

Charakterisierung der Dynamik synaptischer Übertragung im visuellen System der Fliege

Ulrich Beckers

Bielefeld, 26. Juni 2009

Leistung neuronaler Systeme



Neuronale Systeme ermöglichen vielfältige komplexe Verhalten.

Auch einfachere Tiere zeigen ein komplexes Verhaltensrepertoire.

Wie können komplexe Systeme analysiert werden?

Feststellung:

- Gehirne sind sehr komplexe informationsverarbeitende Systeme.

Problem:

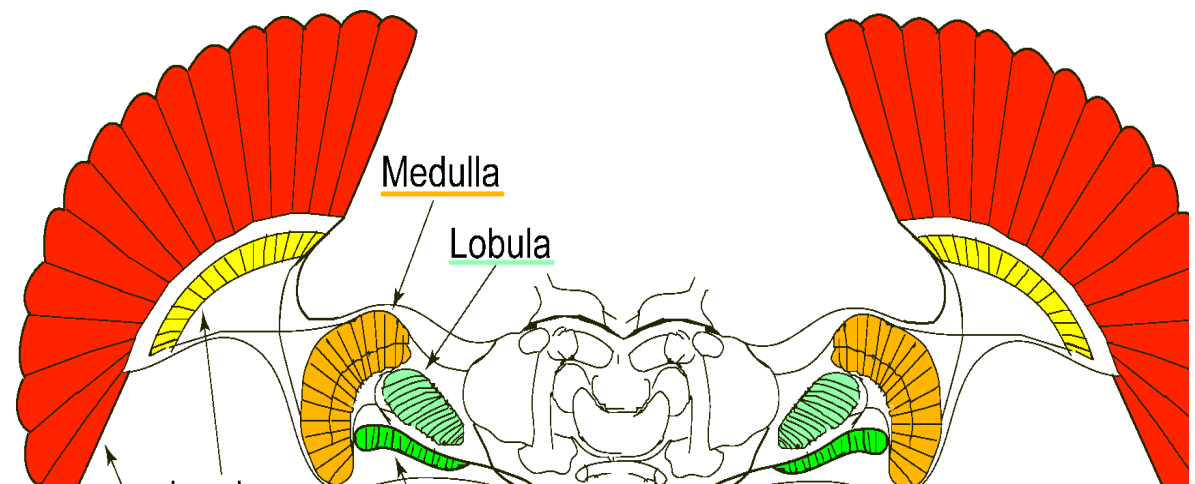
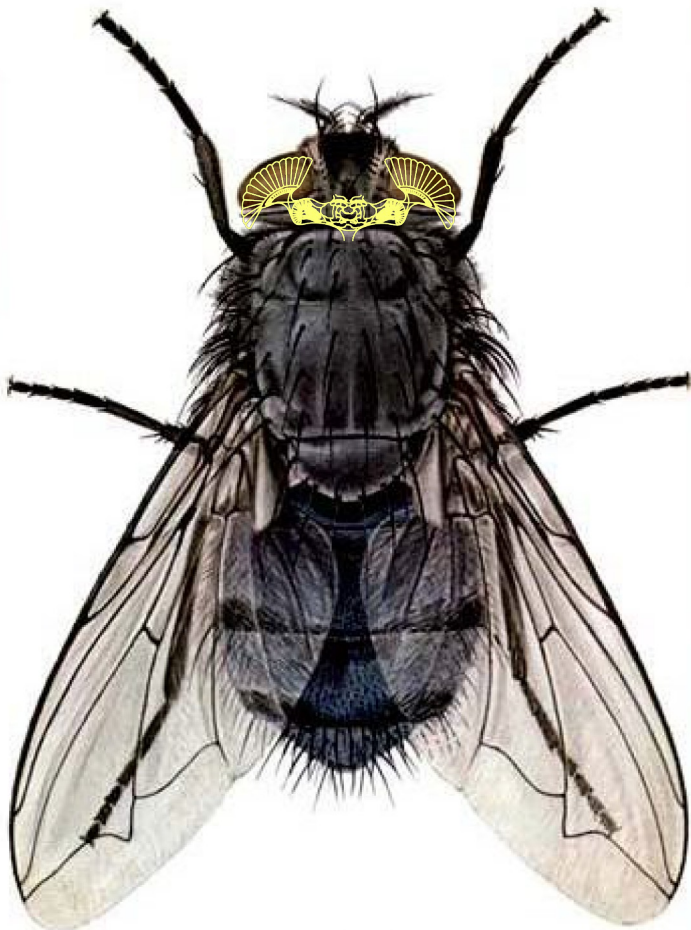
- Eine Analyse des Gesamtsystems ist schwerlich möglich.

