

NOTE!

This presentation contains both unpublished and copyrighted material.

FOR PERSONAL USE ONLY!

No part may be reproduced, copied or used for any purpose without the written permission of authors or copyright owners.

contact@bccn.uni-freiburg.de

bccn



Teil I (Fischbach):

Drosophila als Modellsystem der Entwicklungsgenetik

Termine

31.10.2007	Reichweite der Entwicklungsgenetik
7.11.2007	Die Festlegung der Körperachsen
14.11.2007	Neurogenese
21.11.2007	Axonale Wegfindung; Augenentwicklung
28.11.2007	Verhaltensgenetik



Genom



Gehirn



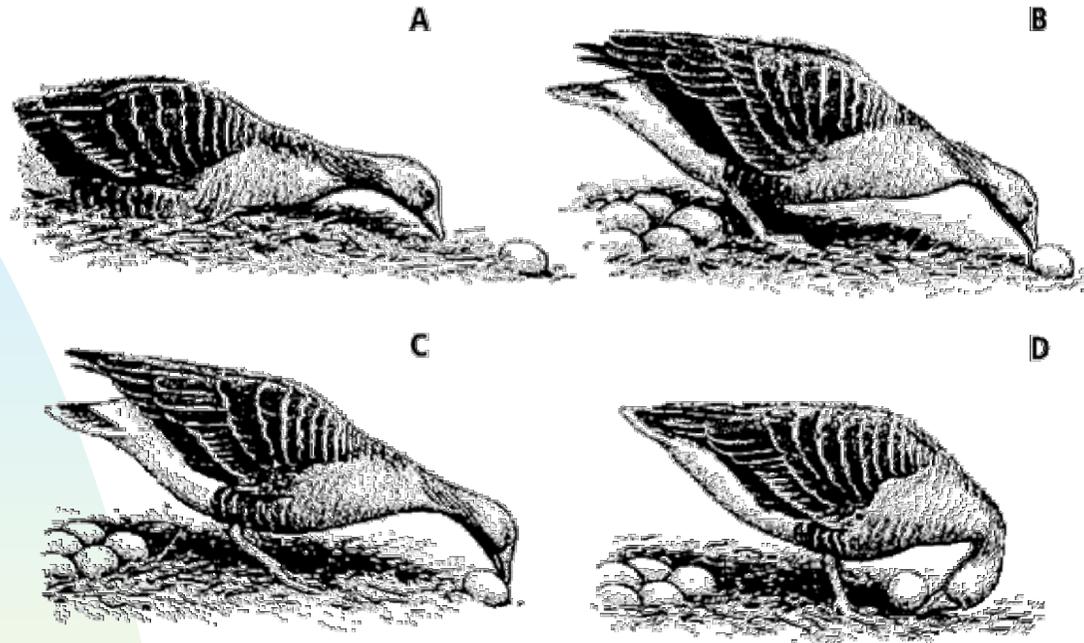
Verhalten

Fragen der Neurogenetik

- **Wie beeinflussen Gene die Gehirnentwicklung?**
- **Wie beeinflussen Gene die Funktion einzelner Nervenzellen?
... die Funktion des Gehirns?**
- **Wie beeinflussen Gene das Verhalten?**



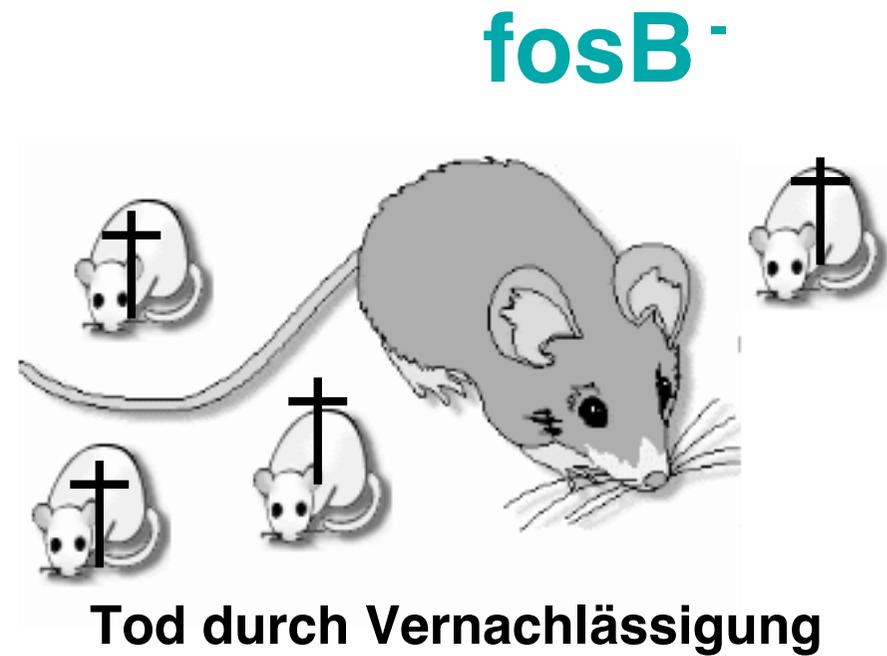
Das Ei-Einrollverhalten der Graugans ist angeboren



Manche Verhaltensweisen sind ebenso zuverlässiges Ergebnis des Entwicklungsprozesses wie körperliche Merkmale

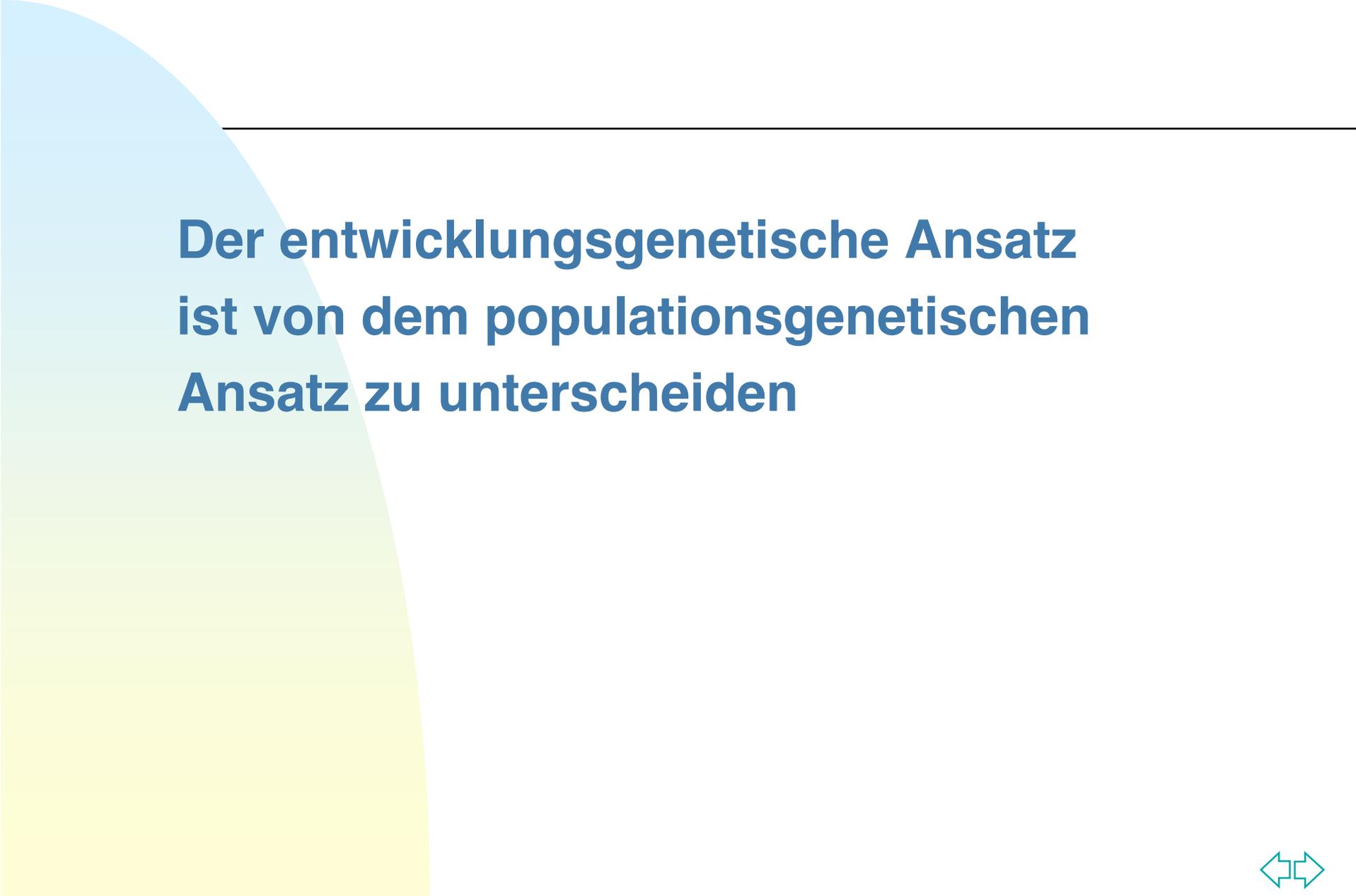


Genmutationen beeinflussen
das Brutpflegeverhalten bei Mäusen



- **FosB ist ein Transkriptionsfaktor und gehört zu den „immediate early genes“, die unmittelbar nach visueller Lernerfahrung exprimiert werden.**
- **FosB wird sowohl bei Männchen wie bei Weibchen in den Neuronen der sogenannten präoptischen Region des Hypothalamus vermehrt exprimiert, wenn sie mit oder ohne eigenen Wurf mit Neugeborenen konfrontiert werden.**
- **FosB spielt im „Prägeprozess“ eine notwendige Rolle.**





**Der entwicklungsgenetische Ansatz
ist von dem populationsgenetischen
Ansatz zu unterscheiden**



Unterschiedliche Fragen

Frage der Entwicklungs-genetik:

Welche Gene sind für die Differenzierung eines Merkmals notwendig und wie wirken sie?

Frage der Populationsgenetik:

Welche Gene tragen wieviel zur Variabilität eines Merkmals in einer Population bei?



Wichtige Begriffe

angeboren - erworben, ein Kontinuum

Angeboren Merkmale haben eine kleine Reaktionsnorm

Beispiele:

Augenfarbe

Zweibeinigkeit beim Menschen

Greifreflex beim Baby

Erworbene Merkmale mit grosser Reaktionsnorm

Beispiele:

Wuchsform einer Pflanze in Abhängigkeit vom Licht

Sprachkenntnisse beim Menschen

„Erblichkeit“ (H = Heritabilität), ein Populationsparameter

= Genotypischer Varianzanteil an der Gesamtvarianz eines Merkmals

$$V_{\text{ges}} = V_{\text{genom}} + V_{\text{umwelt}} + V_{\text{interaktiv}}$$

$$H = V_{\text{genom}} / V_{\text{ges}}$$

Ein angeborenes Merkmal (z.B. Beinzahl) kann einen niedrigen genotypischen Varianzanteil haben!!



Grenzfallbetrachtungen

a) geringe genetische Varianz

Die Population ist ein genetischer Klon:

Die „Erblichkeit“ aller Merkmale eines Klons ist „null“.

sinnvoller formuliert:

Der genotypische Varianzanteil eines Merkmals in einem Klon ist null

denn alle Varianz ist umweltbedingt.

b) keine umweltbedingte Varianz

d.h. gleich gute Umweltbedingungen für alle:

Die „Erblichkeit“ eines Merkmals in einer Population mit gleich guten Umweltbedingungen für alle ist 100%

sinnvoller formuliert:

**Der genotypische Varianzanteil eines Merkmals
in einer solchen Population ist 100%**

denn alle Varianz ist genetisch bedingt.



Falsche Fragen:

~~Zu wieviel Prozent sind wir von der Umwelt bestimmt?~~

~~Zu wieviel Prozent sind wir von unseren Genen bestimmt?~~

Merksatz:

Setze „Erblichkeit“ oder „Heritabilität“ immer gleich „genotypischer Varianzanteil“



Konrad Lorenz

KONRAD LORENZ

ZUR NATURGESCHICHTE
DER AGGRESSION

DAS
SOGENANNT
BÖSE



Aggression gegen Artgenossen ist nicht nur vom Menschen bekannt





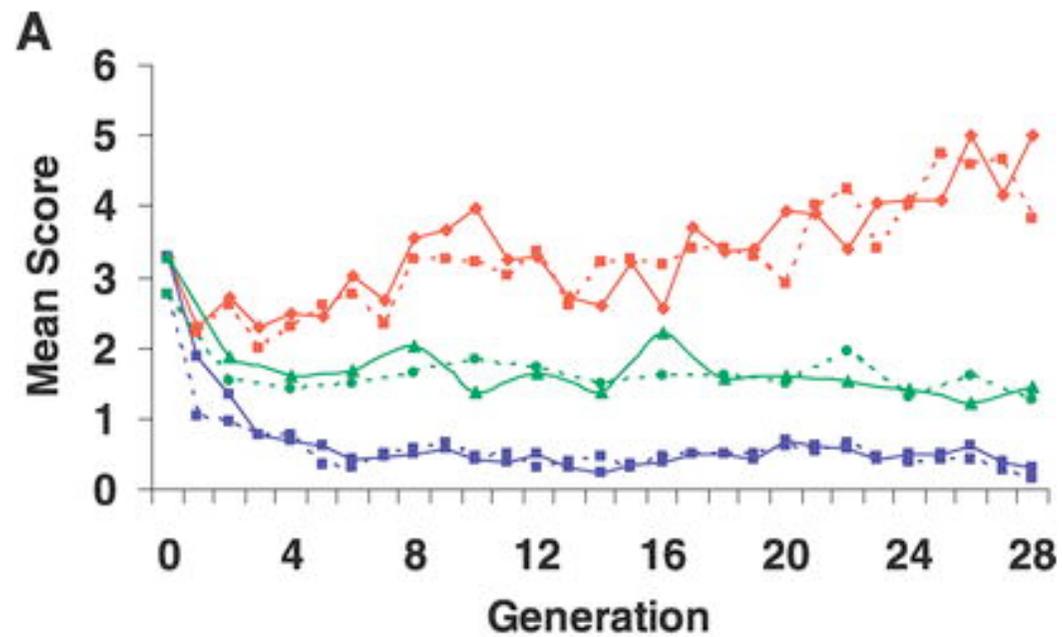
Beispiel ein variables Verhalten in einer Drosophilapopulation:

Agression

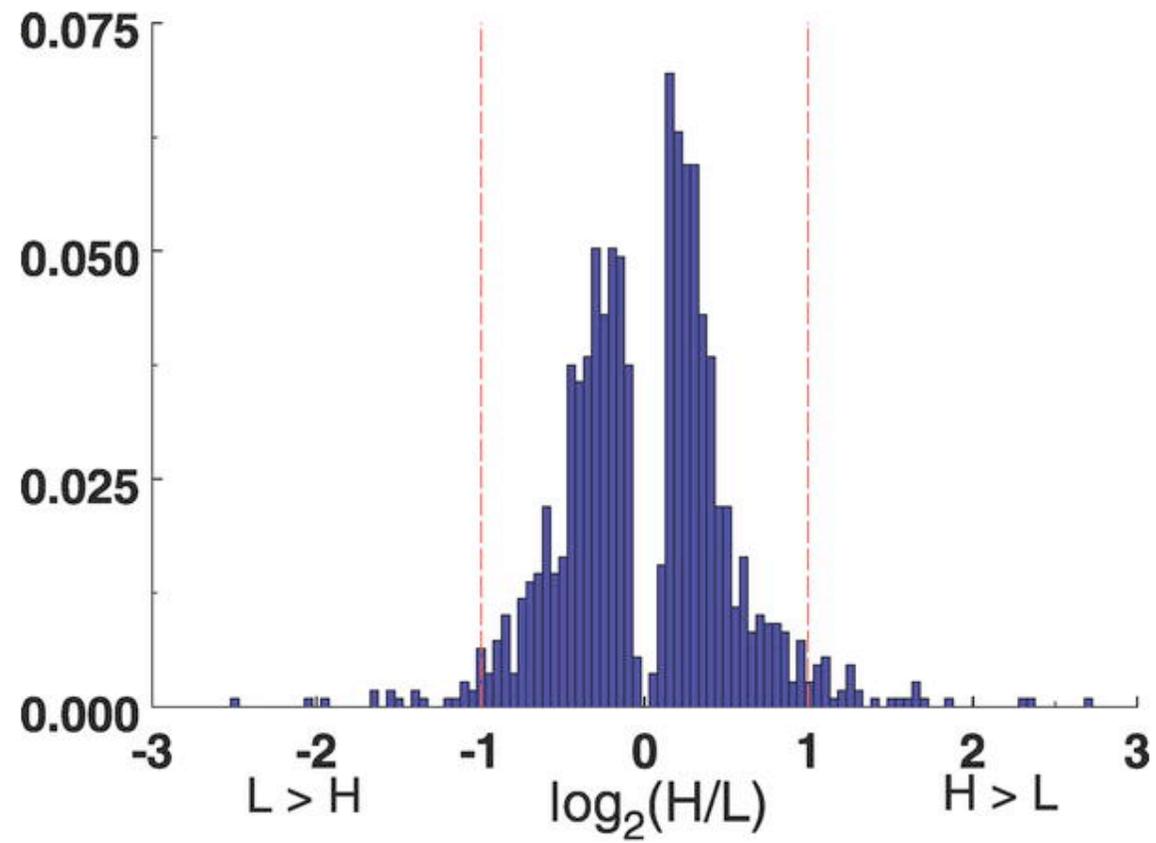




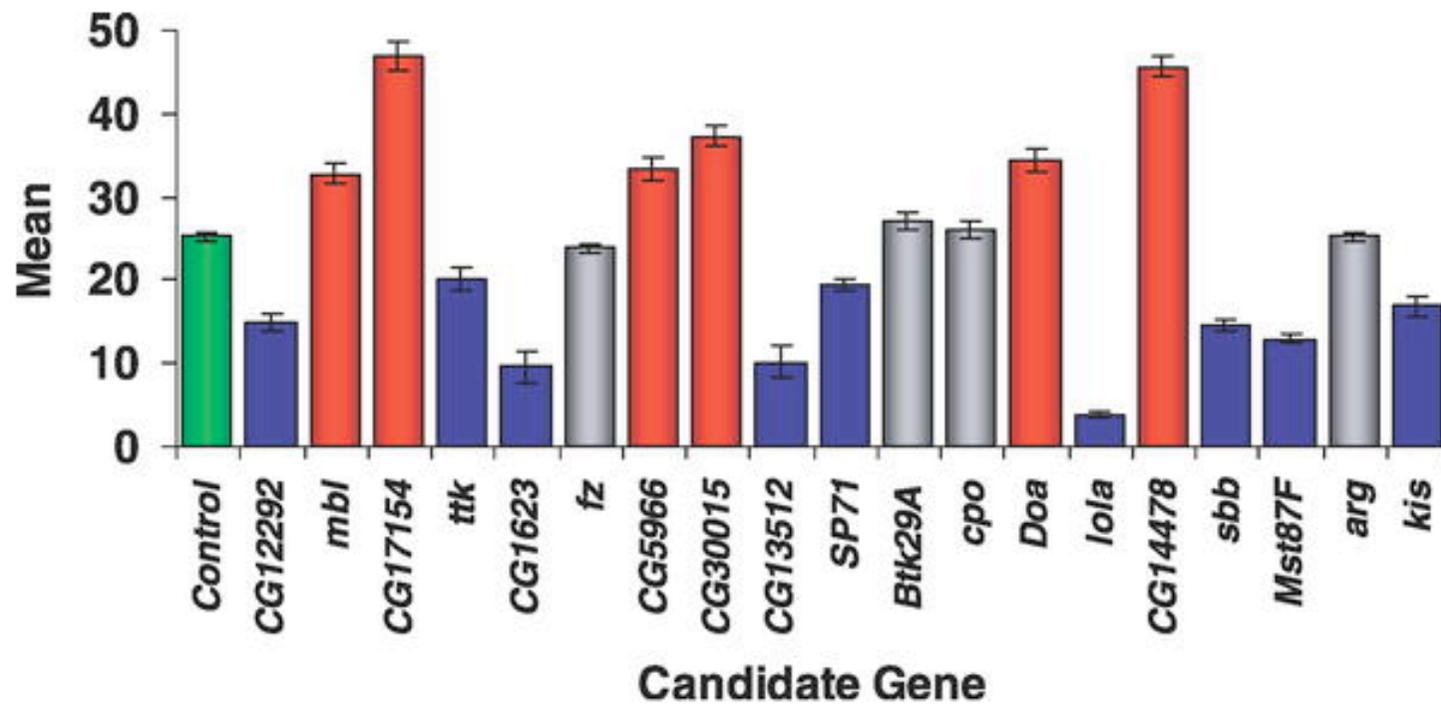
Selektion aggressiver und friedlicher Stämme



