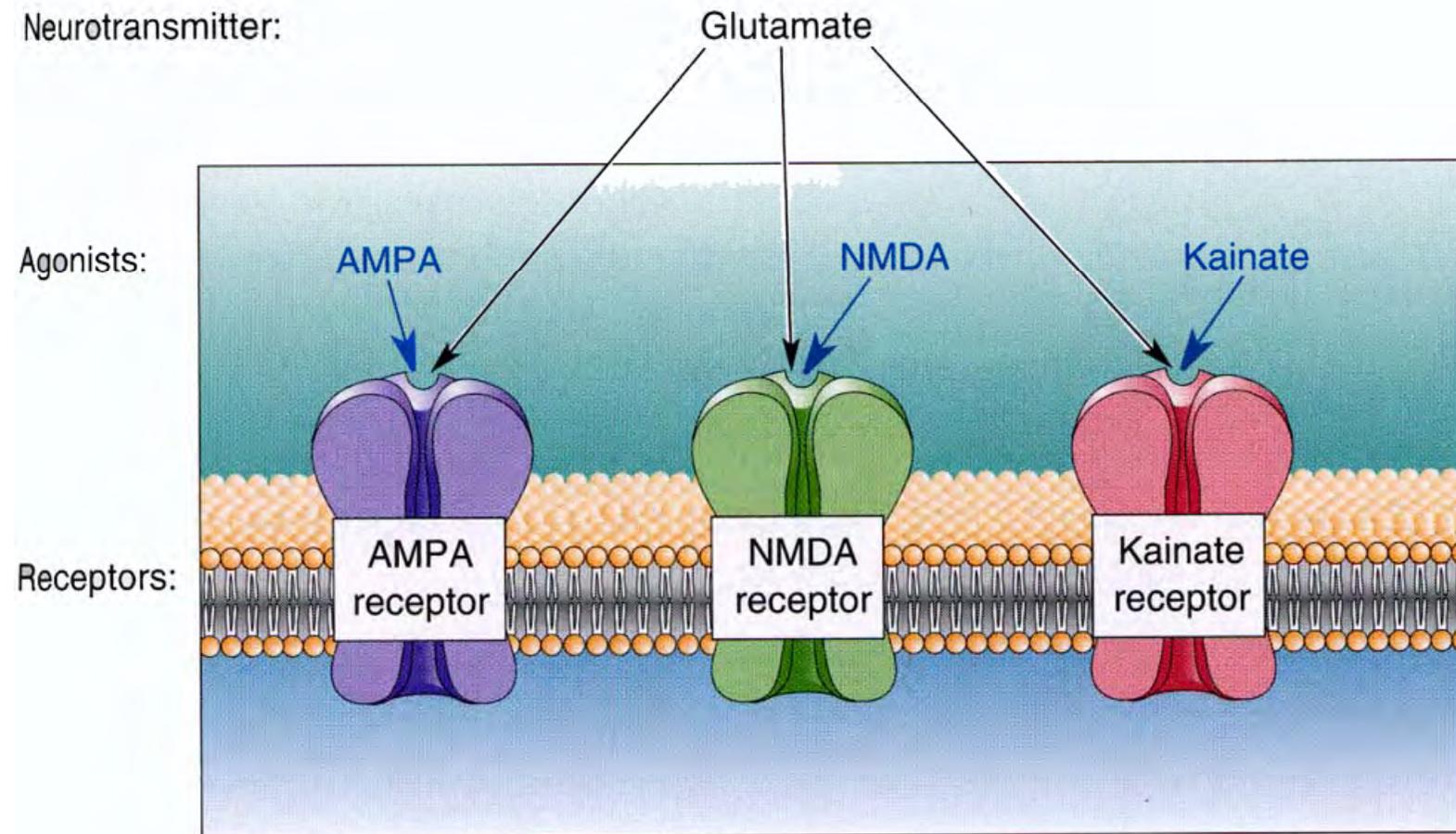
- Stimulation der Schaffer-Kollateralen:
- Ableitung von EPSPS von CA1 Pyramidenzellen des Hippocampus
- Langanhaltende Verstärkung der synaptischen Stärke