Ansatz:

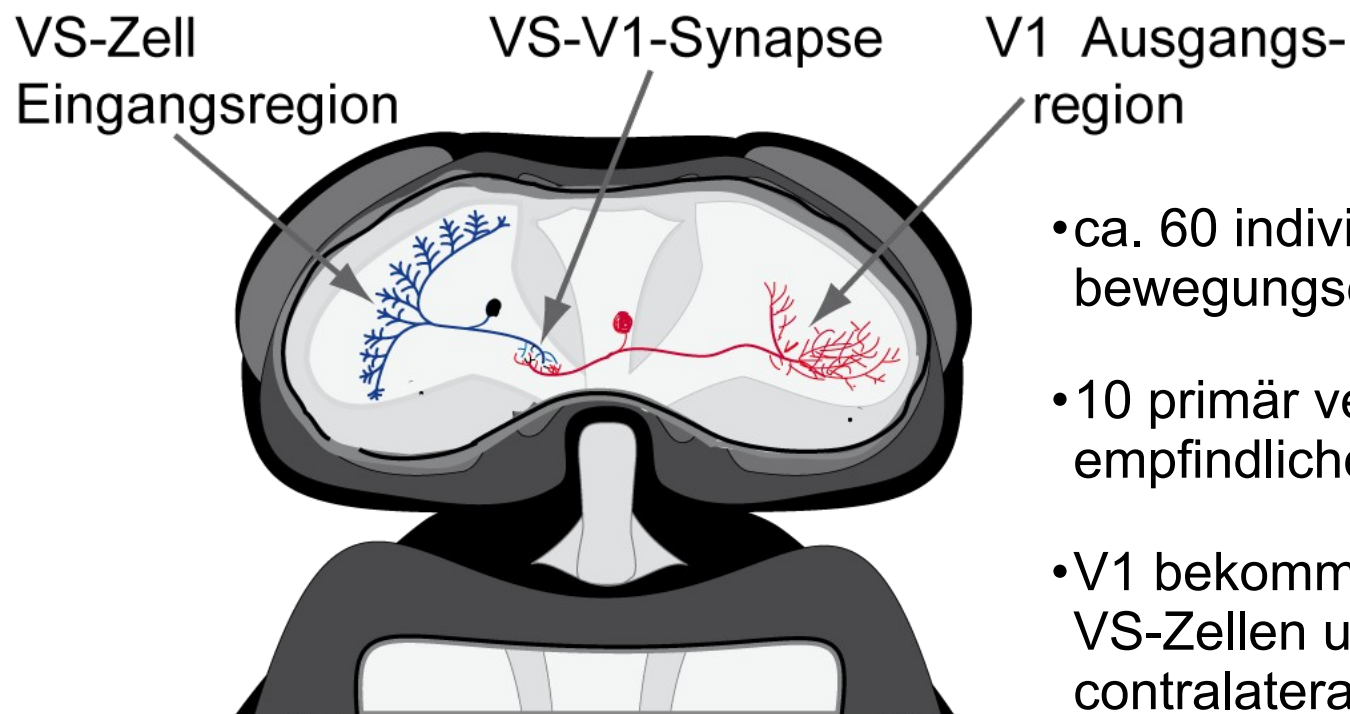
- Unterteilung in Untereinheiten abnehmender Komplexität.
 - ➔ Untersuchung der synaptischen Informationsübertragung.