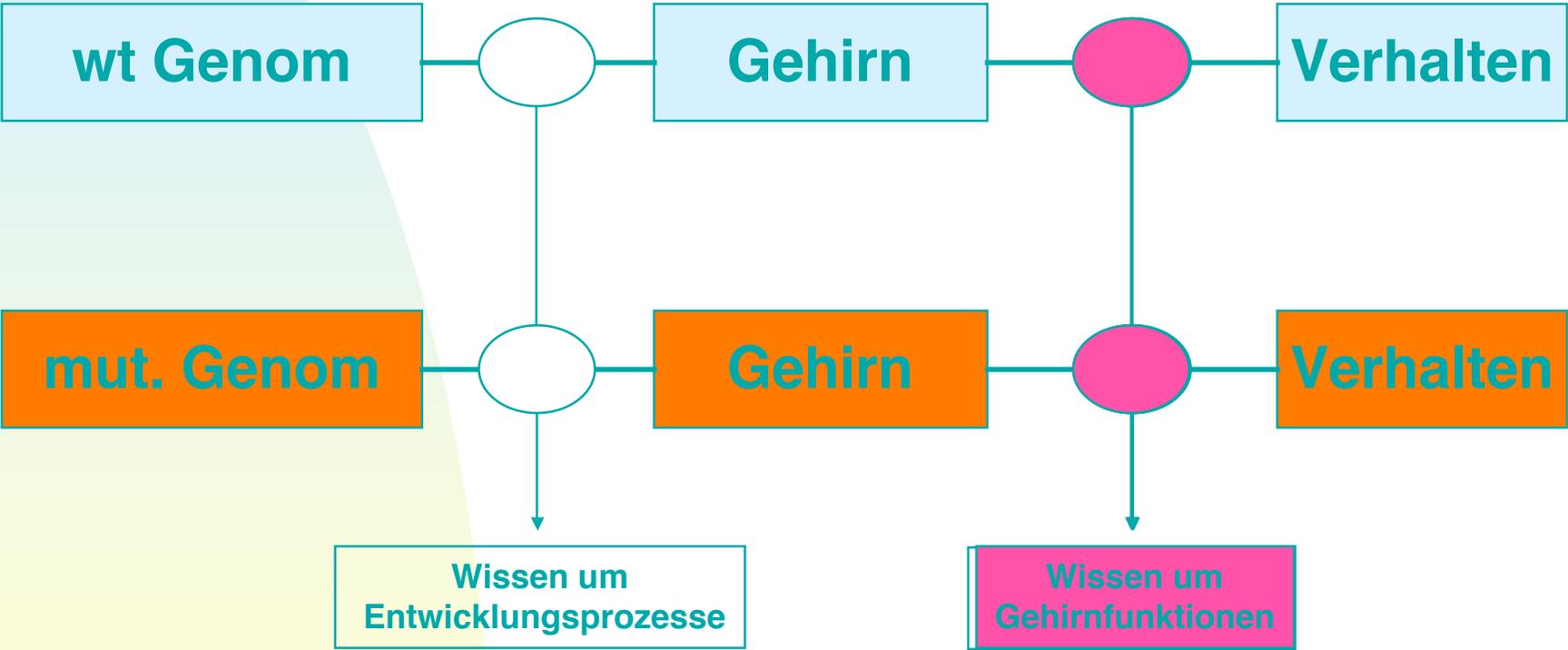
Hochregulierte Transkripte beim L und H Stamm



Der Aggressionsscore bei Mutationen in Kandidatengenen



Neurogenetischer Ansatz





Beispiele für einzelne Genwirkungen auf Verhalten in Drosophila:

(Sexualverhalten)

Innere Uhr

Lernverhalten





Die „Innere Uhr“



Quellen

Circadian Clock (Links)

<http://www.bio.warwick.ac.uk/millar/circad.html>

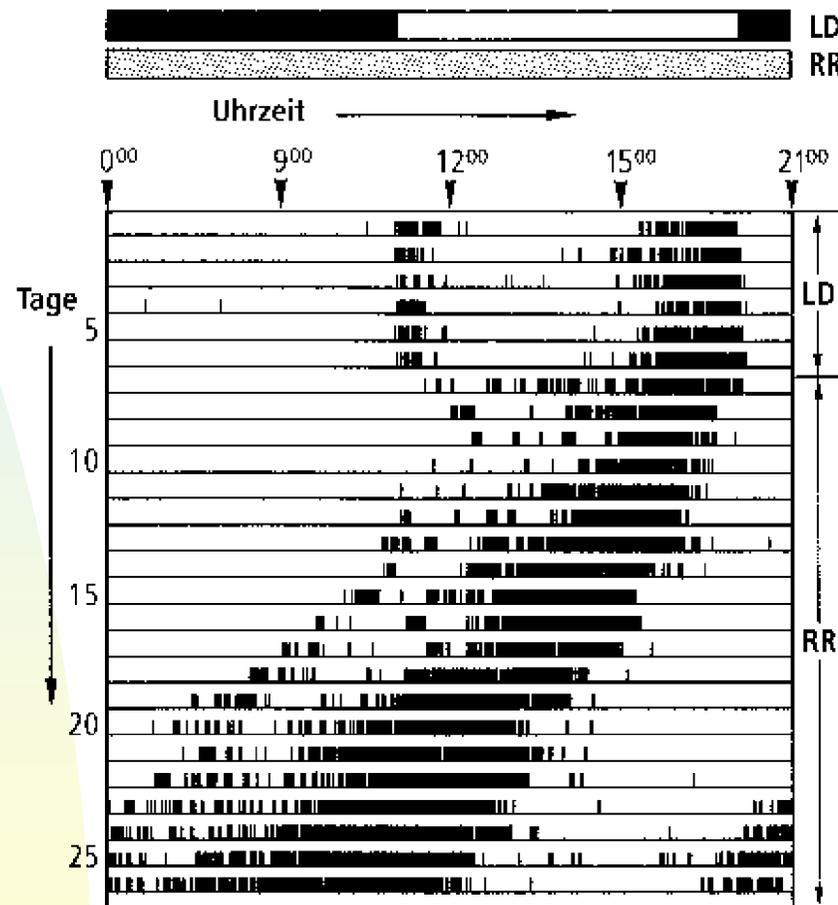
Neurogenetik

http://www.zum.de/neurogenetik/5_4.html

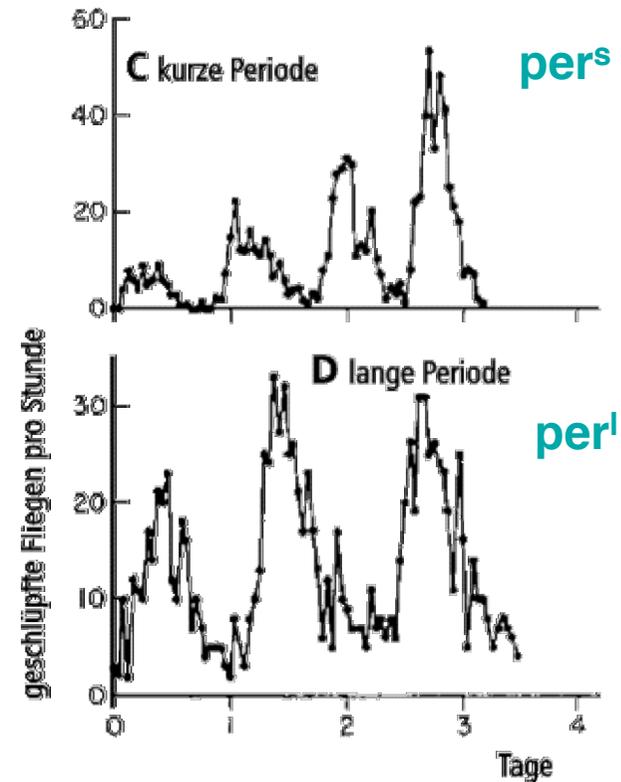
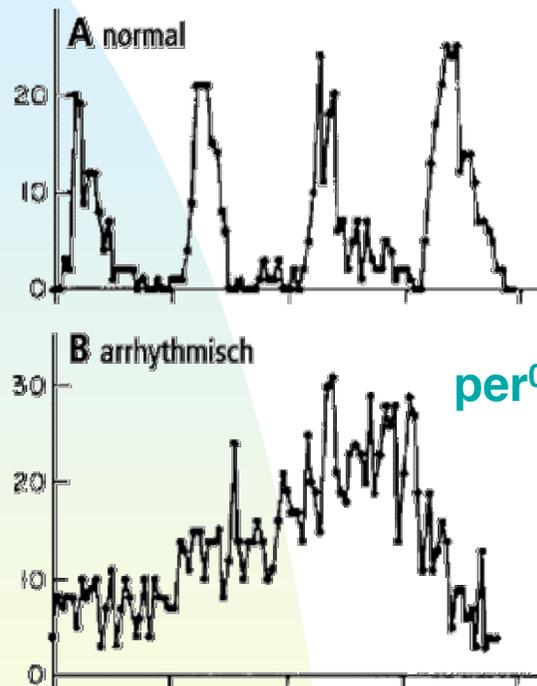
**Oder „circadian clock“
in Google eingeben**



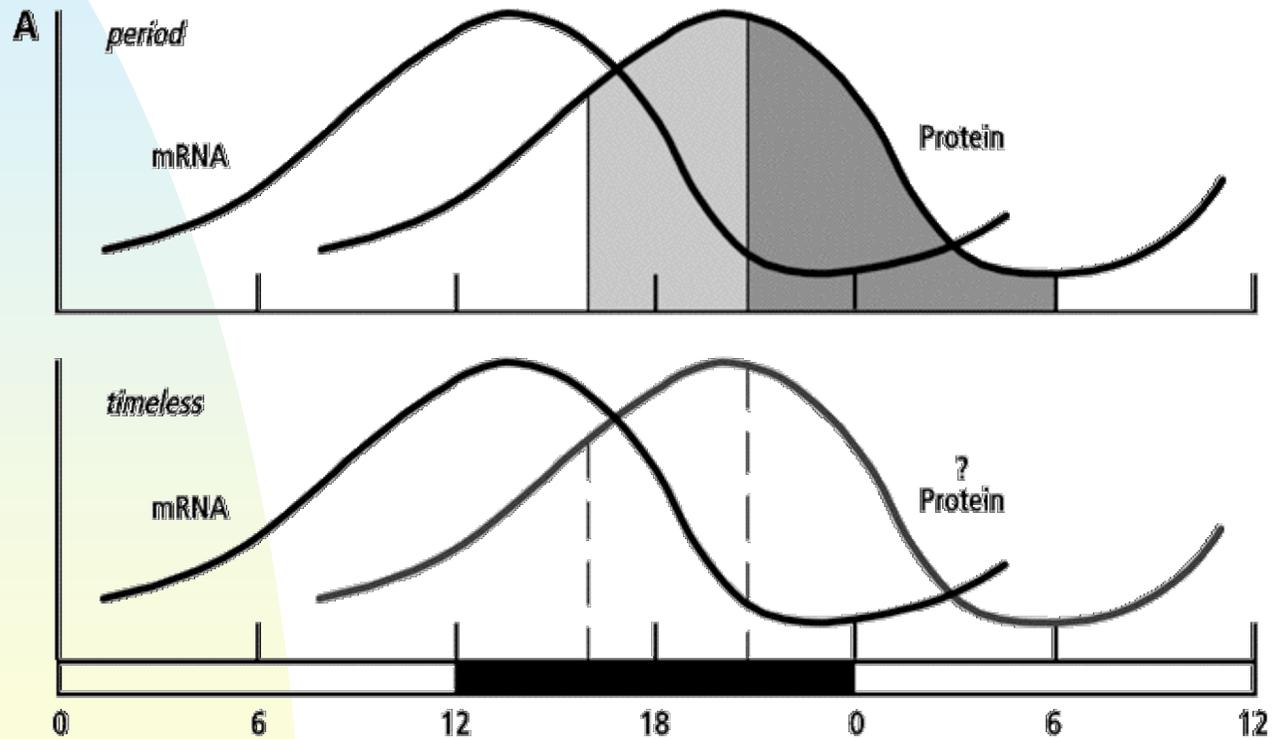
Die „Innere Uhr“ läuft auch unter konstanten Bedingungen weiter



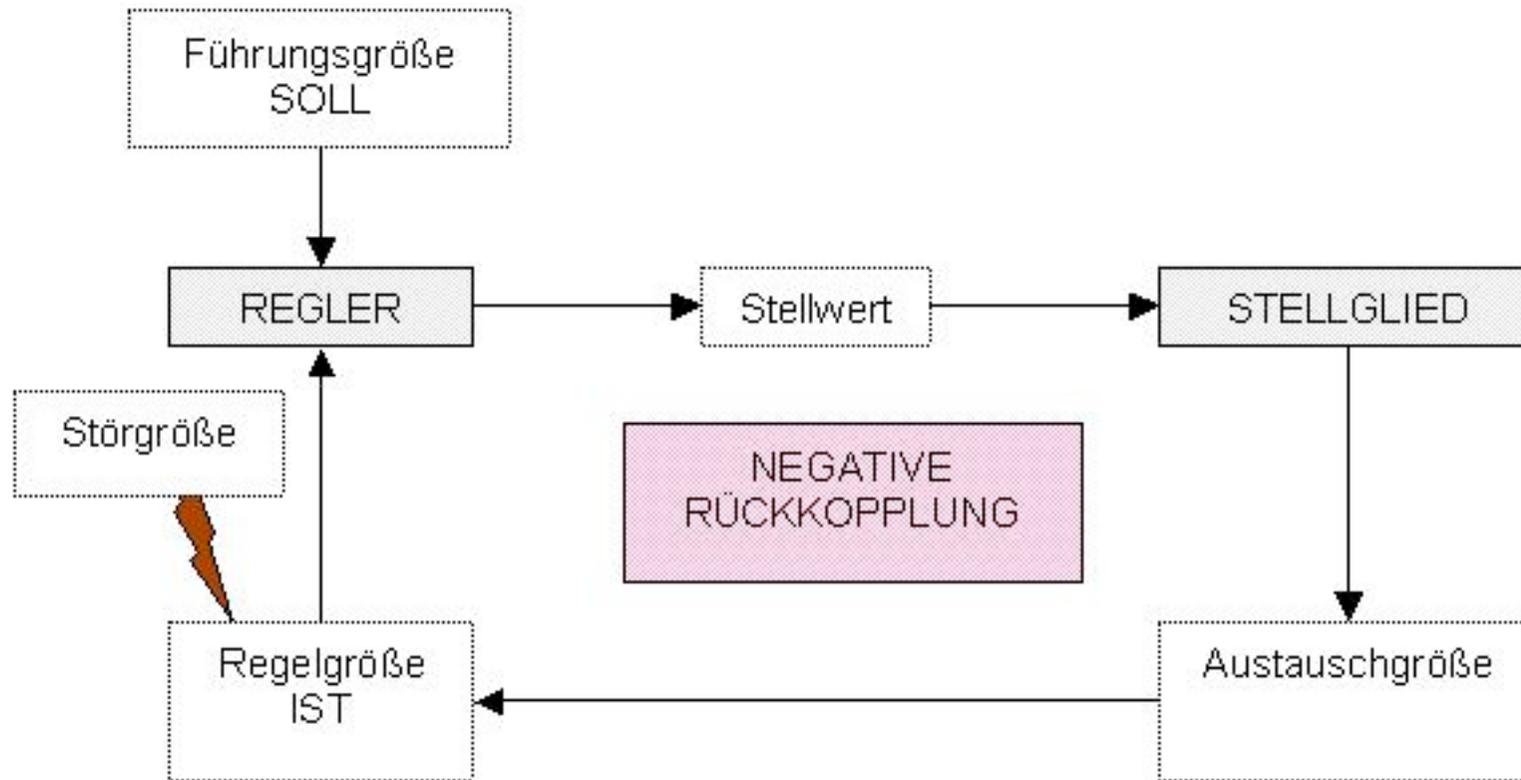
Isolierung von Mutanten der endogenen Periodenlänge der Schlüpfrythmik bei Drosophila



mRNA und Protein von *period* und *timeless* unterliegen einer tagesperiodischen Oszillation



Exkurs Regelungstechnik: Negative Feedback im Regelkreis



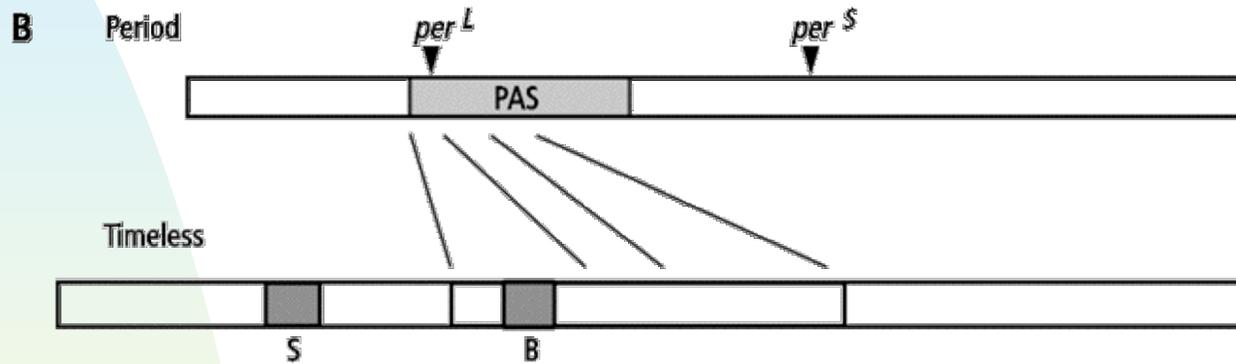
Exkurs Regelungstechnik: Negative Feedback-Loops neigen zu Schwingungen

Bei negativen Rückkoppelungskreisen kann eine Zeitverzögerung die Konsequenz haben, dass das System zu schwingen anfängt. Wird korrigierend in das System eingegriffen, dann stellt sich die Wirkung des Eingriffs durch die Zeitverzögerung nicht gleich ein. Man denkt also, dass der Eingriff seine Wirkung verfehlt hat und man wiederholt den Eingriff. Wenn dann die verzögerte Wirkung eintritt, kommt es durch den Eingriff zum Überschießen der Regelgröße (das System wird über den Gleichgewichtszustand hinaus gesteuert).

