

The role of Kv1.1 suppression in NE-gated STDP 2
Förderprogramm der Schram-Stiftung 2014

Oliver M. Schlüter, M.D. Ph.D.
European Neuroscience Institute
Göttingen University Medical School and Max-Planck Society
Grisebachstraße 5
37077 Göttingen
Germany

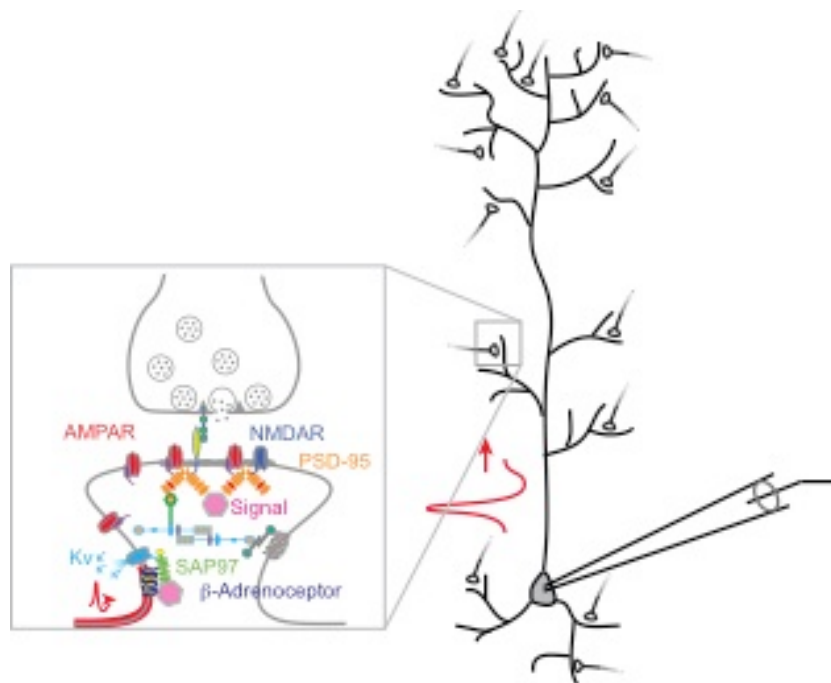
p: +49-551-3910374
f: +49-551-3912346

Drei Signale für neuronales Lernen

Synaptische Langzeitpotenzierung ist das allgemein akzeptierte neuronale Substrat für Lernen. In experimentellen Systemen reicht unter bestimmten Bedingungen die wiederholte und gleichzeitige Aktivierung der Neurone beidseits der Synapse aus, um diese synaptische Verstärkung zu induzieren. Dieser zelluläre Mechanismus der Koinzidenz gilt daher als Grundlage für assoziatives Lernen. Aus unserer täglichen Erfahrung wissen wir jedoch, dass ein dritter Faktor, kurz der innere Zustand wichtig ist, ob wir Lernen oder nicht. In diesem Projekt untersuchen wir die molekularen und zellulären Grundlagen für eine synaptische Verstärkung im Hippokampus der Maus, die den modulatorischen Neurotransmitter Noradrenalin benötigt, um Langzeitpotenzierung zu bahnen, die dann über die beidseitige Aktivierung zweier Neurone induziert werden kann.

„Spike timing“ abhängige Plastizität ist ein Modellsystem für neuronales Lernen. Bei dieser synaptischen Plastizität wird ein rückläufiges Aktionspotential in dem Dendritenbaum mit synaptischer Transmission gepaart. Die Lernregel in den meisten Pyramidenneuronen ist, dass die beiden Aktionen in einem Zeitfenster von ~10

ms stattfinden müssen und das zuerst die präsynaptische Stimulation erfolgen muss. Dieses Modellsystem wird von vielen Wissenschaftlern favorisiert, da es in dieser Art und Weise auch *in vivo* geschehen kann und einen weiteren wichtigen Aspekt für Lernen enthält, die Kontingenz, d.h. das ein Signal das andere Signal bewirken muss



The role of Kv1.1 suppression in NE-gated STDP 2
Förderprogramm der Schram-Stiftung 2014

und nicht nur die pure Koinzidenz entscheidend ist. In Hippokampus CA1 Pyramidenneuronen haben wir gefunden, dass die Paarung von einem rückläufigen Aktionspotential und der präsynaptischen Stimulation nur dann eine Langzeitpotenzierung induziert, wenn wir die Hirnschnitte vorher Noradrenalin ausgesetzt haben. Noradrenalin ist ein modulatorischer Neurotransmitter, der bei Stress, Erregung oder Wachsamkeit freigesetzt wird. Dieses sind interne Zustände des Organismus, die Lernen von hervorstechenden Inhalten begünstigen. Die zentrale Frage dieses Projektes ist, wie der molekulare Mechanismus dieser Bahnung der „spike timing“ abhängigen Plastizität ist. Wir haben einen Kaliumkanal identifiziert, der durch Noradrenalin inaktiviert wird. Sowohl ein Noradrenalin-Rezeptor als auch dieser Kaliumkanal binden an SAP97, ein Signalgerüstprotein. Unsere Arbeitshypothese ist, dass SAP97 die Signalkaskade koordiniert, die nach Noradrenalinausschüttung zur Inaktivierung des Kaliumkanales führt. Die Inaktivierung ermöglicht dann die bessere Fortleitung des rückläufigen Aktionspotentials in Dendriten, um Langzeitpotenzierung zu induzieren. Wir verwenden eine Kombination von molekularen Werkzeugen, um die Interaktion der beteiligten Proteine genetisch zu verändern und studieren dann die Auswirkungen elektrophysiologisch auf die rückläufige Aktionspotentialgenerierung und die Langzeitplastizität. Als wichtigen Ausgangspunkt haben wir gefunden, dass diese Art der Langzeitplastizität nach Deletion von SAP97 nicht mehr vorhanden ist. Wir benutzen zusätzlich optogenetische Methoden, um auch die dendritische Erregbarkeit in Dendritenabschnitten zu untersuchen, die den Hauptteil der Synapsen tragen, aber nicht durch herkömmliche elektrophysiologische Methoden untersucht werden können. Wir erhoffen uns von den Ergebnissen, die molekularen Details der Bahnung und damit der Wechselbeziehung der drei „Lernsignale“ zu verstehen und generelle Einsichten zu erhalten, wie Signalgerüstproteine Signalkaskaden koordinieren.