Die Fliege als Modellsystem

Schematische Darstellung eines Fliegenhirnschnittes:

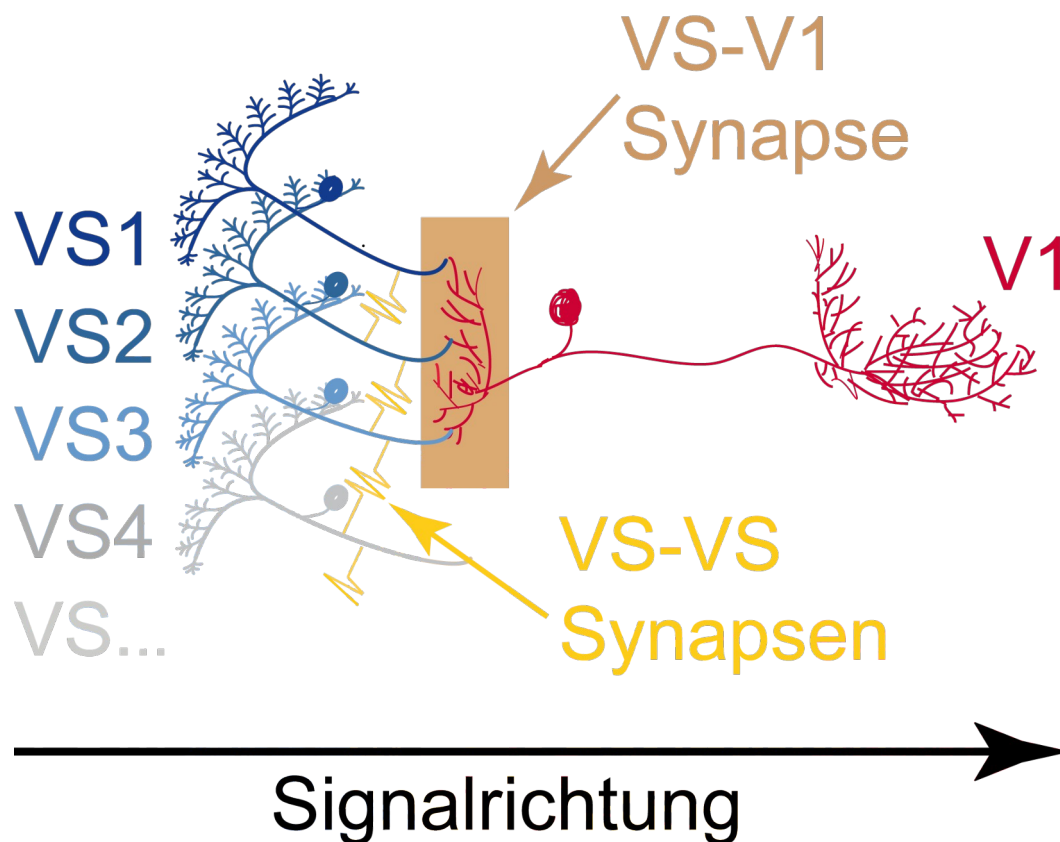


Die Tangentialzellen der Lobulaplatte



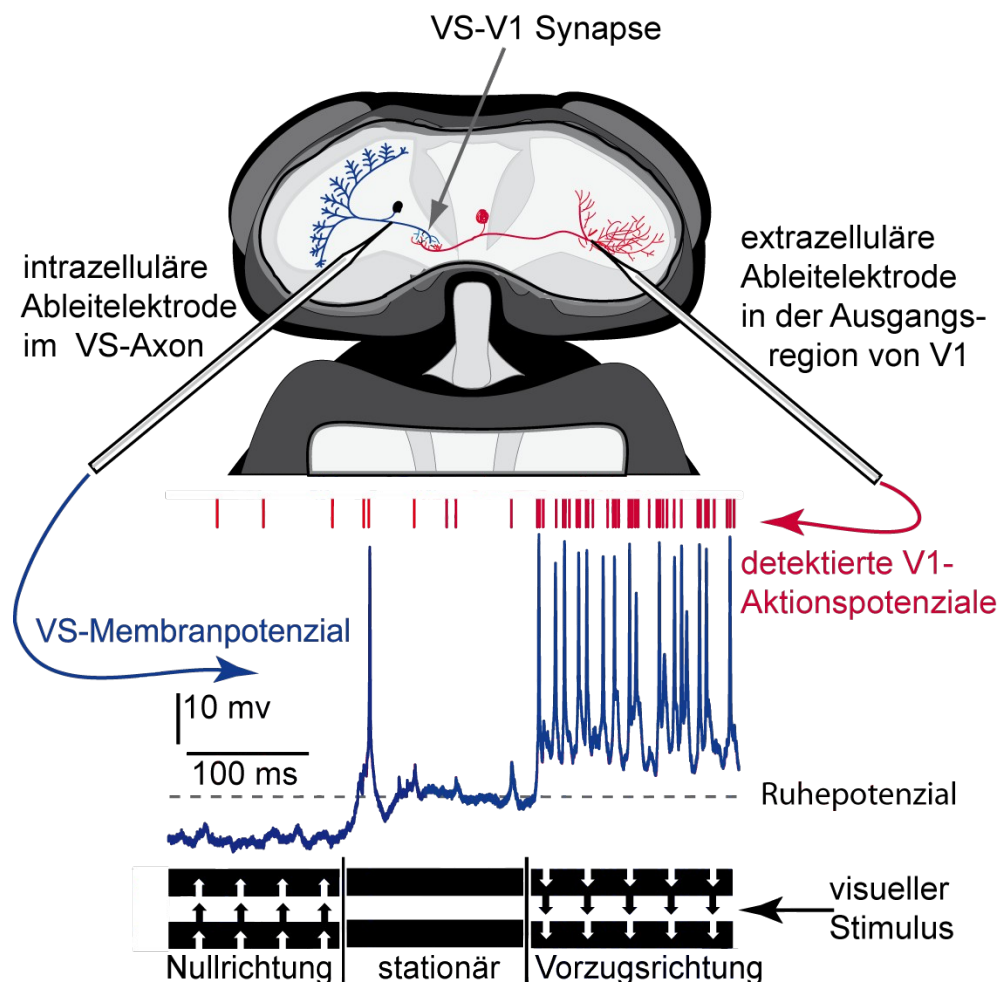
- ca. 60 individuell bestimmbare bewegungsempfindliche Zellen.
- 10 primär vertikal bewegungsempfindliche VS-Zellen.
- V1 bekommt direkten Eingang von VS-Zellen und leitet das Signal in die contralaterale Hirnhälfte.

Die VS-V1-Synapse



- VS1 und V1 sind elektrisch synaptisch verbunden.
- V1 bekommt direkten Eingang von mindestens 3 VS-Zellen (VS 1-3).