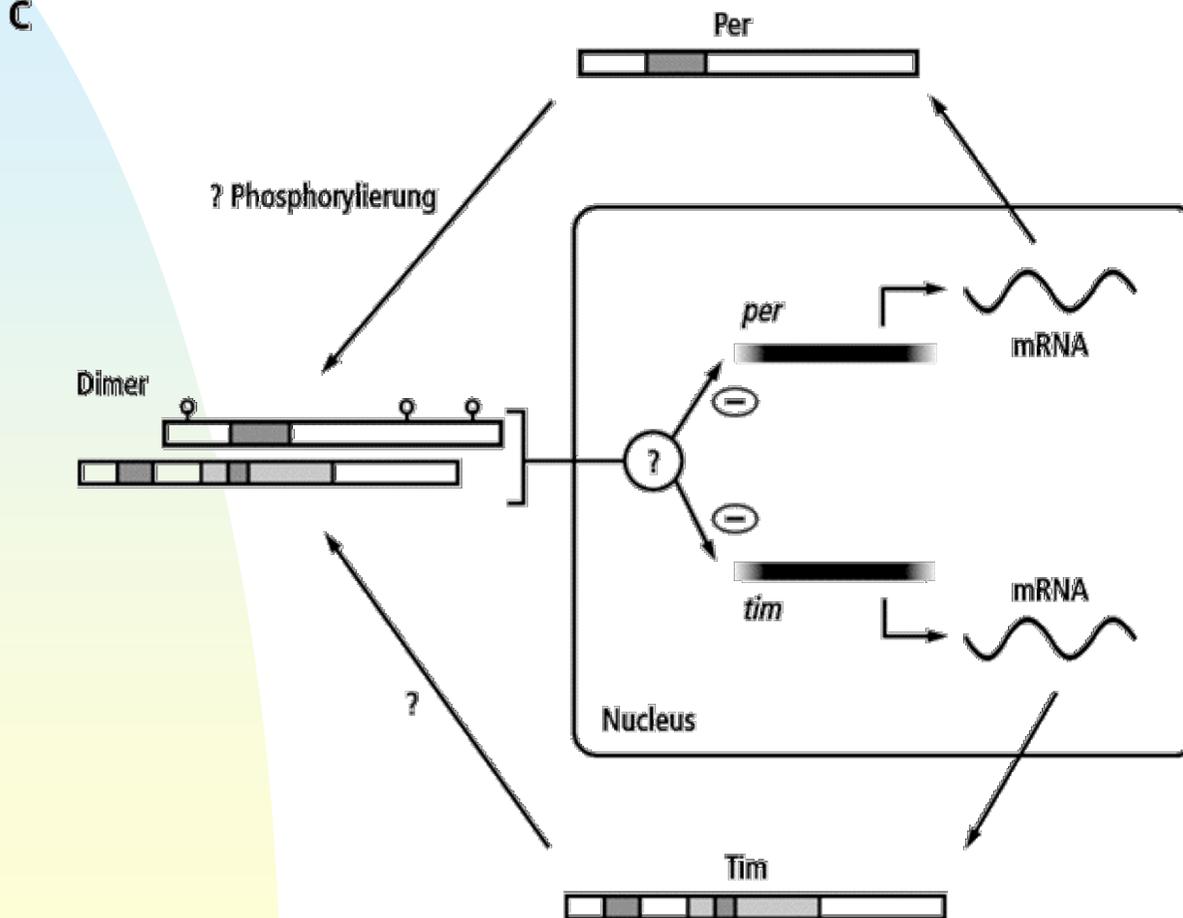
Bekanntes Beispiel ist der Schweinezyklus (Regelgröße = Schweinepreis): Wenn der Schweinepreis steigt, züchten die Bauern mehr Ferkel. Da dies alle Bauern machen, sind nach einer gewissen Zeit mehr Ferkel im schlachtreifen Alter (Angebot steigt). Durch dieses höhere Angebot sinkt der Preis wieder, so dass die Bauern die Zahl der Ferkel wieder senken und der Preis wieder steigt... .



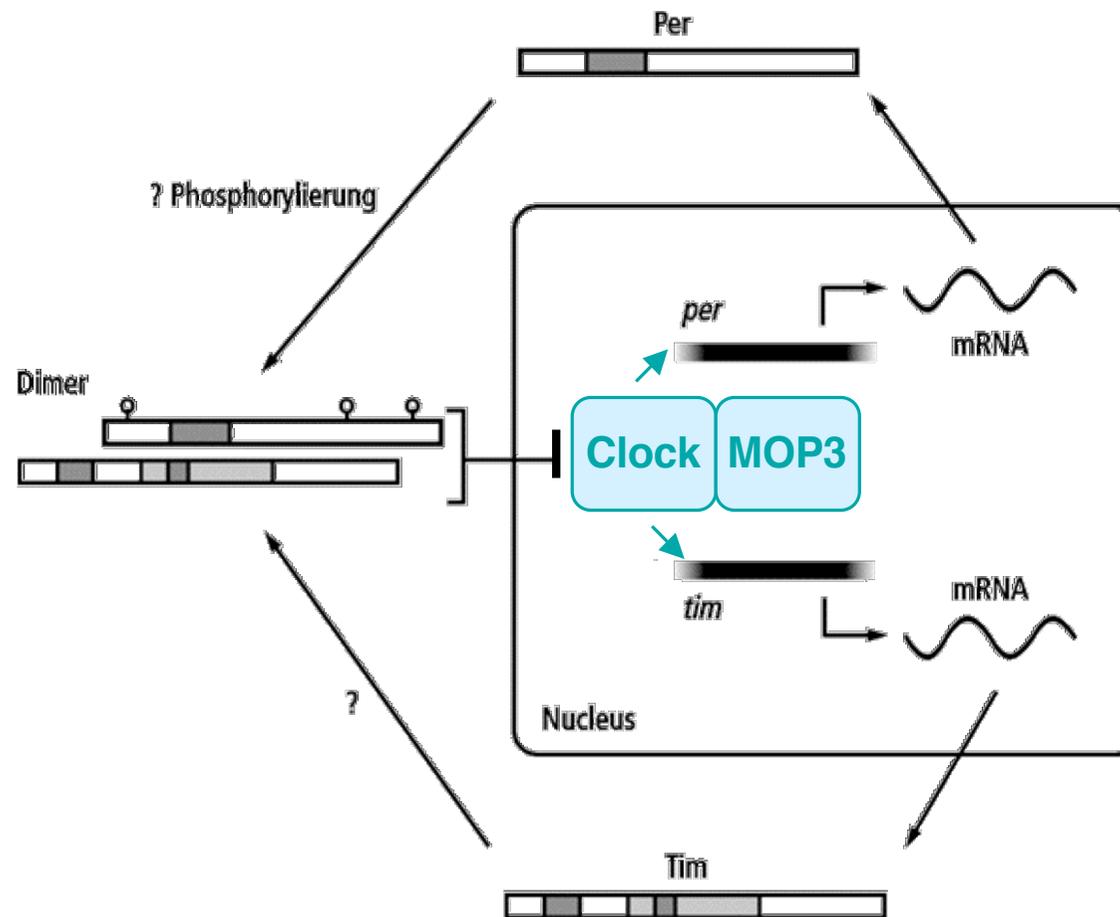
Period und Timeless Proteine bilden Dimere



Heterodimere der Proteine Per und TIM wandern in den Zellkern und inhibieren indirekt die Transkription ihrer Gene



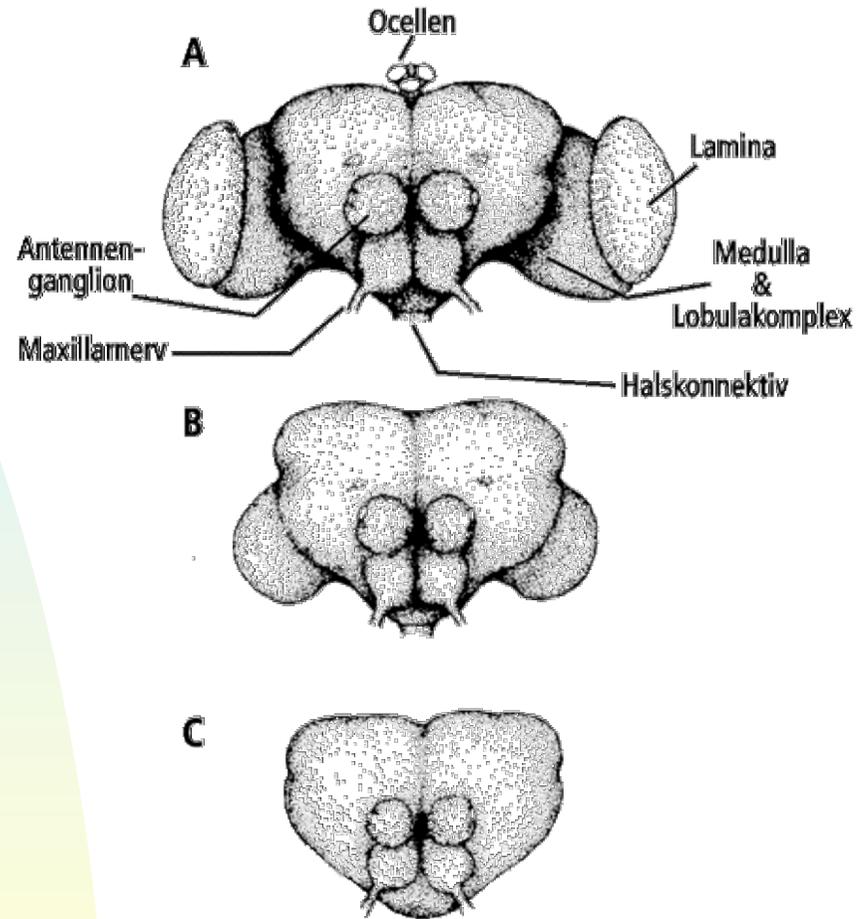
Das negative Feedback funktioniert über die Inhibition des Transkriptionsfaktors „clock“



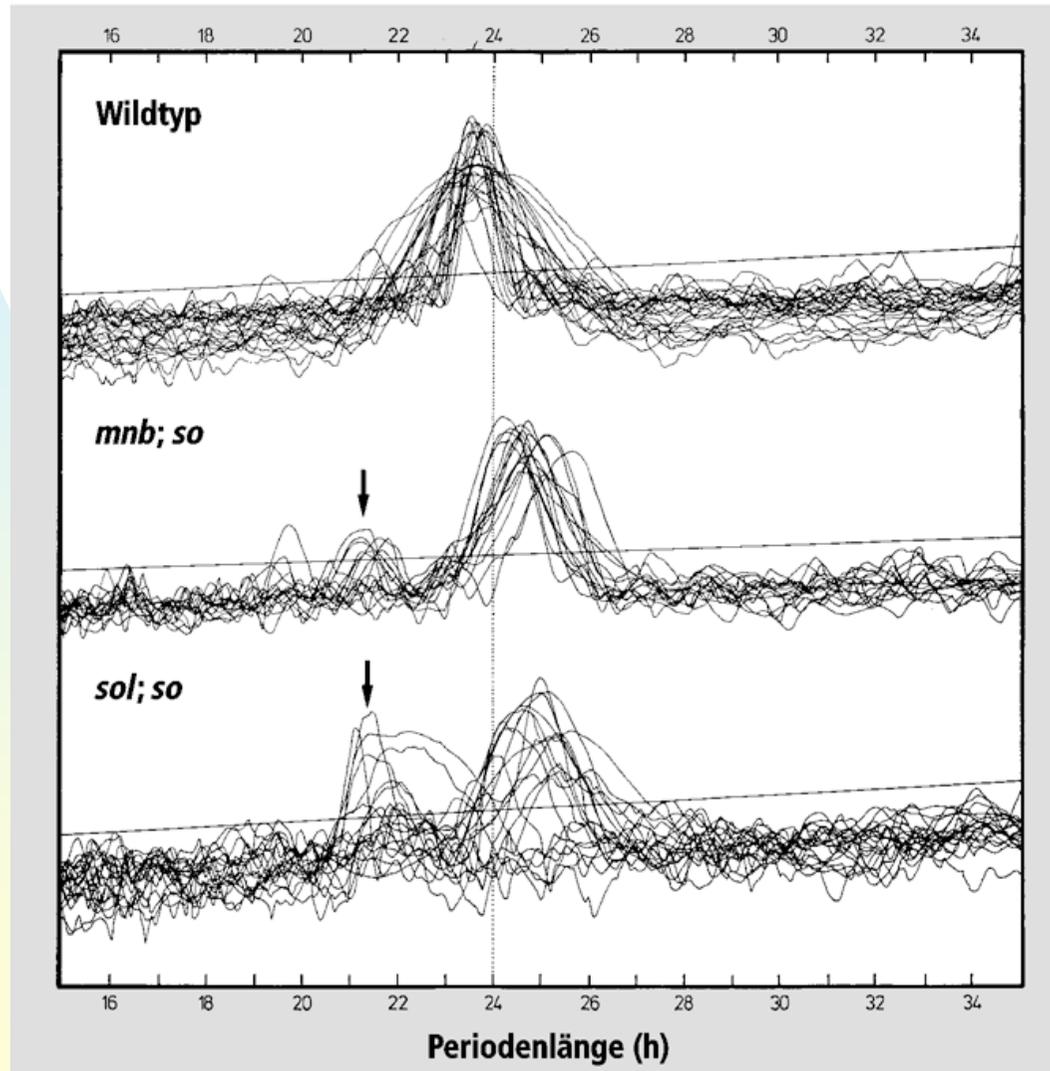
Wie werden Verhaltensweisen angekoppelt ?

Wo ist die Innere Uhr im Nervensystem lokalisiert?

Mutanten des optischen Lobus von Drosophila

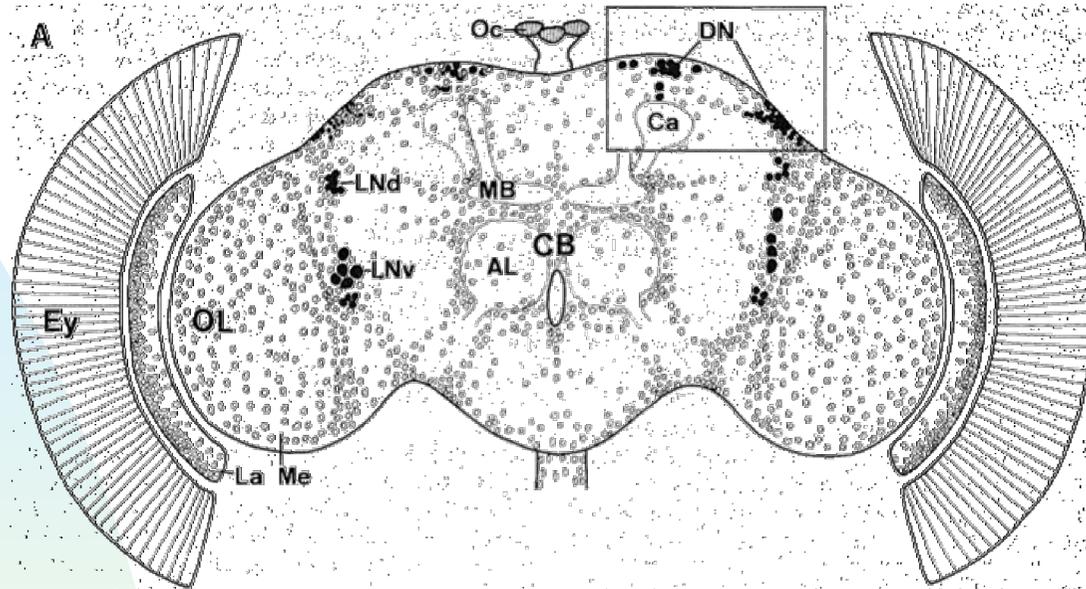


Periodenlängen bei Mutanten des optischen Lobus von *Drosophila*

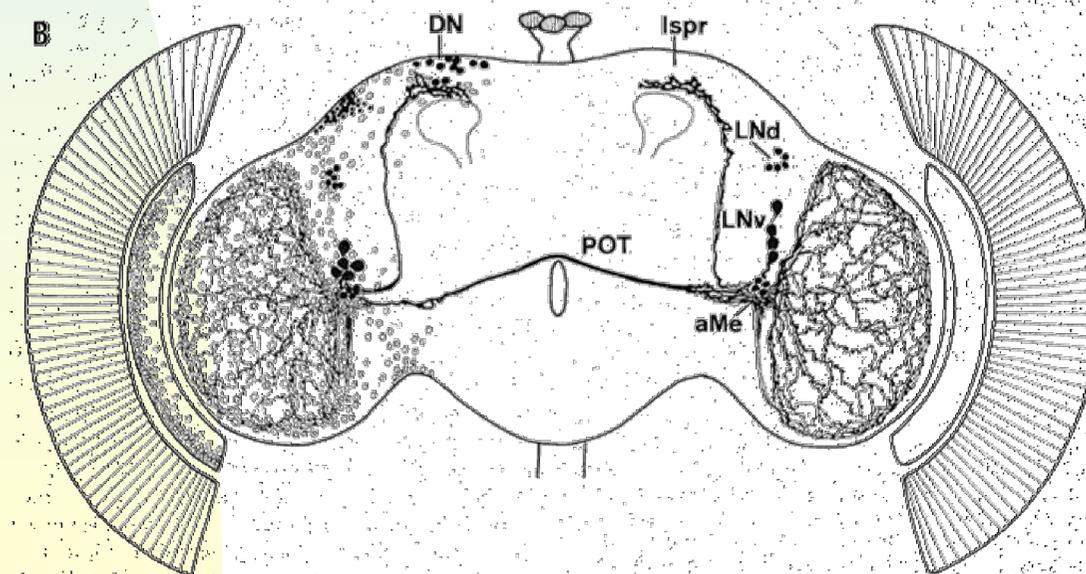


PER und PDH exprimierende Neurone im optischen Lobus von Drosophila sind identisch