Induktion von hippocampaler LTP

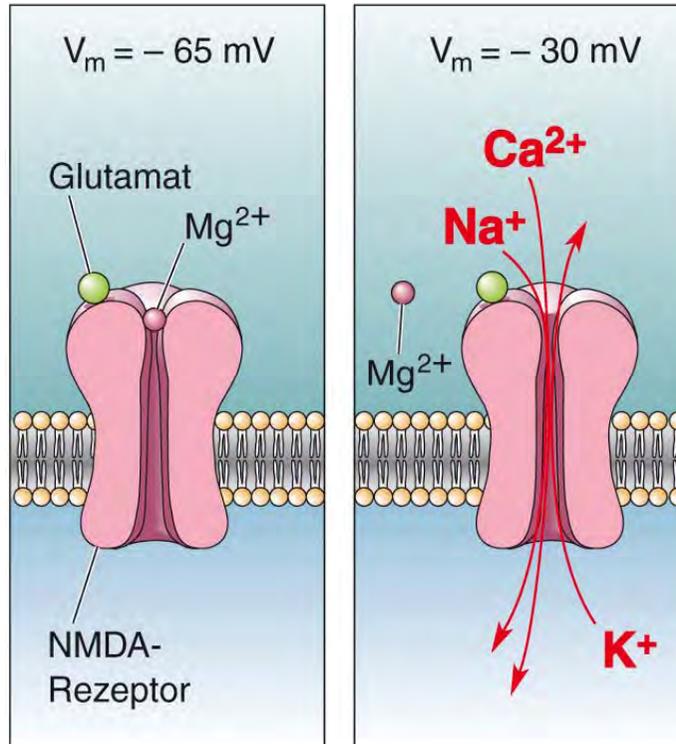


- CA1 Pyramidenzelle: intrazelluläre Ableitung
- Kollaterale 1: tetanische Reizung - LTP
- Kollaterale 2: keine Reizung – kein LTP
- = **homosynaptisches LTP**