- VS-Zellen sind elektrisch schwach mit ihren Nachbar-VS-Zellen gekoppelt.

Die Signalstruktur der VS und V1-Zelle



- VS-Zellen weisen im Axon gradierte Signale mit aufgelagerten Spikes auf.
- V1 leitet das Signal axonal nur durch Aktionspotenziale fort.

Wie kann die synaptische Übertragung systematisch analysiert werden?

Bisheriger Ansatz zur Analyse synaptischer Übertragung:

Visuelle Reizung der VS-Zellen.

Problem:

VS-Zellen sind durch visuelle Reizung nicht einzeln erregbar.

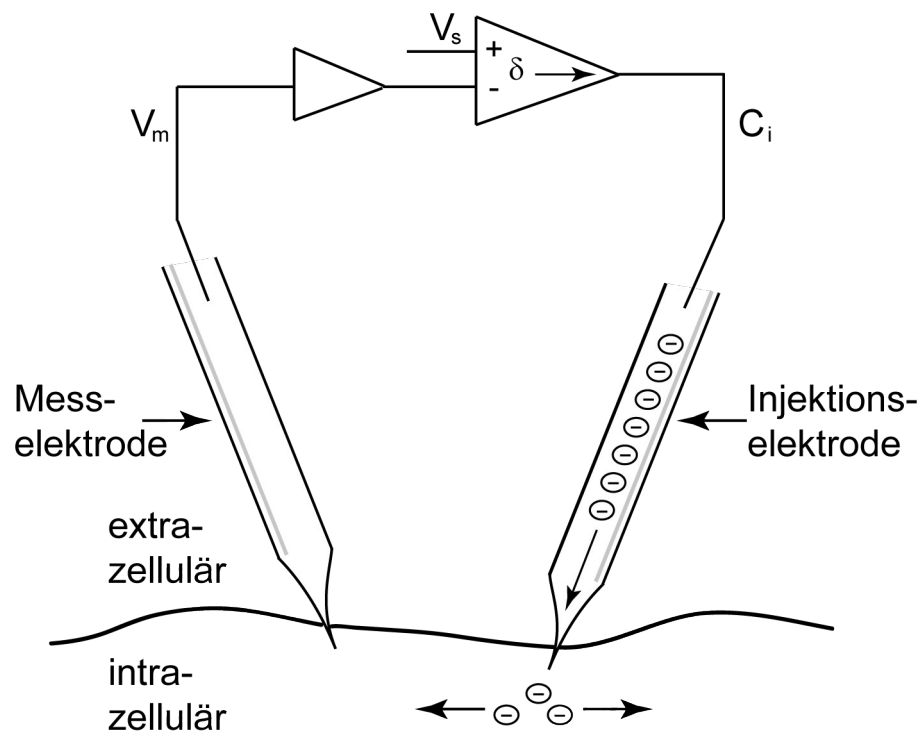
Es ist nicht möglich ein isoliertes graduiertes oder transientes Signal in VS zu induzieren.