PER



PDH



Lernverhalten

1. Definition elementarer Verhaltenskomponenten



Lernverhalten beruht auf adaptiven Reprogrammierungen des Nervensystems

1. Assoziatives Lernverhalten
2. Nicht-assoziatives Lernverhalten



Assoziatives Lernverhalten

1. Klassische Konditionierung

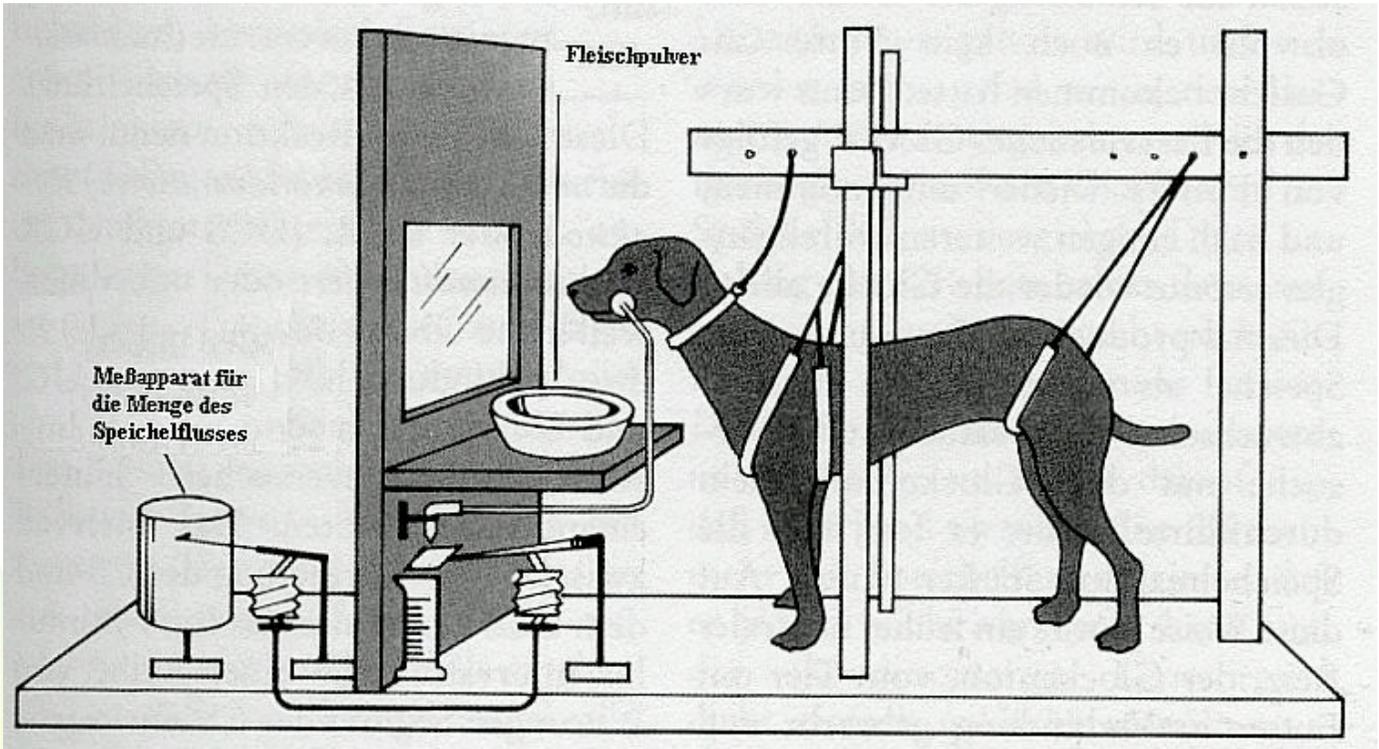
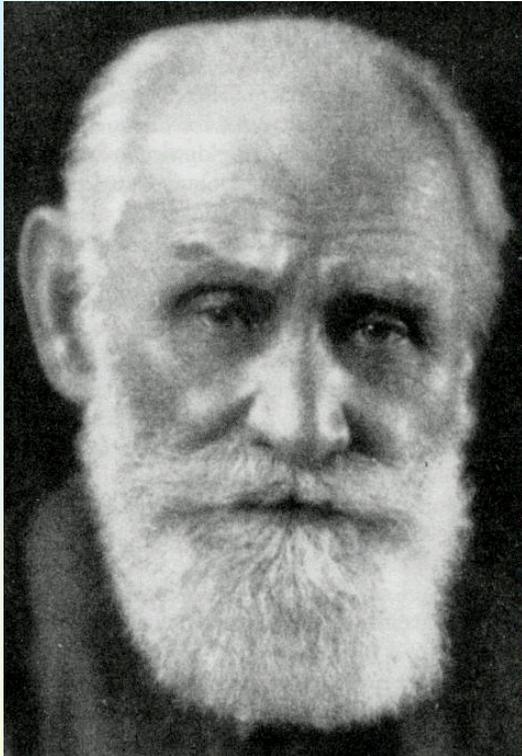
2. Operante Konditionierung

3. **Höhere Lernformen**

(Lernen durch Nachahmung, Lernen aus Einsicht etc.)



Klassische Konditionierung (Pawlow)



UCS + CS \Rightarrow UCR

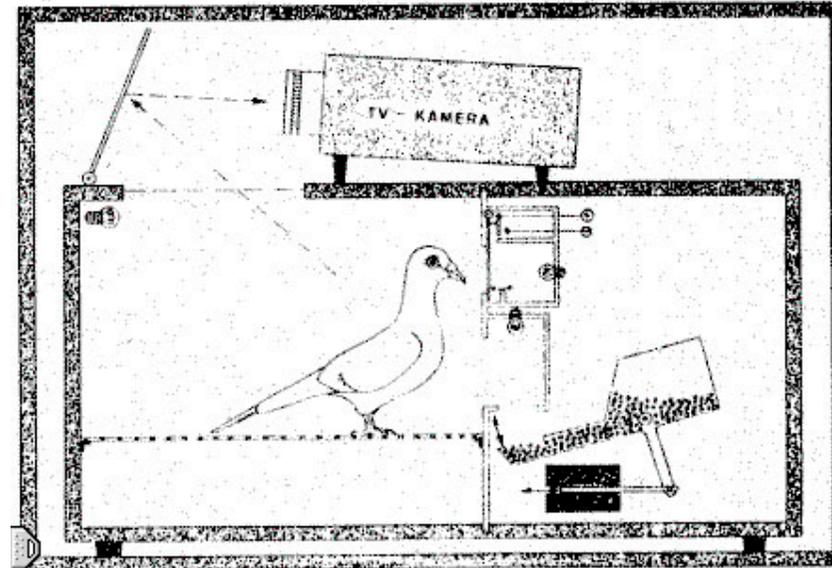
Futter + Glocke \Rightarrow Speichelfluss



Operante Konditionierung (Skinner)



Skinner Box:



Der Name wurde geprägt durch Skinners Tierversuche mit Tauben und Ratten.

Das Versuchstier kann sich durch Schnabelhiebe (Wirkreaktion) auf ein Plastikscheibchen Futter beschaffen. Die Belohnungsgabe (Hochheben des Futtertroges) erfolgt nur unter bestimmten Bedingungen, die das Versuchstier zu erlernen hat.

Ein äußerer Kasten schirmt den eigentlichen Versuchskasten gegen Störgeräusche von außen ab. Eine Fernsehkamera nimmt das Innere über einen Spiegel auf, um das Verhalten des Versuchstieres beobachten oder aufzeichnen zu können.



Die Gemeinsamkeiten assoziativer Lernmechanismen

1. Die „instinktive“ (automatische), neue Verknüpfung zweier Ereignisse
2. Die Anforderung der Kontiguität der Ereignisse (definiertes Zeitfenster innerhalb dessen die zwei Ereignisse erfolgen müssen)

Wie sind diese Lernmechanismen molekular und zellbiologisch implementiert?

Gibt es Kontiguitätsdetektoren auf molekularem Niveau?

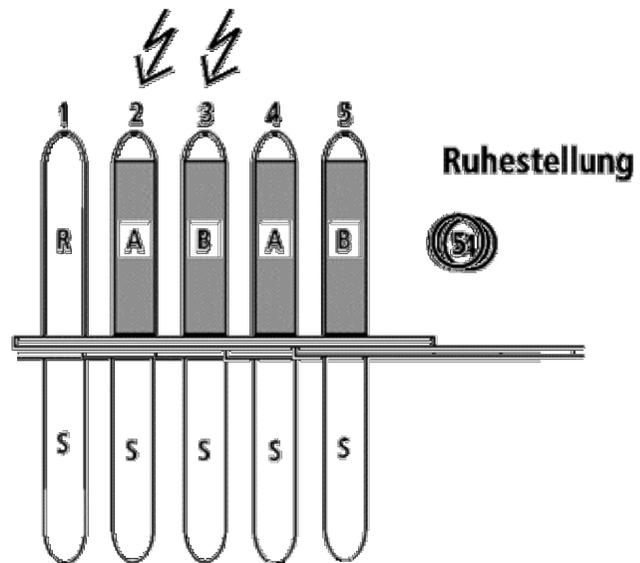


Gibt es assoziatives Lernen bei Drosophila?

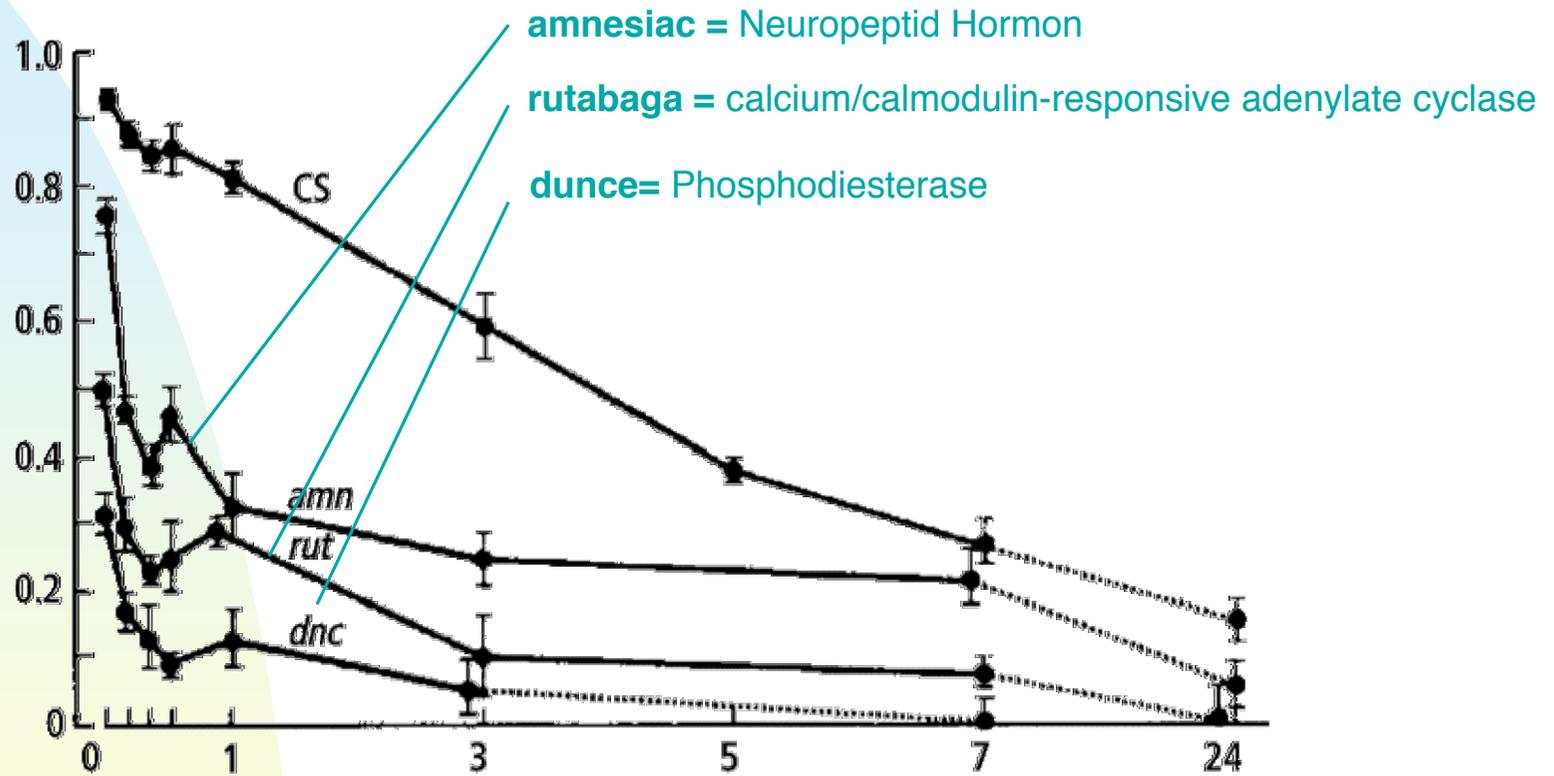
Diese Frage wurde in den 70er Jahren in Pasadena am California Institute of Technology von Seymour Benzer gestellt.



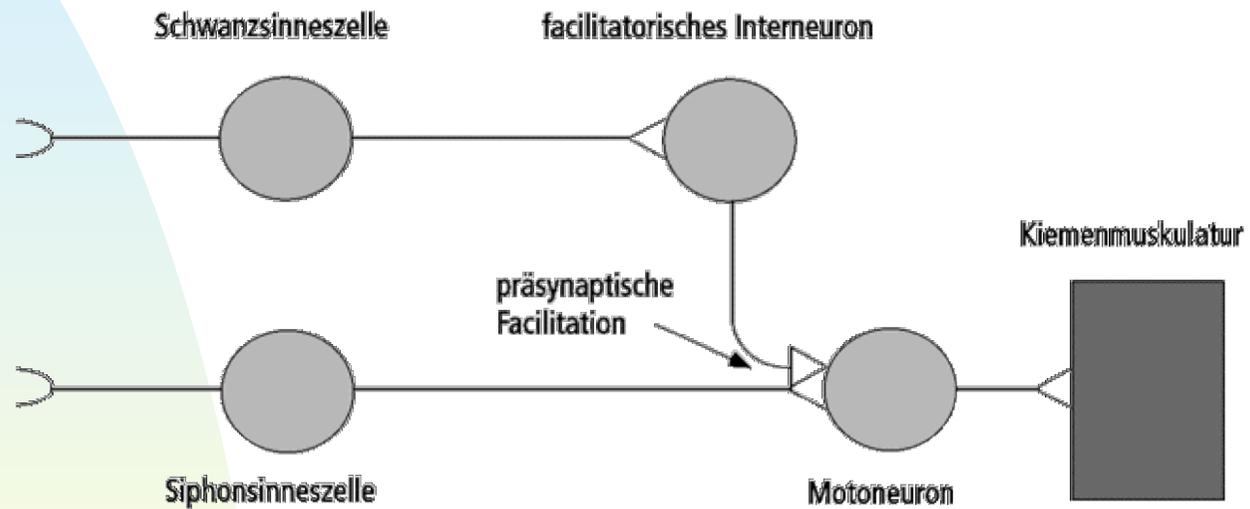
Isolierung von Lernmutanten



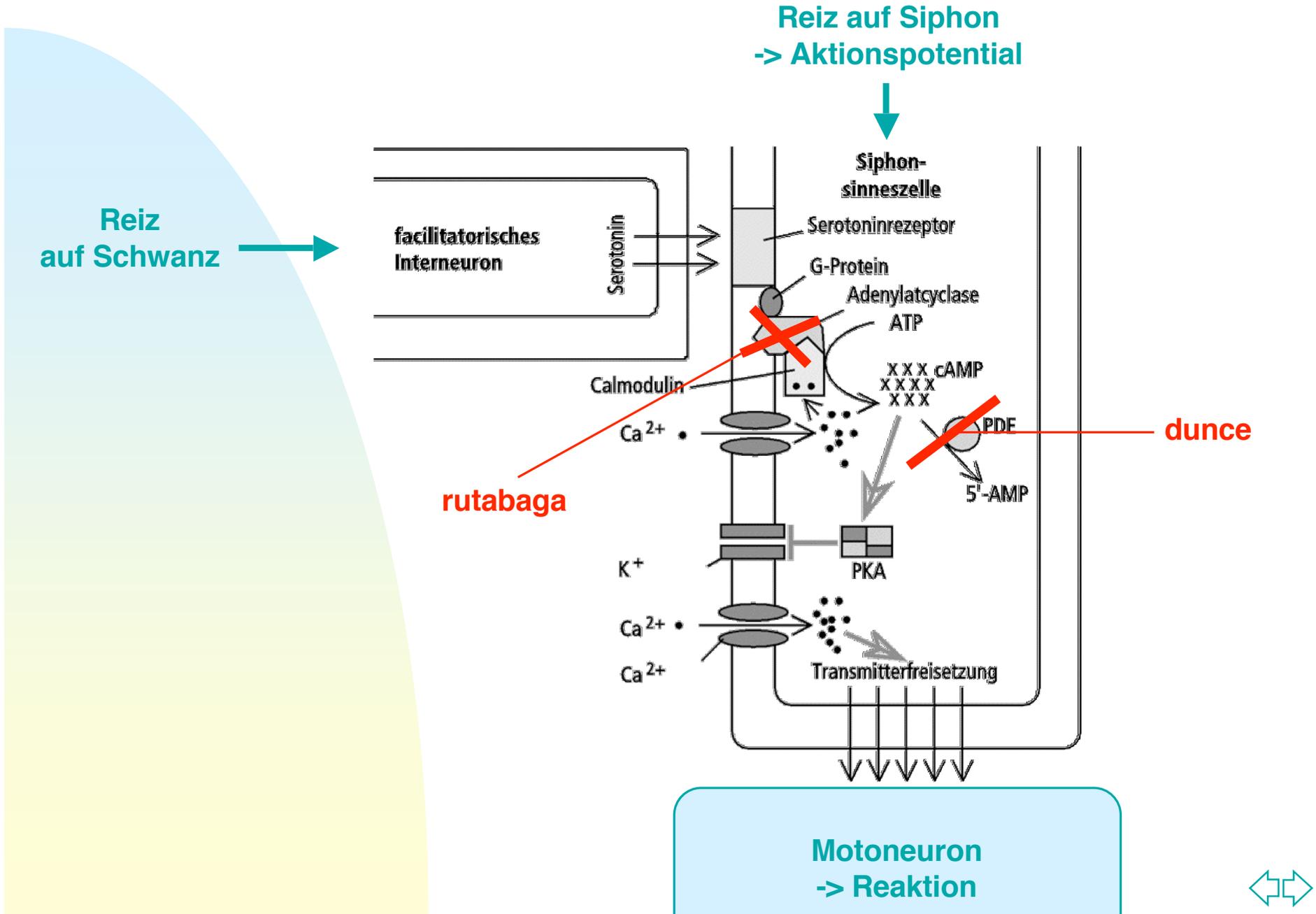
Die ersten Gedächtnis-, Lernmutanten bei Drosophila



