

ZPG Vorlesung: Einführung in die moderne Neurobiologie

Geschichtliches zur Neurobiologie: Spiritus animalis, Elektrizität, Jahrhundertwende: Retikularisten (Golgi), Neuronisten (Cajal), Synapse 1920 (Sherrington).

Zellbiologie des Neurons: (Dendriten, Soma, Axonhügel, Axon, Synapse); Formen von Nervenzellen (unipolar, bipolar, pseudounipolar; multipolar). Rekonstruktion neuronaler Schaltpläne, Transmissionselektronenmikroskopie (TEM), Konfokale Laser Scanning Mikroskopie (LSM), fluoreszierende Proteine,

Rekombination: Homologie Rekombination, Illegitime Rekombination, Rekombinationssysteme, Flp / FRT, Cre / LoxP, Brainbow

Gliazellen: kein Axon, kein Aktionspotential, Zellteilungsfähigkeit bleibt erhalten, Astrozyten, Oligodendrozyten (ZNS), Schwannsche Zellen (PNS), graue Substanz, weiße Substanz, Funktionen der Glia: Ernährung, "stützen", elektrische Isolation, Mikroglia -> Müllabfuhr, Entwicklung -> trophische Faktoren für Neurone, axonale Wegfindung, Etablierung der Blut-Hirn Schranke, Myelin Bildung, Multiple Sklerose

Signaltransduktion: EGF-Rezeptor Signalweg

Neurogenese Vertebraten: Neurulation, Induktive Einflüsse des Mesoderms. Mangold & Spemann; animal cap assay; Primäres Schicksal ist neuronal, BMP4 Faktoren; Polarität im Neuralrohr -> induziert vom Notochord,

Signaltransduktion: BMP4-Rezeptor Signalweg

Signaltransduktion: wnt Signalweg

Aufbau Gehirn der Vertebraten: Schichtenaufbau des Neuralrohrs (3), des Neocortex (6). Aufbau des Gehirns der Vertebraten (Tel- Di- Mes- Met- Myelencephalon), somatotope Projektion, Neuralleistenzellen, Transplantation, Zellmarkierung. Wanderung von Neuralleistenzellen.

Signaltransduktion: Hedgehog Signalweg

Neurogenese von Drosophila: Bauchmark der Insekten, Neurogene Region, Neuroblasten Segregation. Genetik als Methode. Proneurale Gene -> neuronale Kompetenz: *achaete-scute* Komplex bHLH-Transkriptionsfaktoren. Neurogene Gene vermitteln laterale Inhibition: Notch = Rezeptor, Delta = Ligand. Konservierte Mechanismen.

Signaltransduktion: Notch Signalweg

Genetik: Mendel, Mutagenesen, Maternal Effekt Mutanten, Lückengene, Paarregelgene, Segmentpolaritätsgene, Homeotische Gene.

Molekulargenetik: Restriktionsenzyme, Rekombinasen, Cas9, Herstellung transgener Organismen, homologe Rekombination, ES und iPS Zellen, Gene drive.

Zellbiologie: Wiederholung Zytoskelett und Motoren

Axonale Wegfindung, Chemoaffinitäts-Theorie von R. Sperry, Wachstumskegel, Filopodien, Lamellipodien, Bewegung durch Umbau von F-Aktin, 3-teiliger Prozess -> Selektion des Weges, Selektion des Ziels, Selektion der richtigen Adresse. Attraktiv und repulsiv wirkende Signalstoffe, Chemotaxis, Haptotaxis, Extrazelluläre Matrix, diffusible Signale, Pionierneurone, Fehlerkorrektur durch induzierten Zelltod, Funktion von NGF, Netrine und die Wegfindung kommissuraler Axone, Funktion ist konserviert im Tierreich, die Spezifität vermittelt der Rezeptor. Retinotopie Projektion. Streifenassay.

Adhäsionsproteine: Antikörper, Struktur und Herstellung monoklonaler Antikörper. Nanobodies. Homophile und heterophile Interaktionen, Cadherin Ca²⁺ abhängige Interaktion. Cis und Trans! DSCAM

Membraneigenschaften passive Eigenschaften, Membran wirkt als Kondensator, -> Potentialdifferenz. Kanäle: leiten Ionen, selektiv, Transmembranproteine, regulierbare Öffnung (Liganden, Spannung, Phosphorylierung, mechanisch), Selektivitätsfilter, Gleichrichterfunktion, Kanaltypen und Konformationsformen (offen, geschlossen, inaktiviert=refraktär), passive Ionenleitung, aktiver Ionentransport (Na⁺/K⁺ Pumpe), patch clamp Methode, Expression in Xenopus-Oozyten.

Membranpotential: Ca. -60 mV. Innen hohe $[K^+]_i$, außen hohe $[Na^+]_a$. Zu berechnen mit der Nernst Gleichung $E_K = RT / zF \ln [K^+]_a / [K^+]_i$, Goldman Gleichung schließt alle Ionen und ihre Permeabilitätskoeffizienten ein, Kapazitive Ströme, Zeitkonstante, Längenkonstante, Depolarisation, Hyperpolarisation. Räumliche und zeitliche Summation.

Signal-Weiterleitung Voltage clamp Methode, Hodgkin & Huxley Modell des Aktionspotentials, Alles oder nichts. Spannungsgesteuerte Na^+ und K^+ Kanäle, absolute, relative Refraktärzeit, Saltatorische Erregungsleitung. Modulation von Kanalöffnungswahrscheinlichkeit. EPSP, IPSP. Elektrische Synapsen: Gap junctions, Connexine, (-> Herz, ZNS Neurone die Fluchtreaktionen steuern). Schnelle Signalleitung, nicht moduliert, nicht hemmend. Gap junctions -> bis 1 kDa permeabel (cAMP). Chemische Synapsen, Vesikel, Neurotransmitter, Freisetzung Ca^{2+} getriggert, aktive Zonen, synaptischer Spalt, ACh-esterase, neuromuskulären Endplatte, Umkehrpotential, ionotrope und metabotrope Rezeptoren.

Modulation des Rezeptorpotentials Metabotrope Rezeptoren, trimere G-Proteine, GTP-bindung an alpha Untereinheit aktiviert, verschiedene Untereinheiten: $G\alpha_o$, $G\alpha_i$, und $G\alpha_s$, (Cholera Toxin -I $G\alpha_s$; Pertussis Toxin -I $G\alpha_i$). Second messenger Systeme: Adenylatcyclase -> cAMP -> Proteinkinase A -> phosphoryliert. Starke Aktivierung für zur Phosphorylierung von CREB (Transkriptionsfaktor, langanhaltende synaptische Veränderung-> Lernen). PL-C -> DAG und IP_3 IP_3 -> $[Ca^{2+}]$ Anstieg. DAG -> Proteinkinase-C. Transzelluläre Signaltransduktion -> NO-Synthetase, NO kann durch die Membran diffundieren (retrograd!).

Opto- und Thermogenetik