Das VS-Membranpotenzial ist durch visuelle Reizung nicht identisch von Versuch zu Versuch reproduzierbar.

Meine Methode:

Das Membranpotenzial einer VS-Zelle wird mit der Voltage-Clamp-Technik kontrolliert.

Die Voltage-Clamp-Technik



Mit der Voltage-Clamp-Technik kann das Zellmembranpotenzial durch gezielte Strominjektion kontrolliert werden.

Es wird immer genau so viel Strom injiziert, wie zum Erreichen des Sollwertes notwendig ist.

Bei kleinen Zellen wird die Strominjektion und Potenzialmessung zeitlich getrennt über **eine** gemeinsame Elektrode ausgeführt (*single electrode voltage clamp*).

Systematische Analyse der Signalübertragung

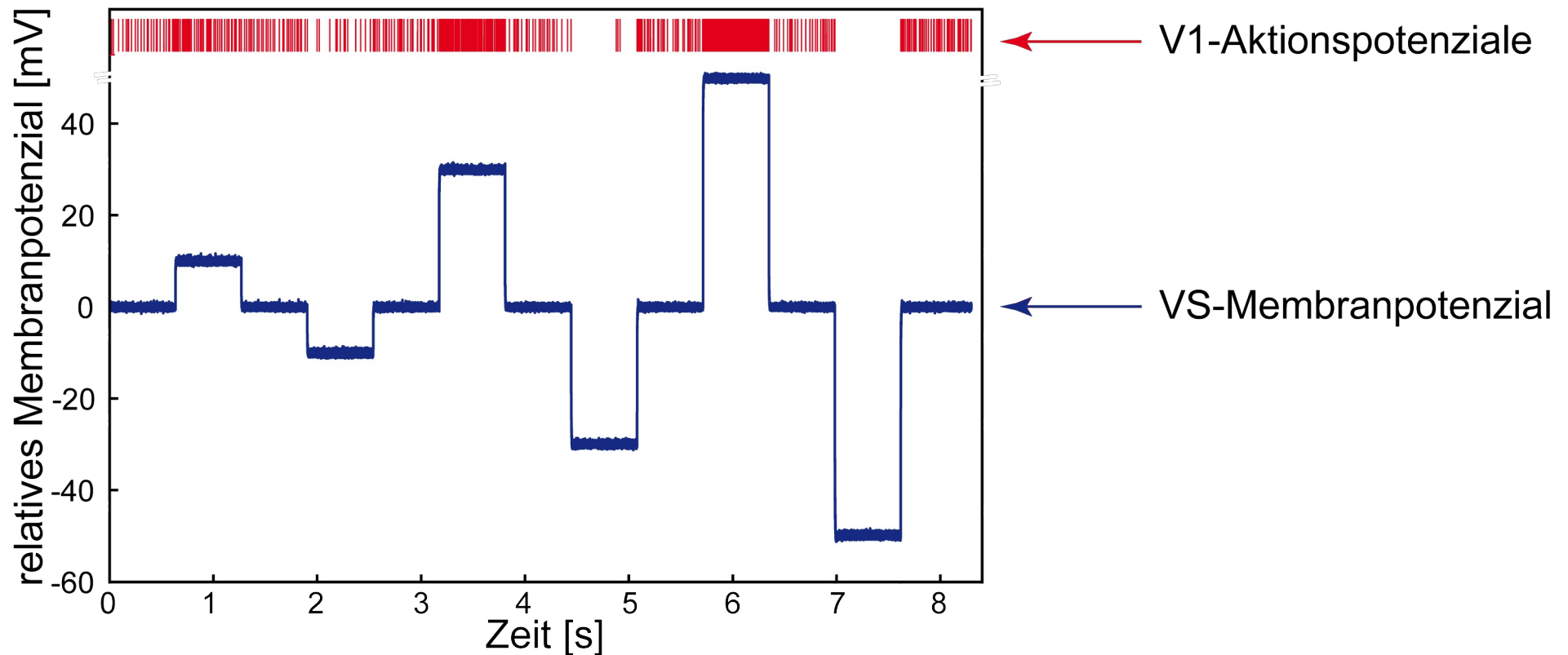
Das Signal der präsynaptischen Zellen besteht aus zwei Komponenten.