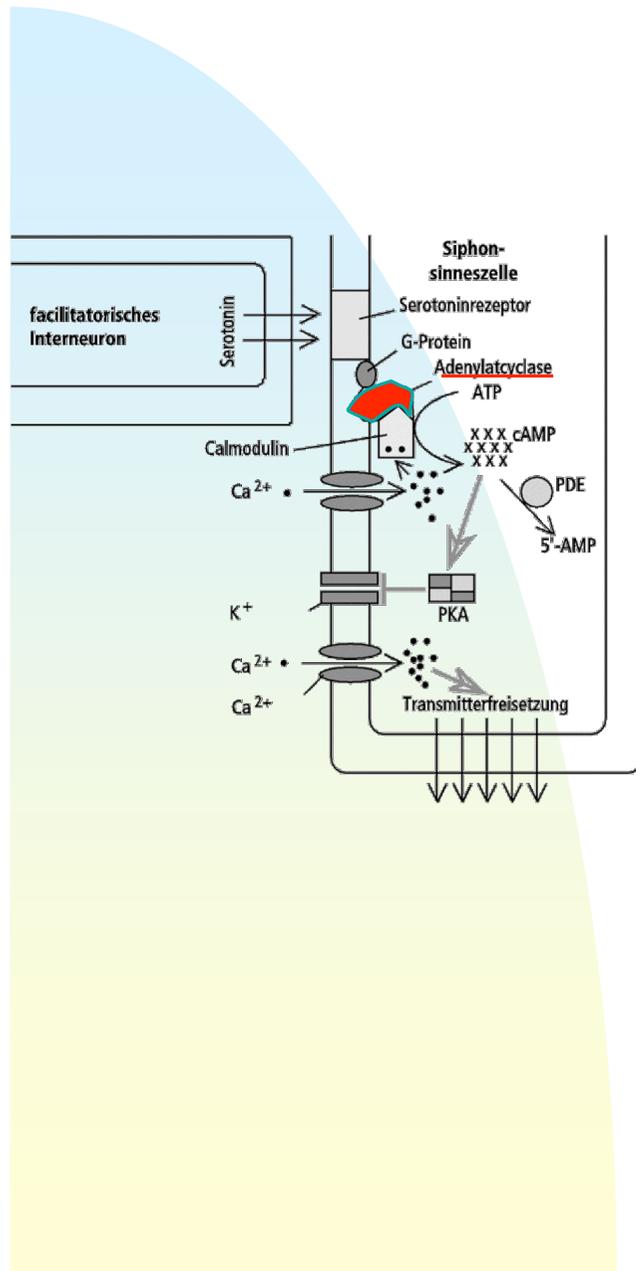
Kiemenrückzugsreflex bei Aplysia



cAMP-vermitteltes assoziatives Lernen bei Alysia



Molekulare Konvergenzdetektoren (UND-Gatter)



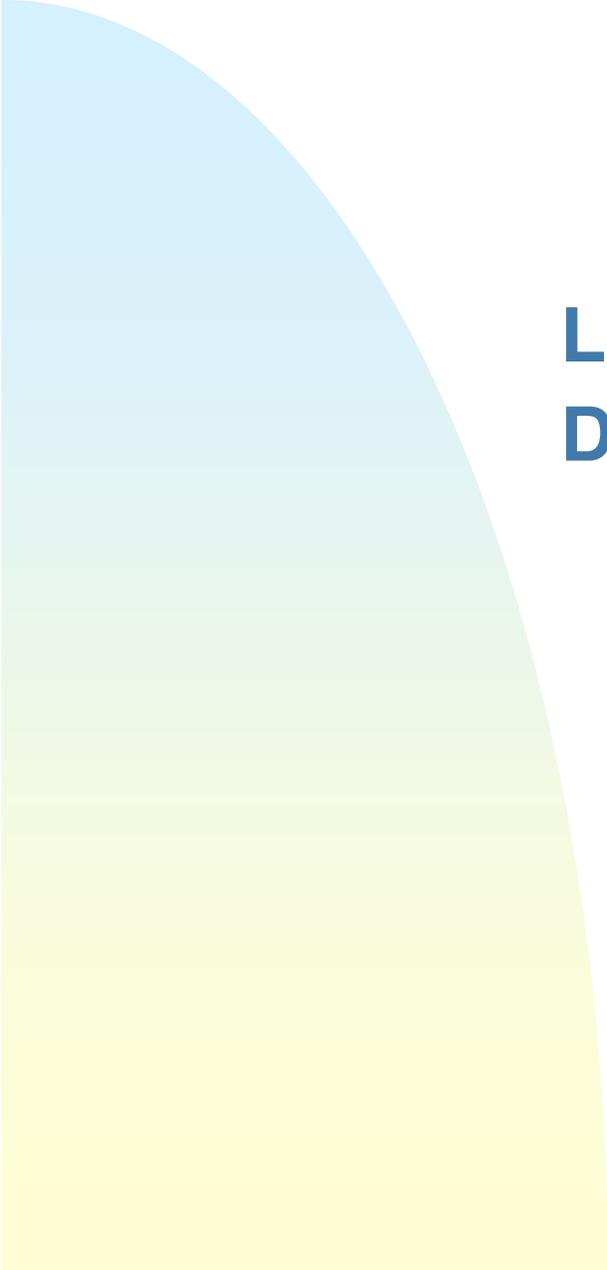
z.B.: Calmodulin-abhängige Adenylat-Cyklase

**Konvergenz von G-Protein gekoppelter Aktivierung
(Ursprung Transmitterausschüttung des fascilitatorischen Neurons)**

mit

**Stimulierung durch Calmodulinbindung
(Ursprung Calcium-Einstrom am Axonterminal
durch Depolarisierung wegen ankommendem Aktionspotential)**

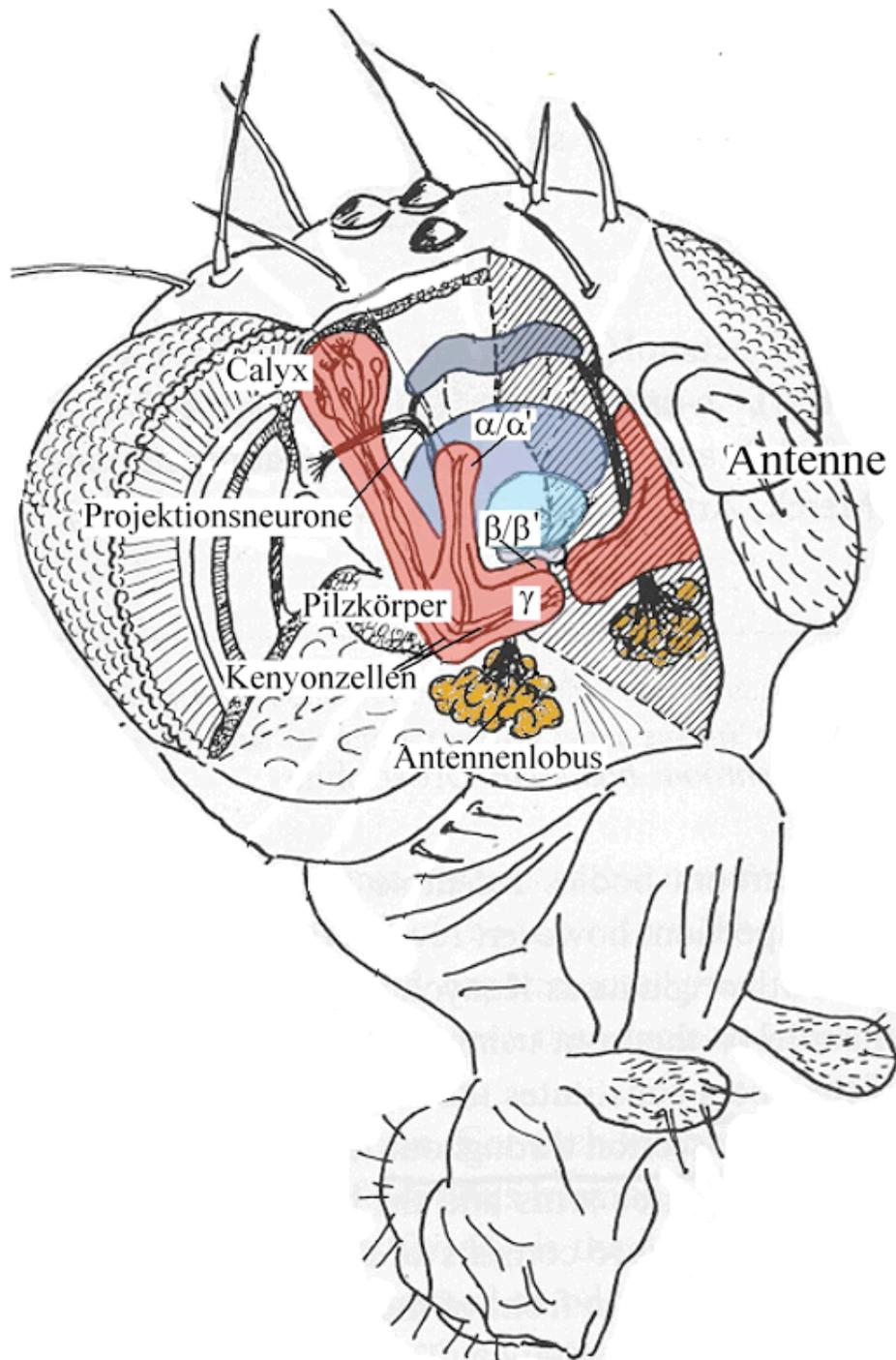


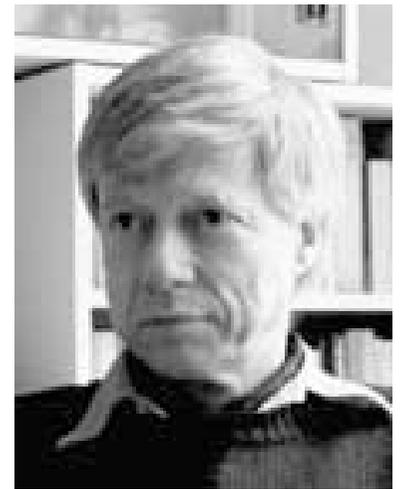
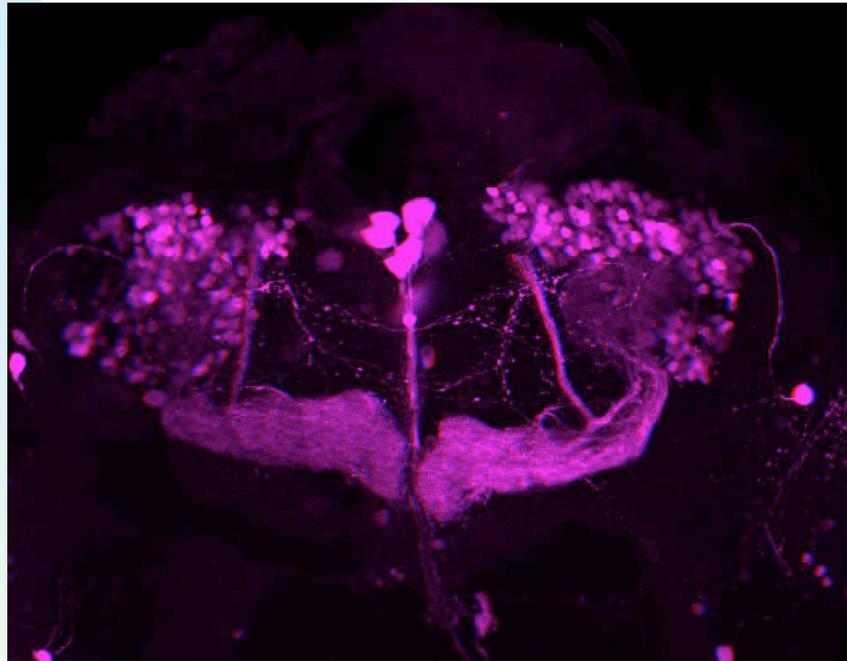


Lokalisierung des Lernens bei Drosophila

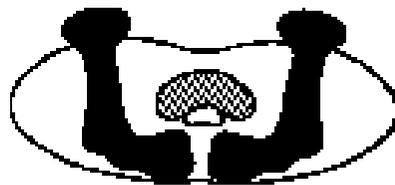


Das Drosophila-Gehirn





Martin Heisenberg



WT

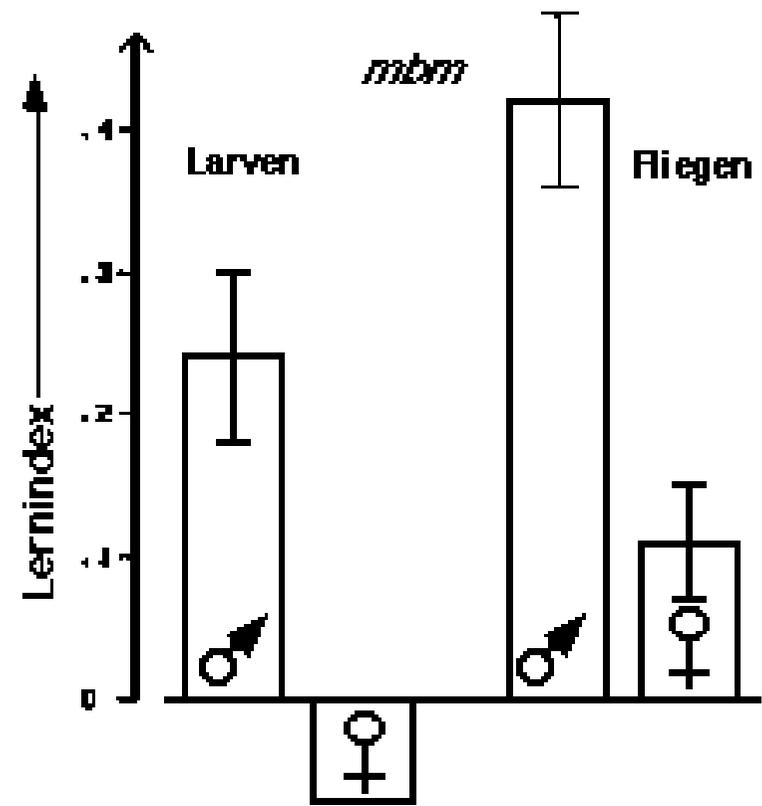
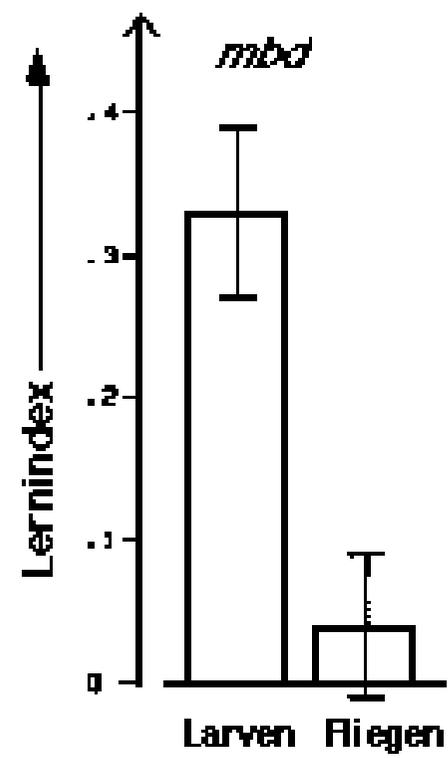
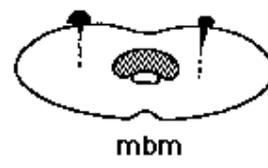