Es gibt zwei verschiedene Typen von Glutamatrezeptoren



Der NMDA Rezeptor hat besondere Eigenschaften

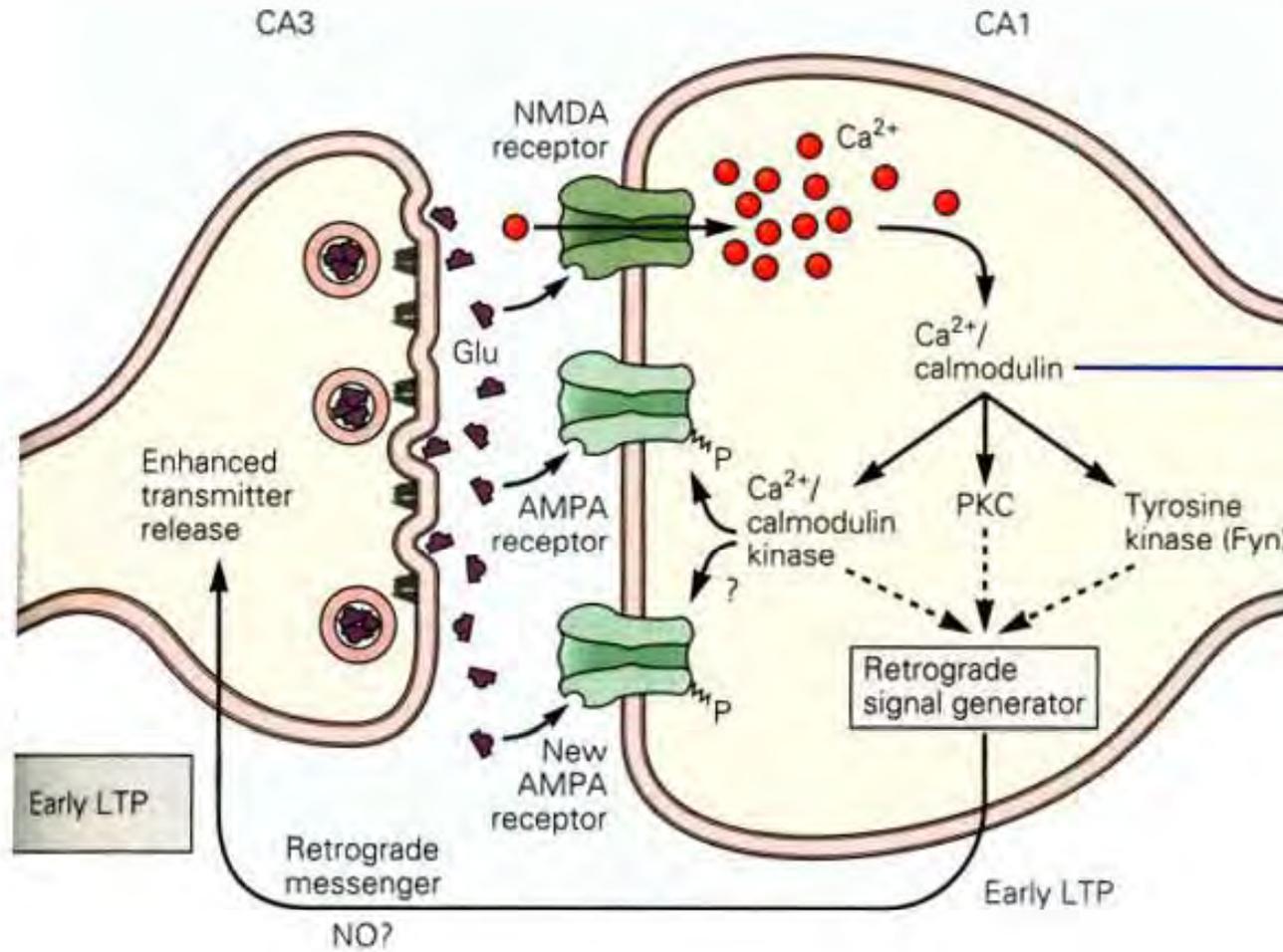


a Glutamat

b Glutamat und Depolarisation

- Glutamat allein aktiviert den Rezeptor nicht
- Depolarisation zusätzlich nötig
- Mg^{2+} -Block in Kanalpore
- Leitfähig für Na^+ , K^+ , Ca^{2+}
- Ca^{2+} = second messenger

Langzeitpotenzierung (LTP)



Zelluläre Mechanismen des Lernens

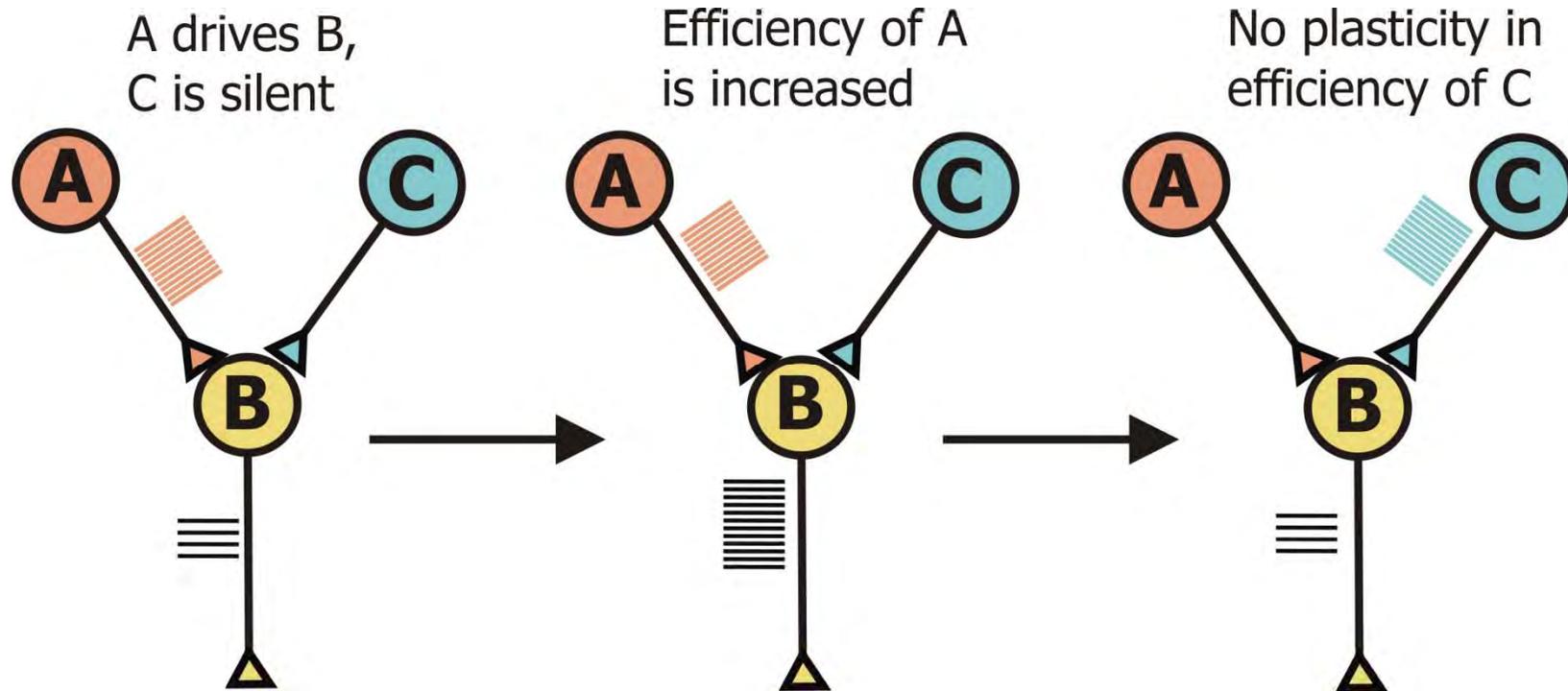


Donald O. Hebb
1904-1985

Hebb'sche Regel:

"Wenn ein Axon von Zelle A eine Zelle B erregt und wiederholt oder anhaltend überschwellig depolarisiert, dann können Wachstumsprozesse oder Änderungen des Zellstoffwechsels in einer der beiden oder beiden Zellen dazu führen, daß Zelle A die Zelle B effektiver erregt." (1949)

Hebb'sche Synapse



„Altehrwürdige Lernregeln“	“Neurodidaktik”
<ul style="list-style-type: none"> • Aufmerksamkeit, Neugier anregen 	<ul style="list-style-type: none"> • Die modulatorischen Systeme werden angeschaltet
<ul style="list-style-type: none"> • An Bekanntes anknüpfen 	<ul style="list-style-type: none"> • Assoziationsketten herstellen
<ul style="list-style-type: none"> • Viele Sinneserfahrungen einbeziehen 	<ul style="list-style-type: none"> • Die Zahl der Assoziationen werden vergrößert
<ul style="list-style-type: none"> • Möglichst viel selbst tun (begreifen) 	<ul style="list-style-type: none"> • Instrumentelles Lernen fördert Lernen
<ul style="list-style-type: none"> • Bildhafte Vorstellungen stärken: veranschaulichen 	<ul style="list-style-type: none"> • Die Unerschöpflichkeit des bildhaften Gedächtnisses nutzen
<ul style="list-style-type: none"> • Die Wiederholung ist die Mutter der Weisheit 	<ul style="list-style-type: none"> • Assoziationen werden durch Wiederholung gestärkt
<ul style="list-style-type: none"> • Nicht zu viel auf einmal (verteilt üben) 	<ul style="list-style-type: none"> • Die Konsolidierung vom Kurz- zum Langzeit-Gedächtnis wird gefördert
<ul style="list-style-type: none"> • Das Gehirn nach dem Lernen schonen 	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Interferenz mit der Konsolidierung wird verhindert
<ul style="list-style-type: none"> • Die Lernumgebung der beim Abrufen ähnlich gestalten 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontextstimuli fördern den Gedächtnisabruf

Seminar Neurobiology of Learning and Memory

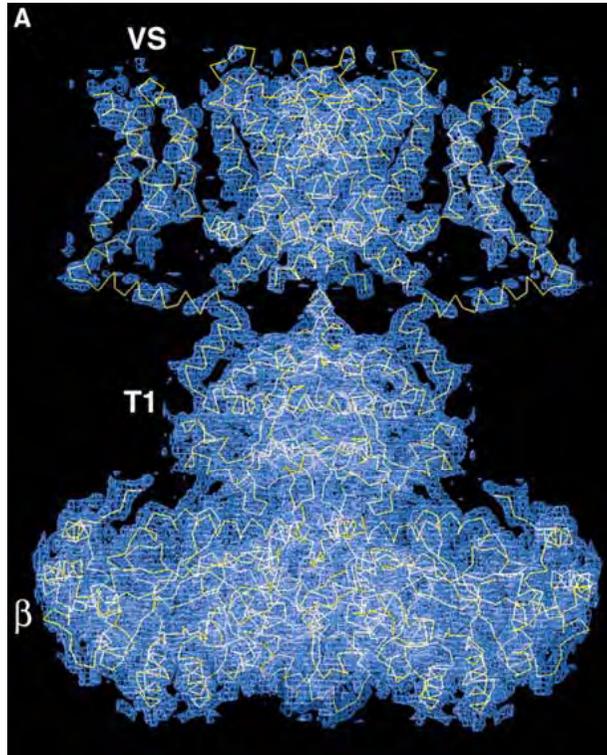
Summer Term 2011

- **1st meeting:**
May 30, 2011, 5:00 p.m.
- **Location:** Biozentrum – N100/015
- Monday, 5:00 p.m.
- Talks, Discussion, Papers, adhoc Presentations

- Book: Jerry Rudy – Neurobiology of Learning and Memory
- BSc Biowiss, BSc BioInfo,
- MSc CB&P 15, MS INS, Dipl. Biol.

check @ www.institut-fuer-bienenkunde.de





Literatur

- Rudy – The Neurobiology of Learning and Memory. Sinauer 2008
- Kandel, Squire – Gedächtnis. Die Natur des Erinnerens. Spektrum 2009
- Domjan – The Principles of Learning and Memory. Wadsworth 2006

Fragen

- Welche Faktoren sind nötig, um einen NMDA-Rezeptor zu aktivieren? Für welche Ionen ist er permeabel?
- Welche Auswirkungen hat eine Sensitisierung an der Synapse?
- Wie läßt sich LTP induzieren?