Wie wirkt sich das präsynaptische graduierte Membranpotenzial postsynaptisch aus?

Welchen Einfluss haben die VS-Spikes bei der synaptischen Übertragung?

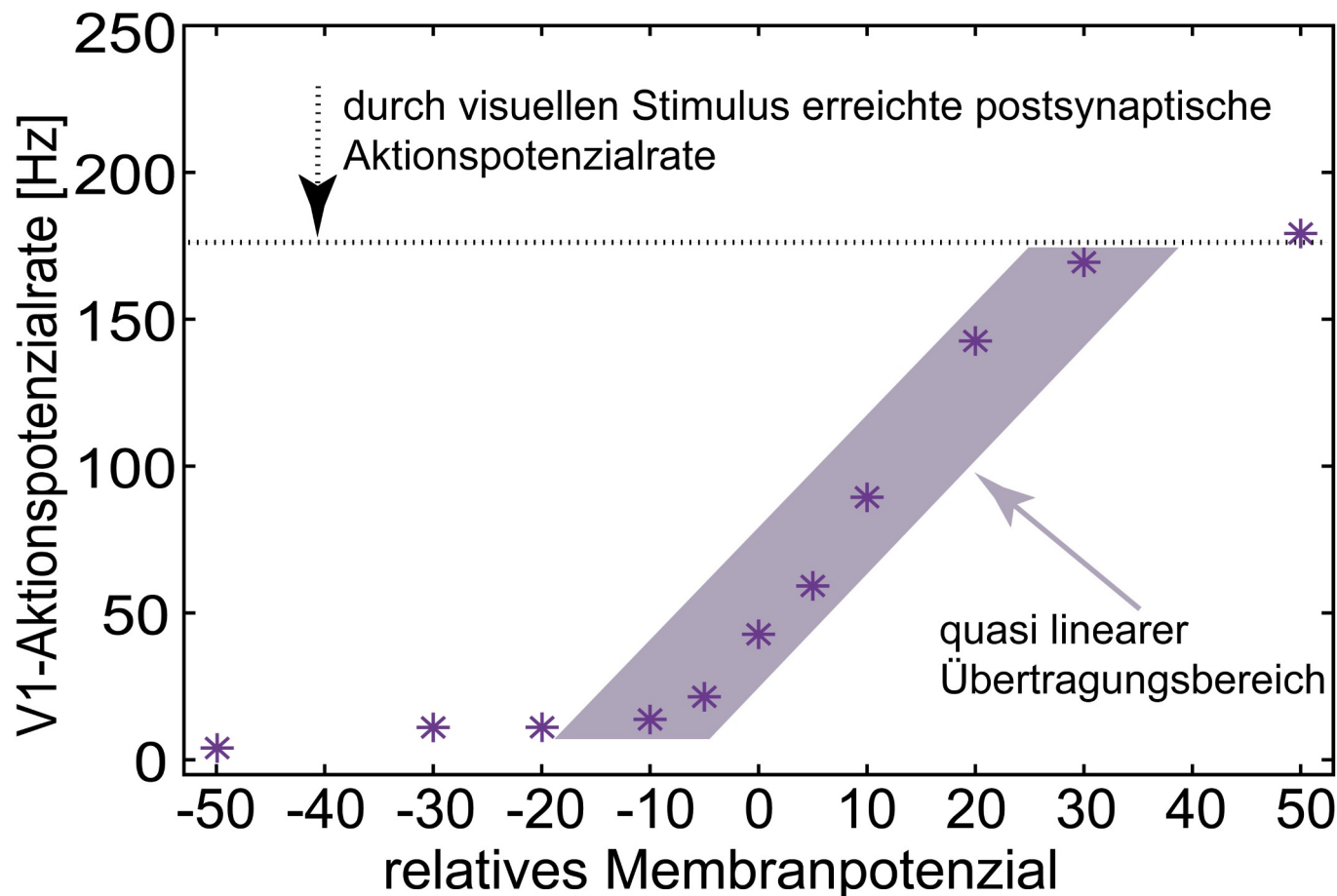
—▶ Beide Komponenten werden getrennt analysiert.