mbd

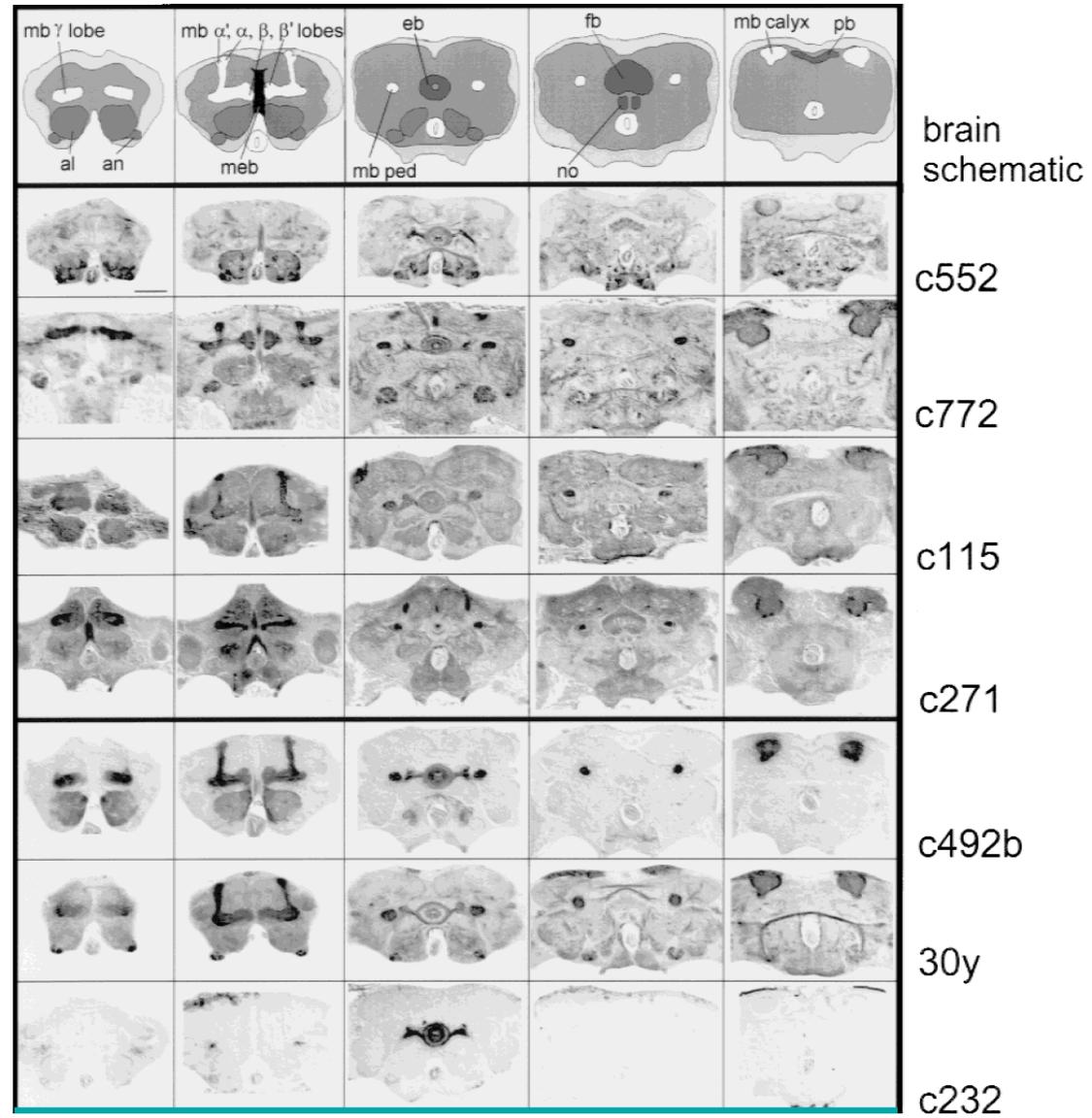


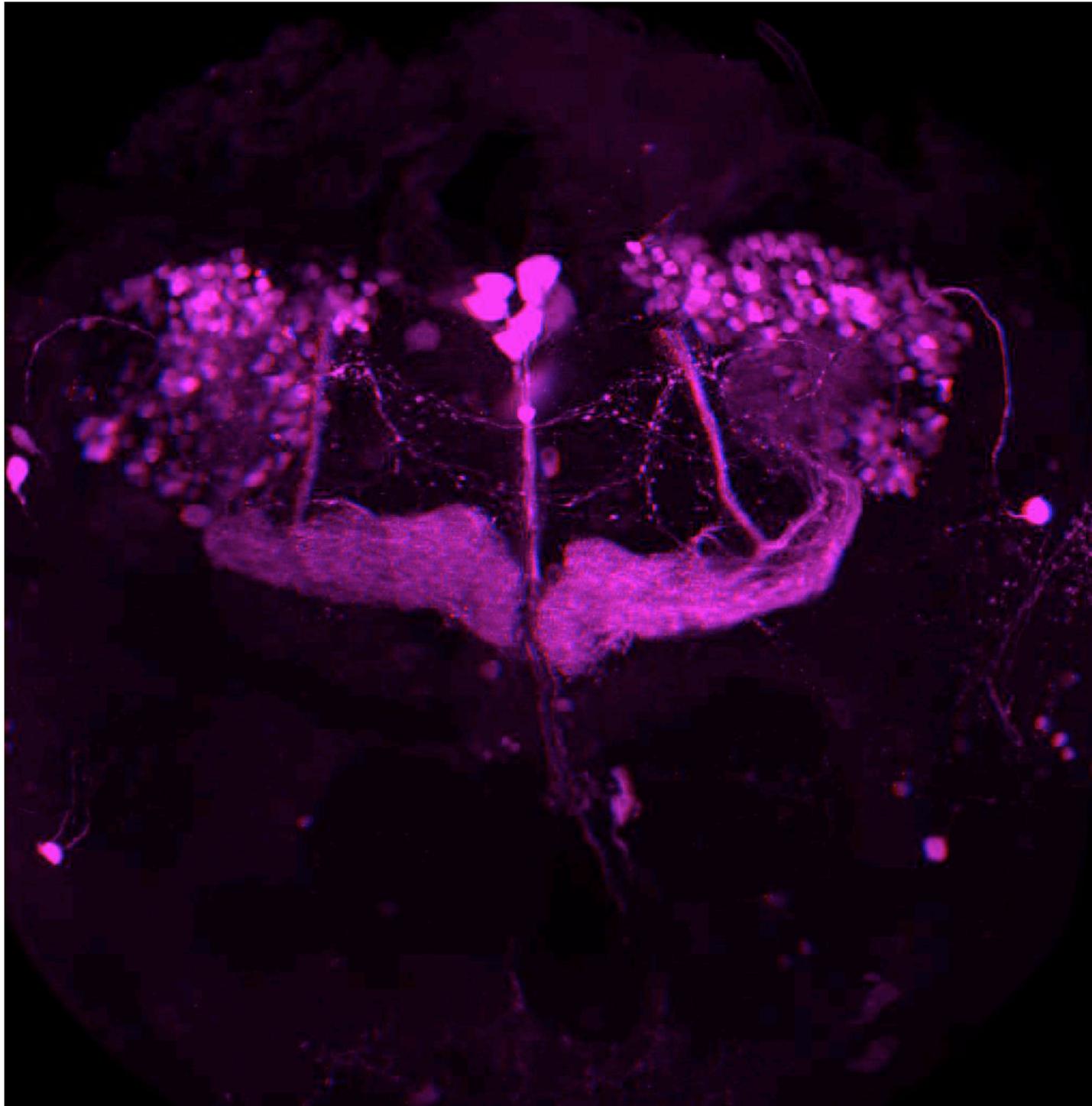
mbm





Expressionsmuster einiger Gal4-Treiberlinien



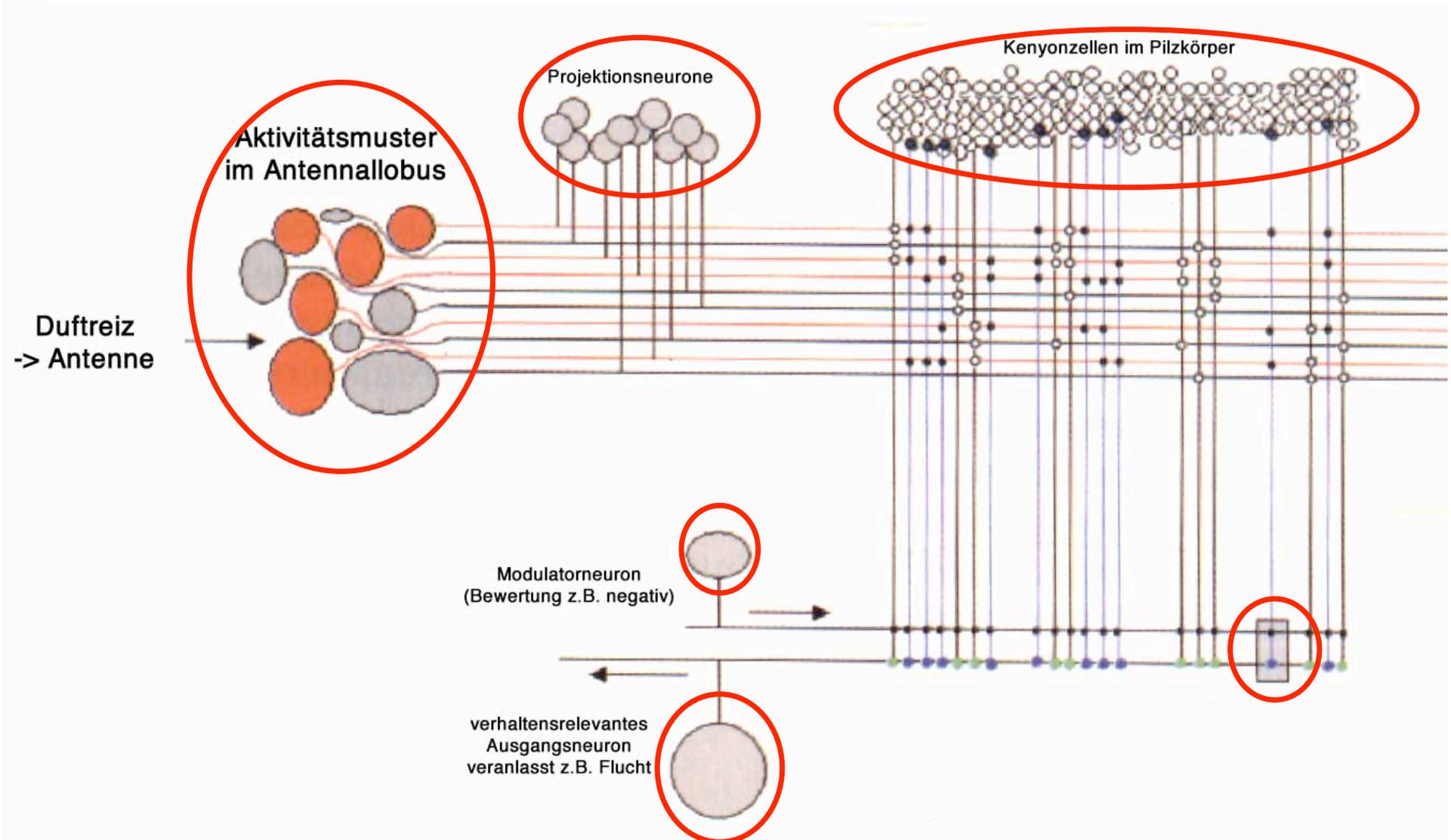


Mit dem Gal4/UAS-System kann eine Calmodulin-abhängige Adenylatcyclase auf rutabaga-mutantem Hintergrund wieder eingebracht werden.

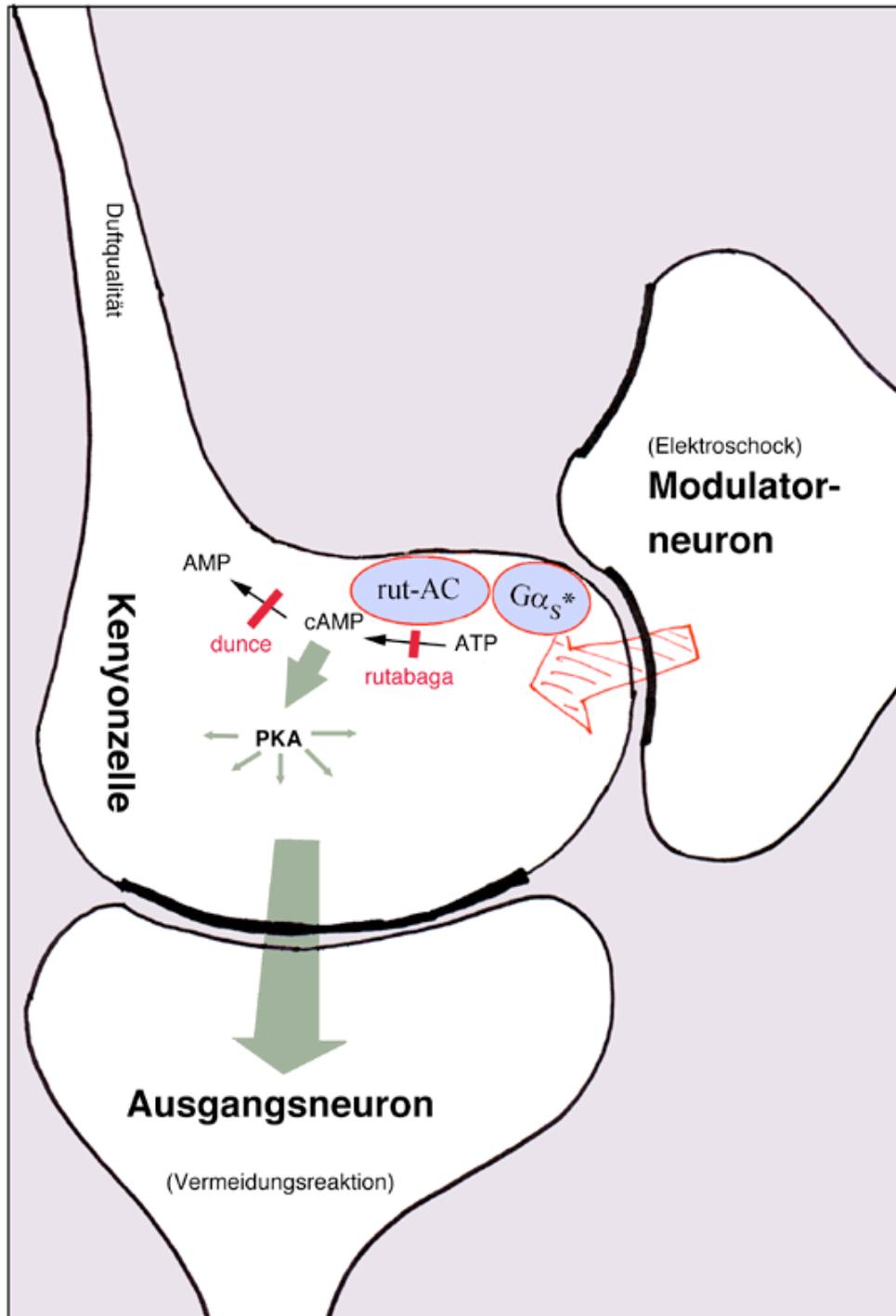
Dies rettet das Lernvermögen!



Die Pilzkörper als Lernmatrix



Synapsenverstärkung der Kenyonzellausgänge





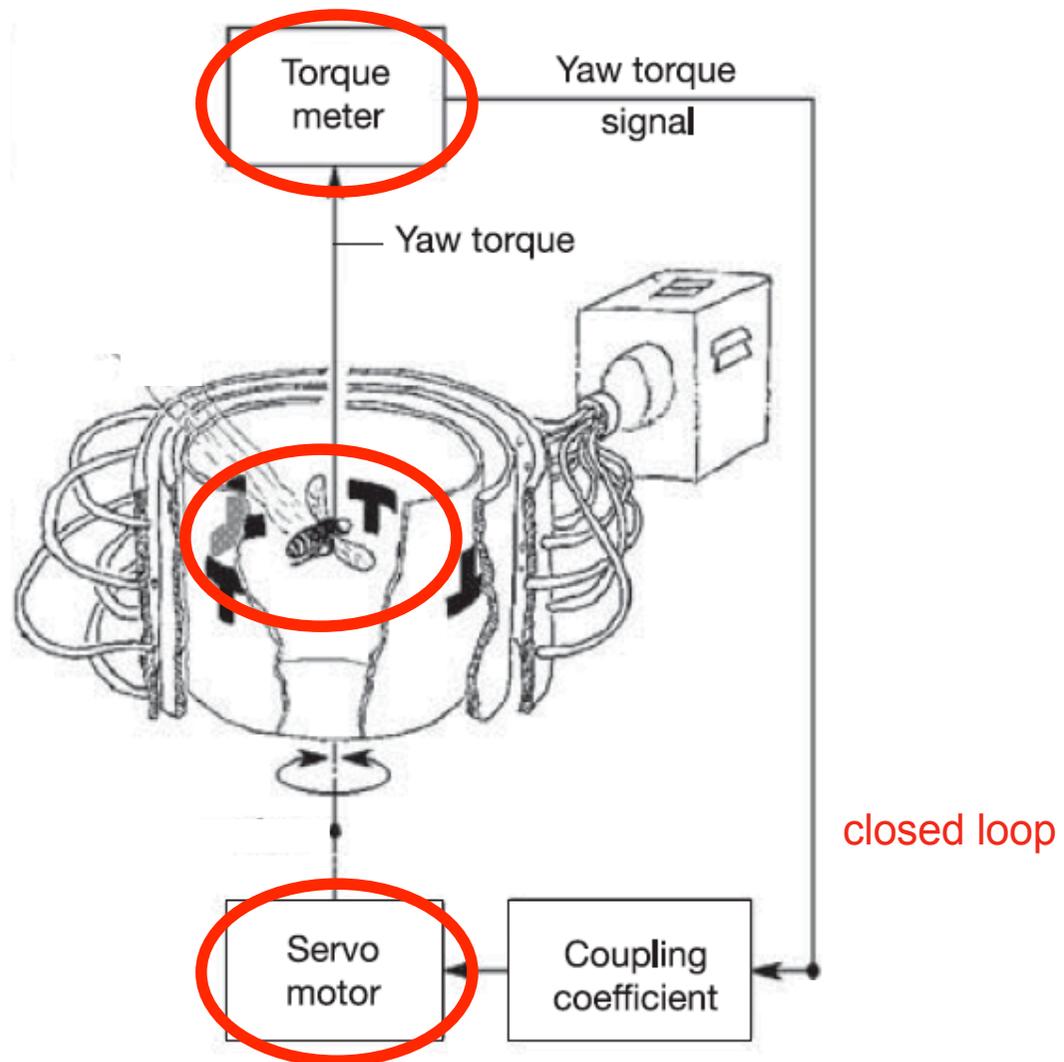
visuelles Verhalten



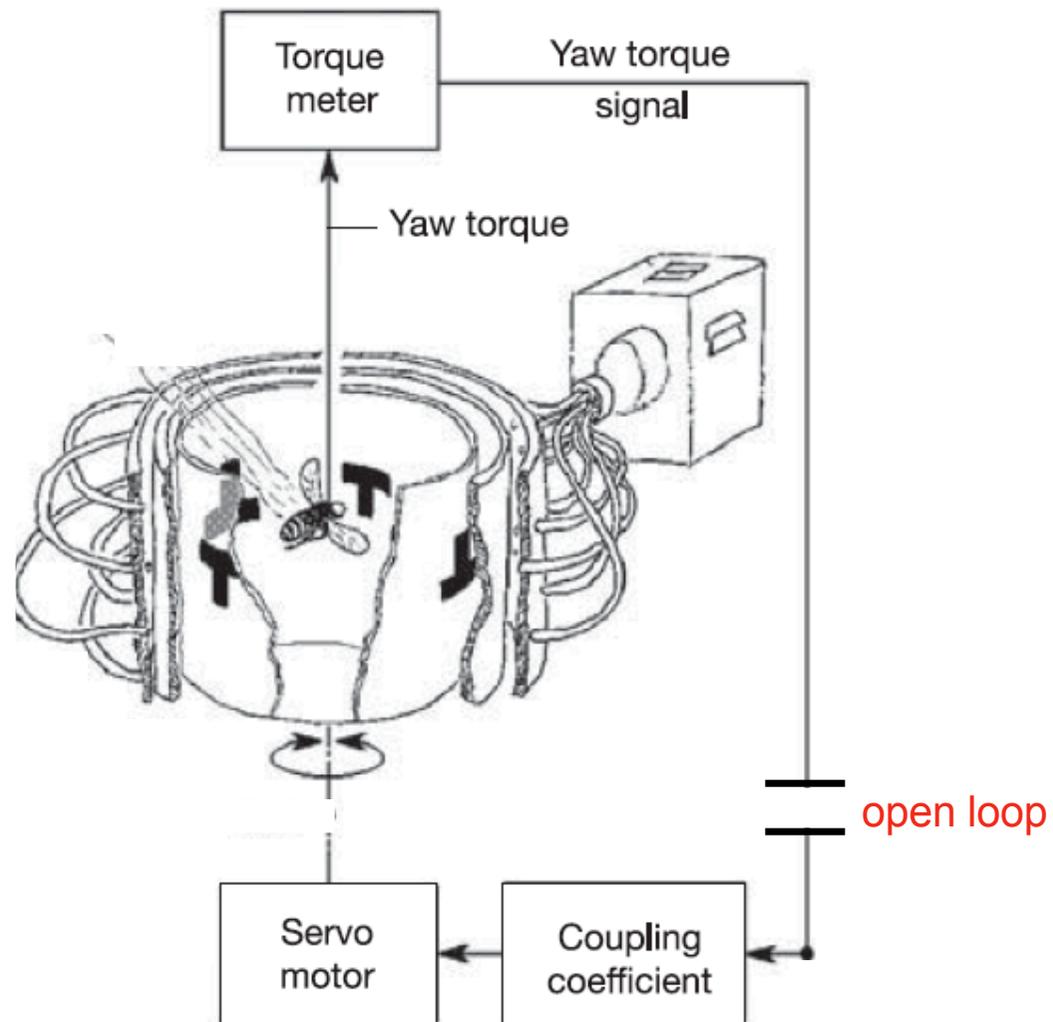
Stationärer Flug am Drehmomentkompensator

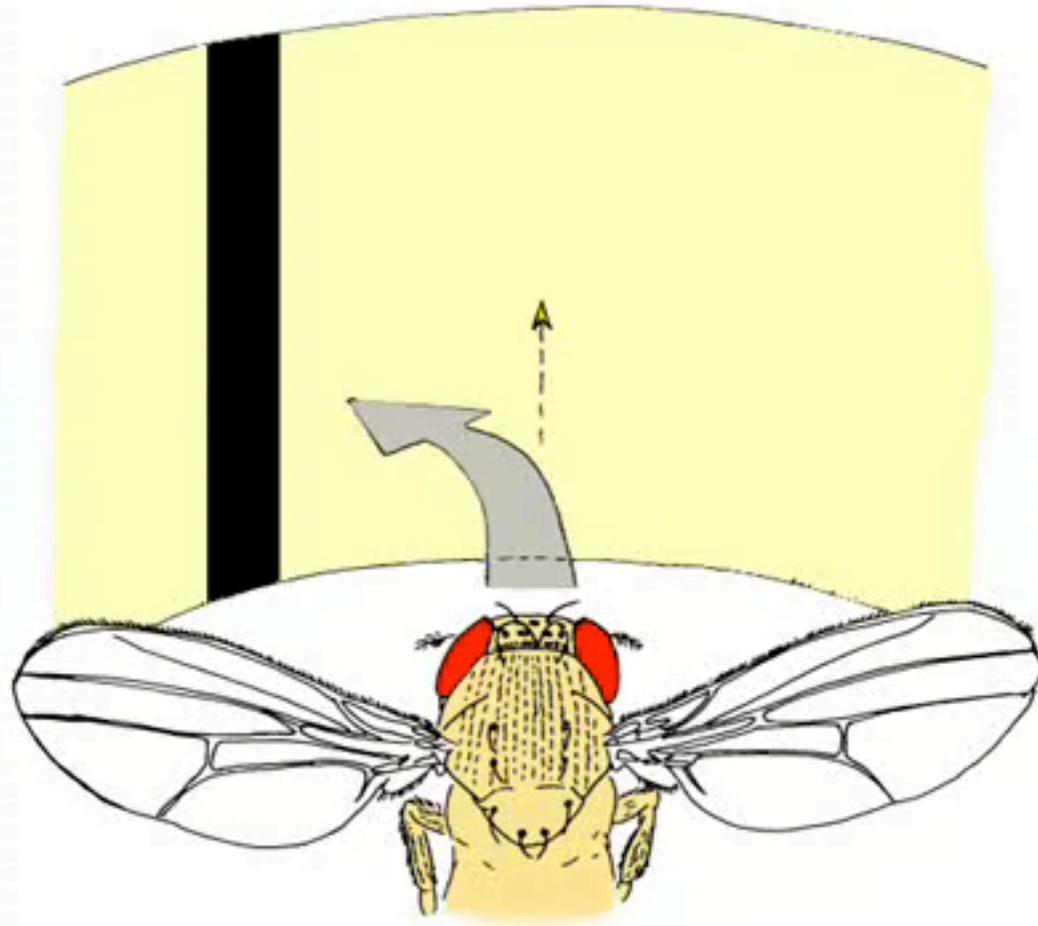


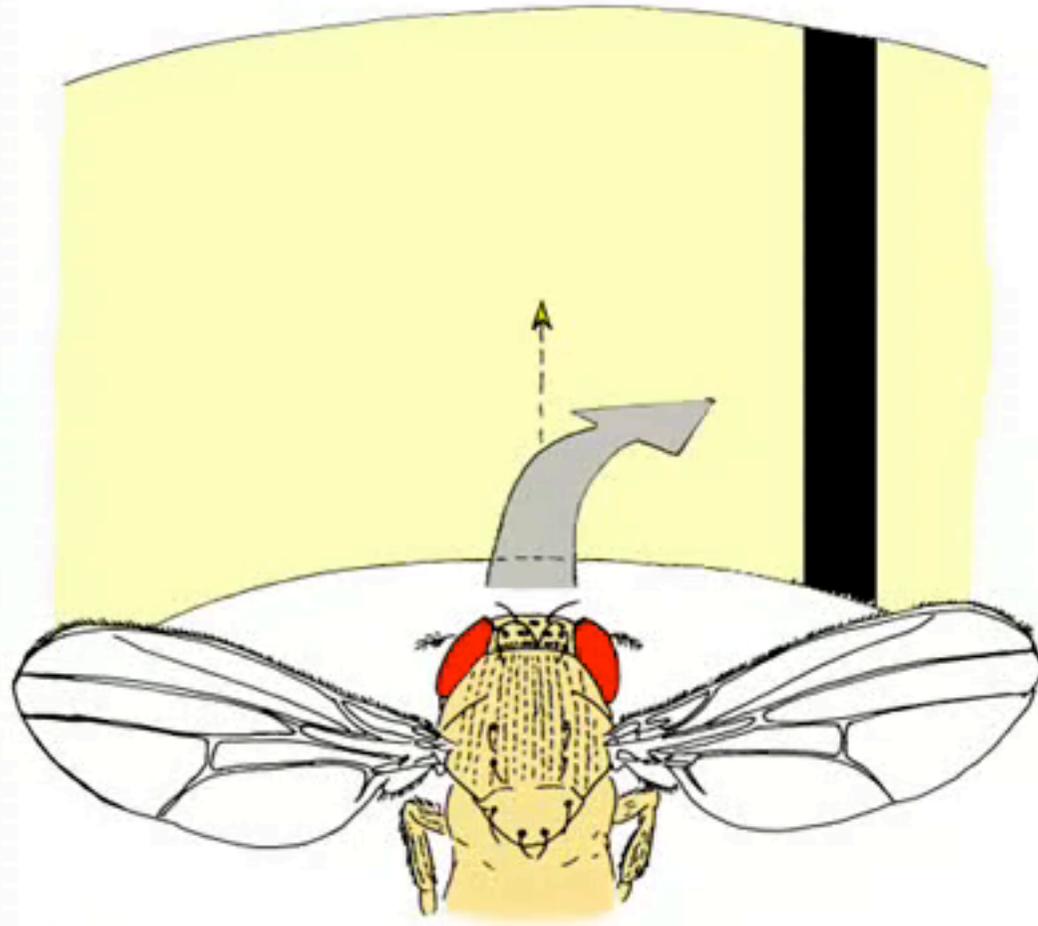
Flug am Drehmomentkompensator

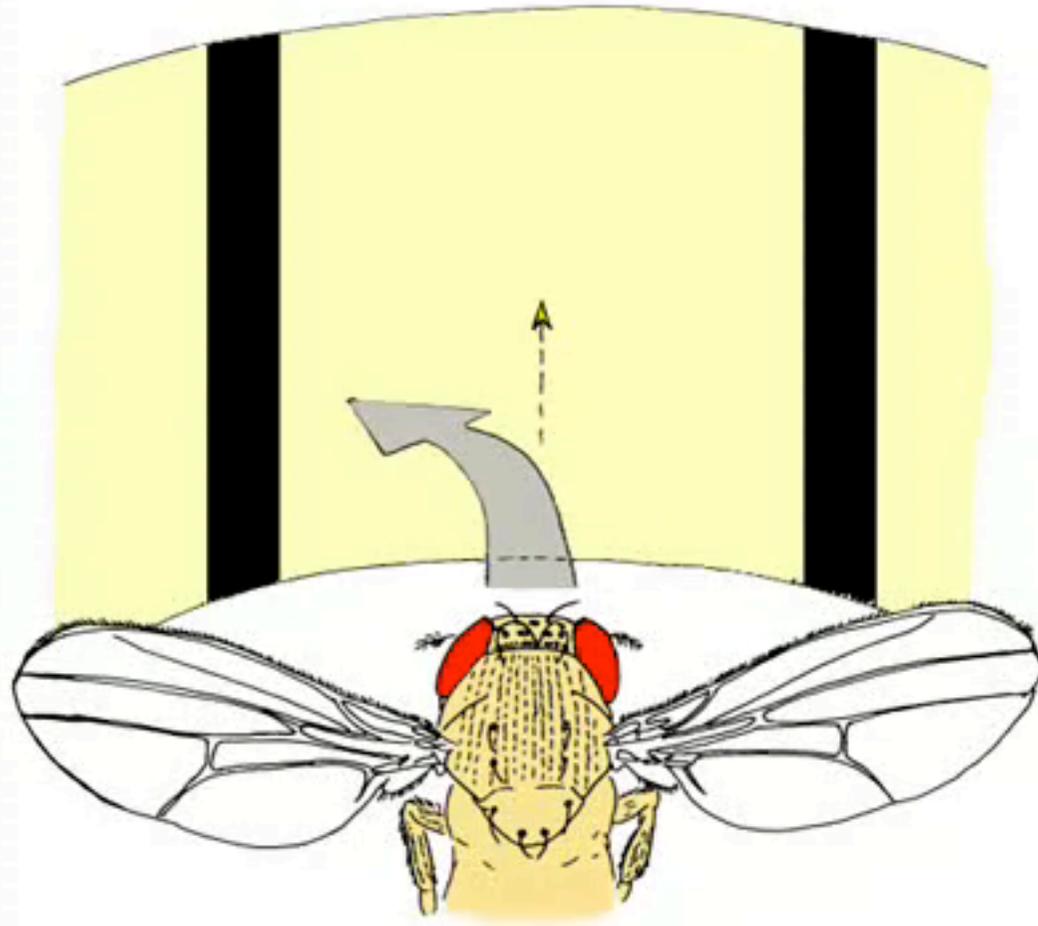


Flug am Drehmomentkompensator

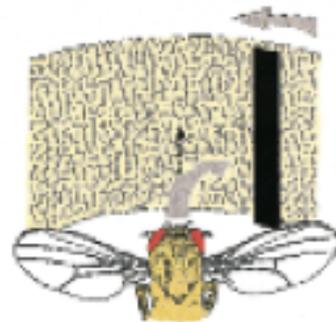
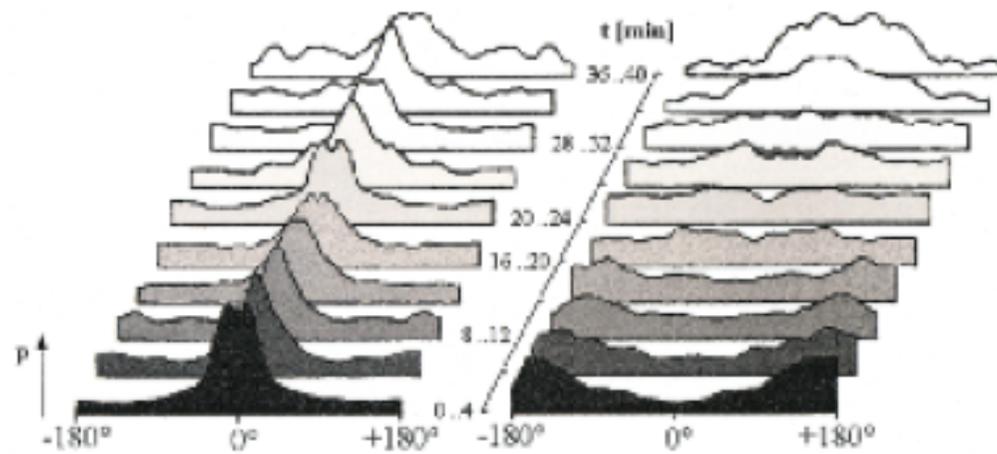




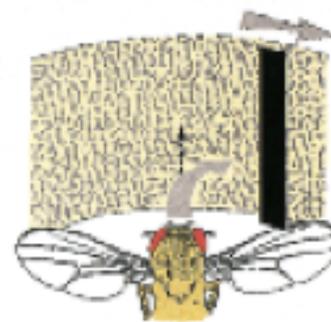




Flexibilität des Verhaltens einer Fliege am Drehmomentkompensator



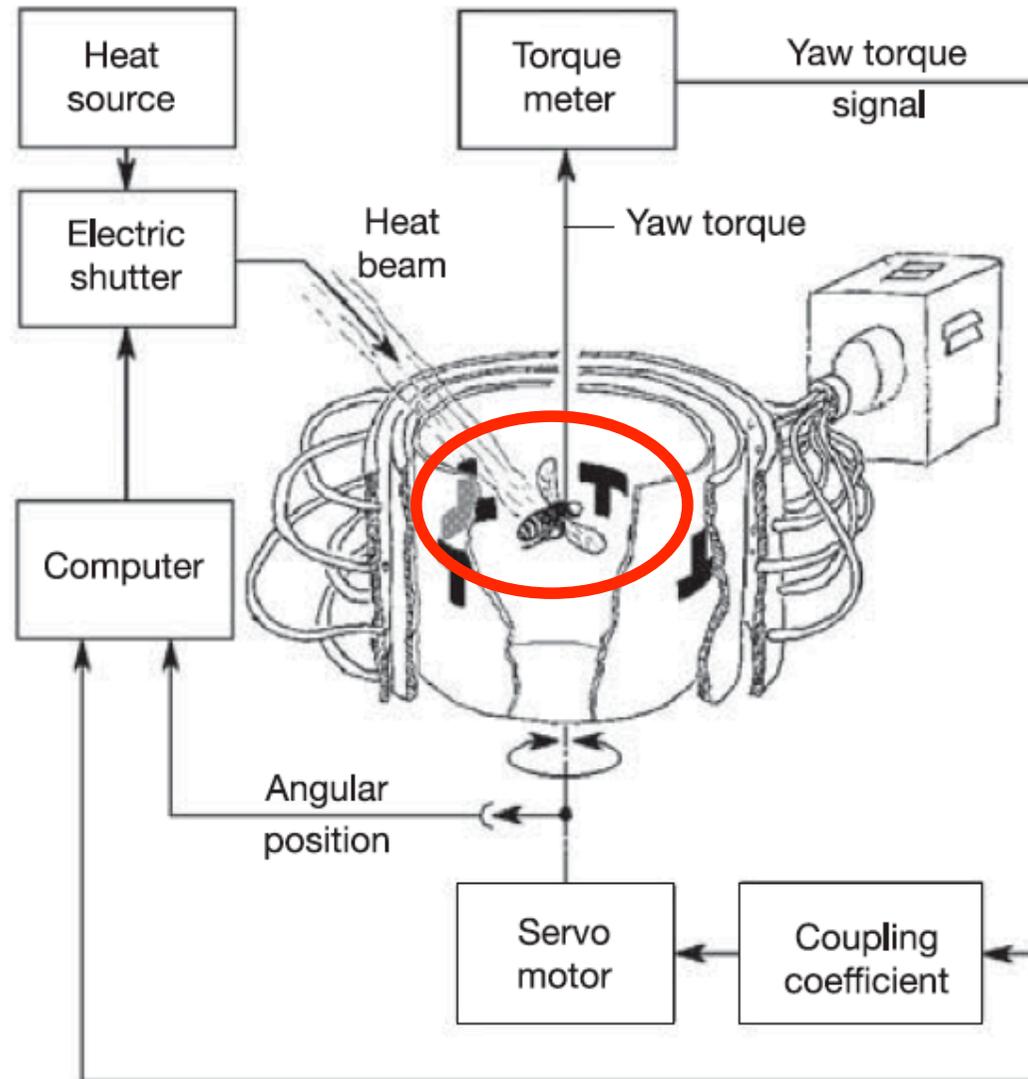
Drehmoment nach rechts,
Panorama nach links



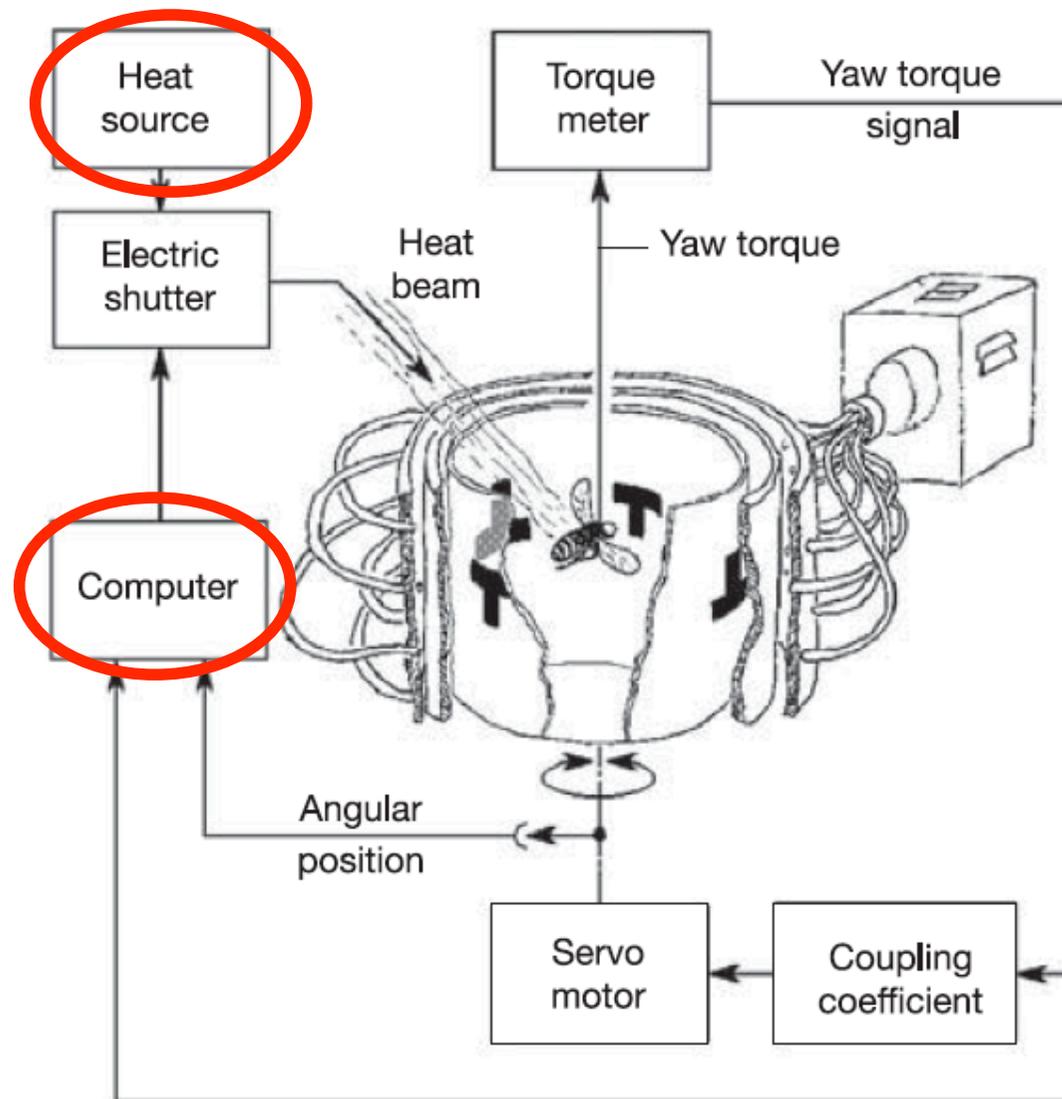
Drehmoment nach rechts,
Panorama nach rechts

assoziatives
visuelles Lernverhalten

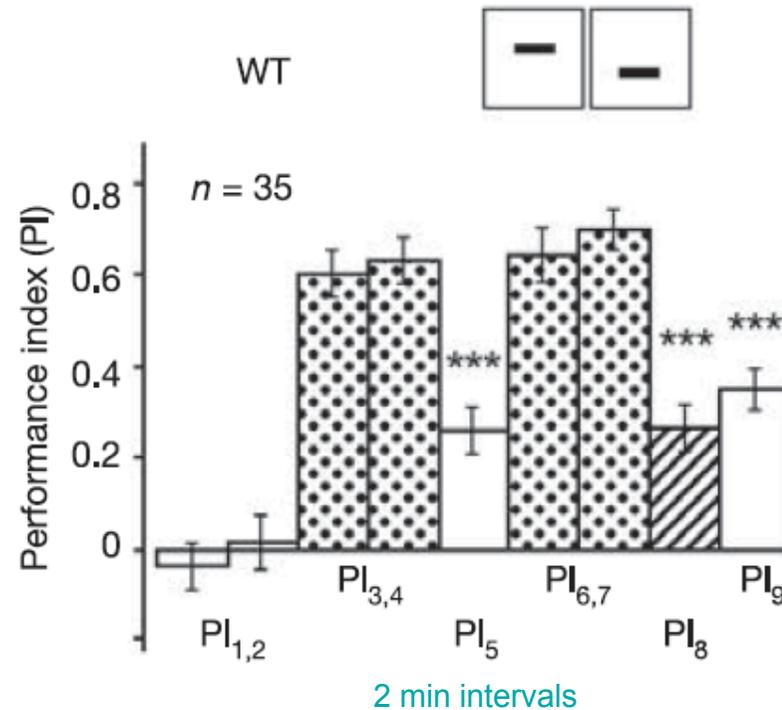
Lernparadigma am Drehmomentkompensator (closed loop)



Lernparadigma am Drehmomentkompensator (closed loop)



Experimentelle Vorgehensweise



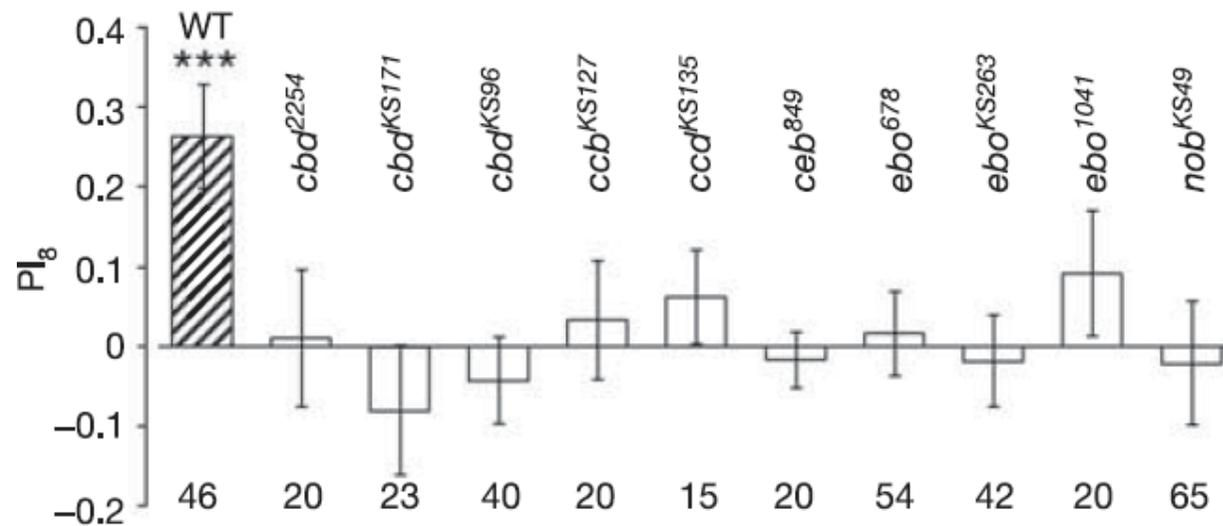
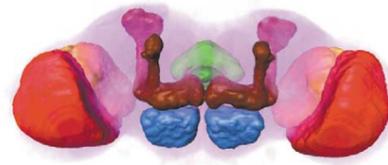
Definition PI: $(t_A - t_B)/(t_A + t_B)$

A = unbestraftes Muster

B = mit Hitze bestrafte Muster

t = Dauer des Zufliegens auf Muster

Zentralkomplexmutanten sind im visuellen Memory defekt



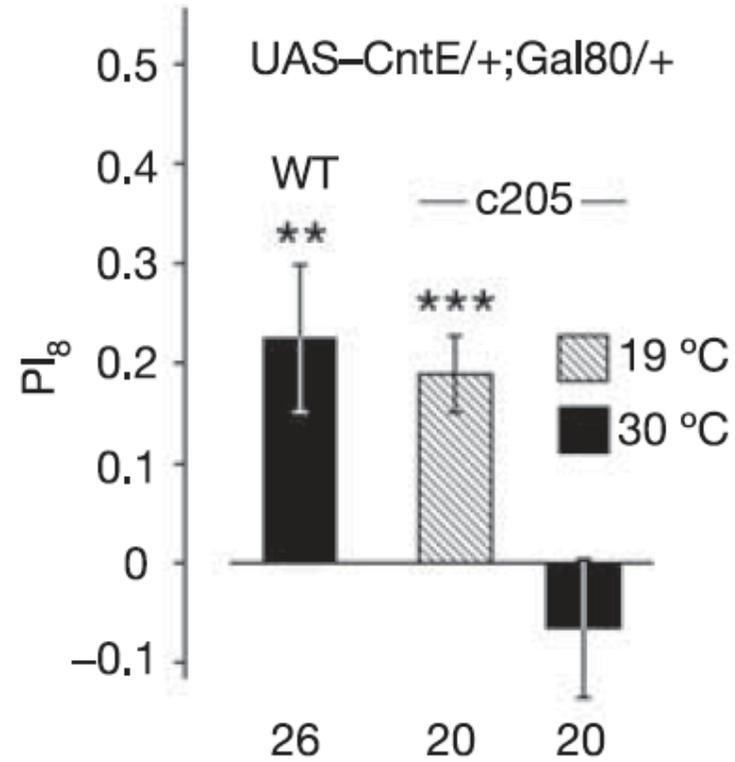
Definition PI: $(t_A - t_B)/(t_A + t_B)$

A = unbestraftes Muster

B = mit Hitze betraftes Muster

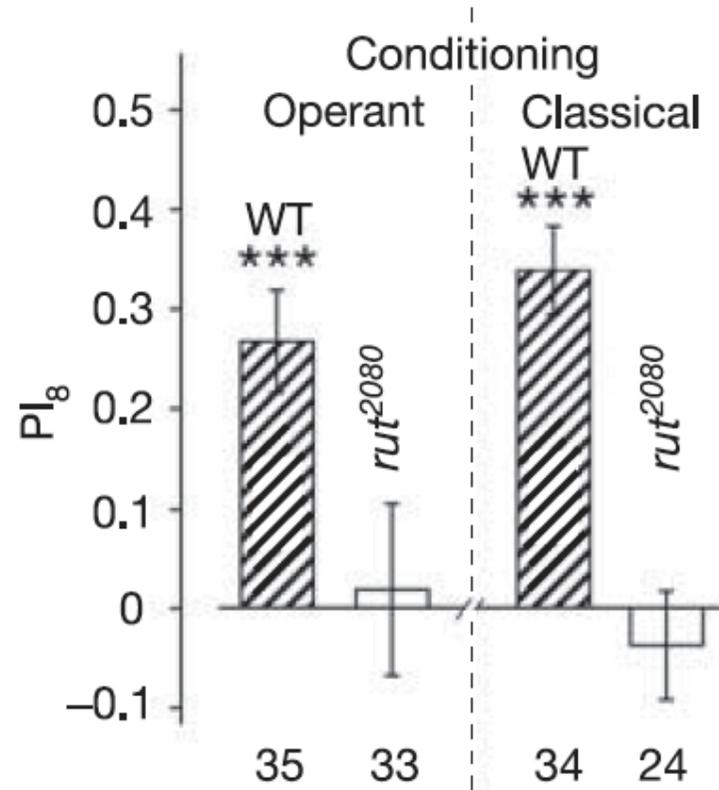
t = Dauer des Zufliegens auf Muster

Gal4 getriebene Expression der leichten
Kette von Tetanus Toxin in Zentralkörperzellen
eliminiert das visuelle Gedächtnis

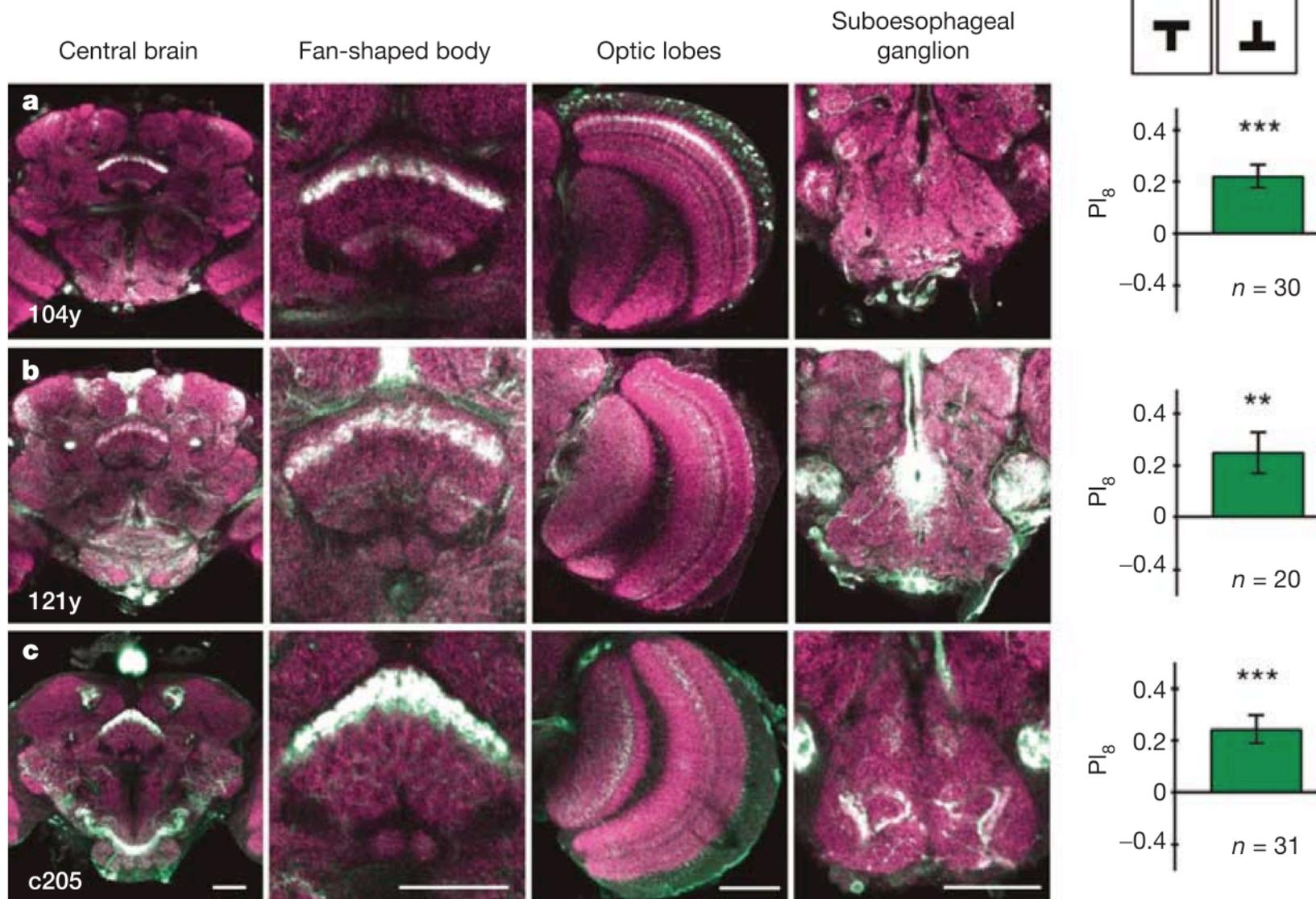


temperatursensitives Gal80 wurde verwendet

Eine Mutation im *rutabaga* Adenylatcyclase-Gen verhindert visuelles Gedächtnis

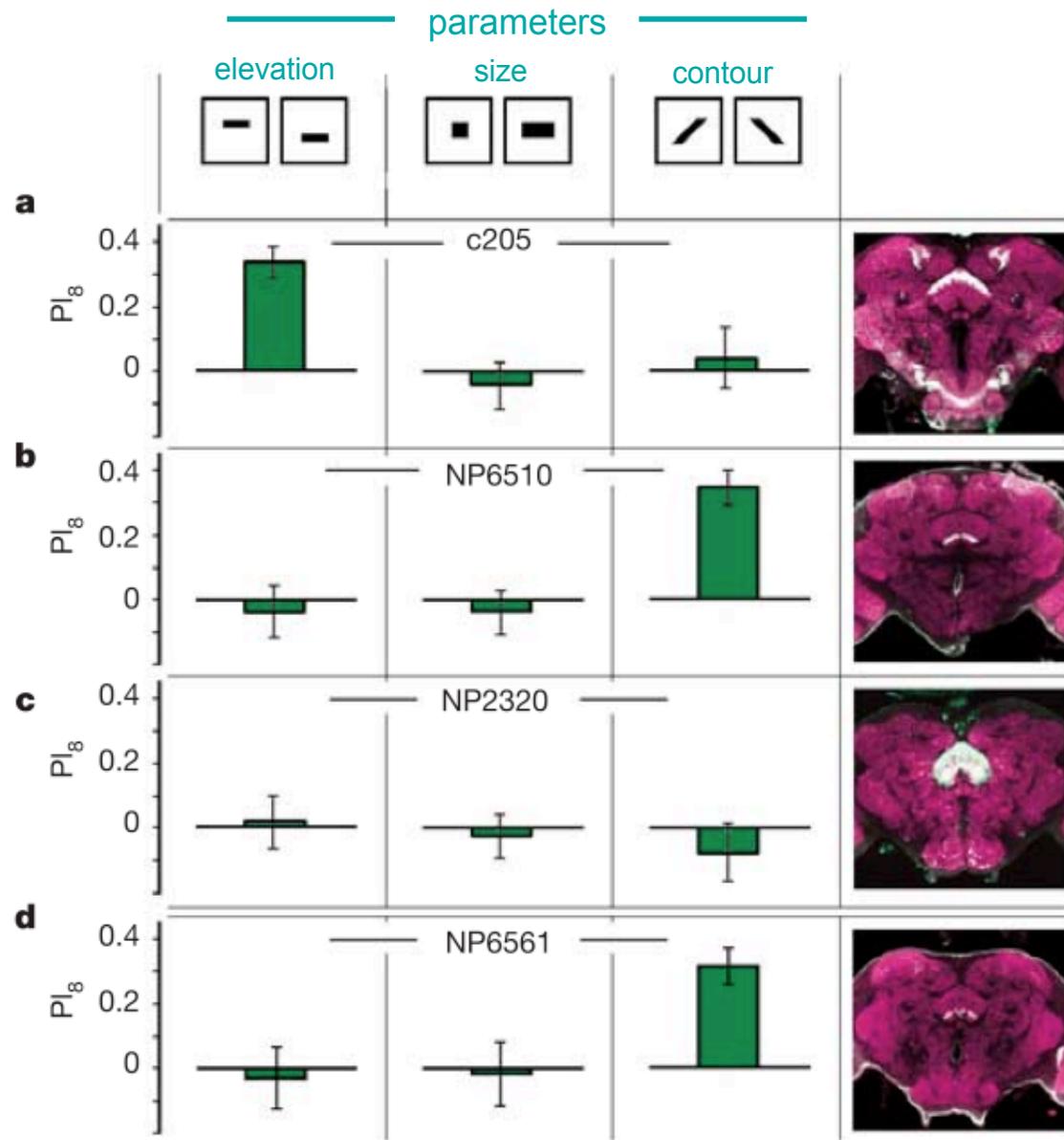


In welchen Nervenzellen kann ein *rut*⁺-Transgen visuelles Lernen in *rutabaga*-Mutanten wieder herstellen? (Rescue-Experiment)



Die Gedächtnispuren für Musterparameter sind räumlich getrennt

Musterspezifische Rettung des Lernvermögens durch Expression von *rut+* in Tangentialneuronen des fächerförmigen Körpers



Tangentialneurone
im **dorsalen**
fächerförmigen Körper

Tangentialneurone
im **ventralen**
fächerförmigen Körper

nur (!) Säulenneurone
im gesamten
fächerförmigen Körper

Tangentialneurone
im **ventralen**
fächerförmigen Körper