Der gradierte Arbeitsbereich der VS-V1-Synapse



Graduierte De- und Hyperpolarisation einer einzigen VS-Zelle beeinflusst die postsynaptische Aktionspotenzialrate.

Der gradierte Arbeitsbereich der VS-V1-Synapse



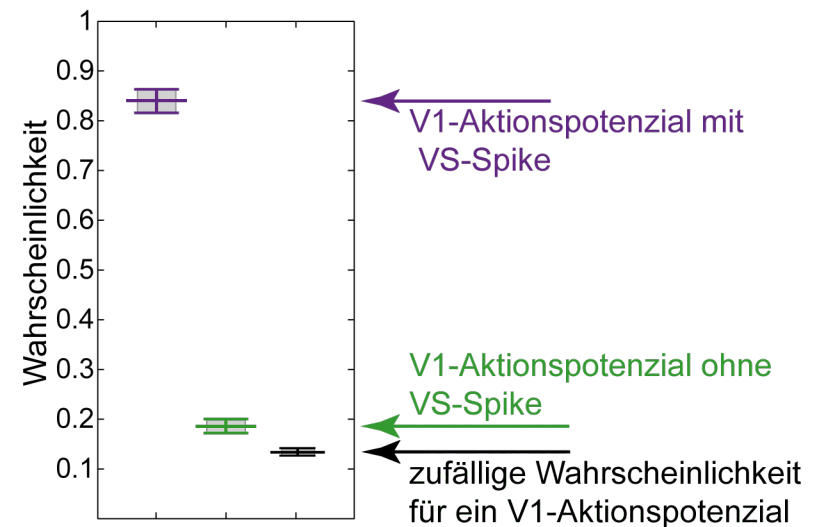
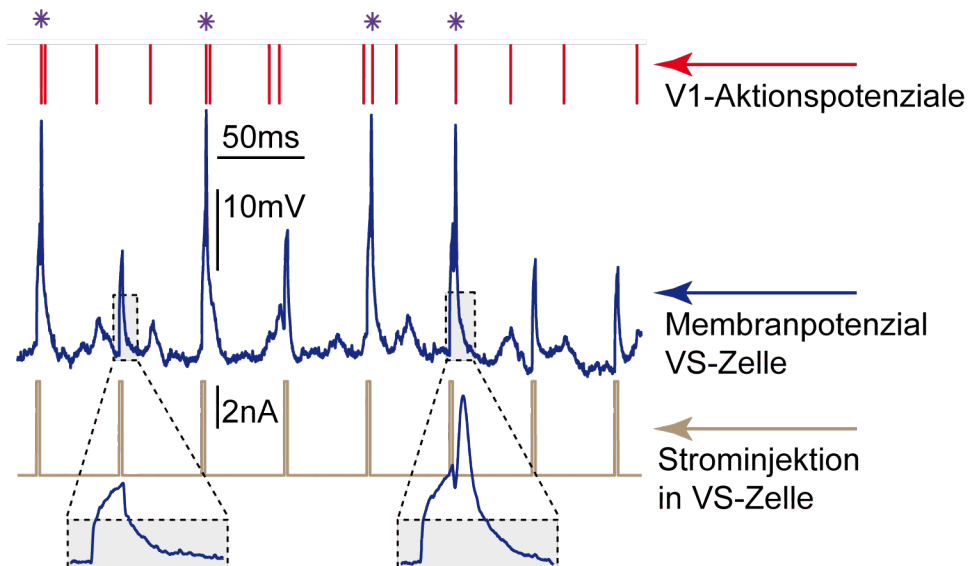
Die V1-Aktionspotenzialrate hängt über einen großen Bereich weitgehend linear vom VS-Potenzial ab.

Der Arbeitsbereich der Synapse übertrifft die durch visuelle Reizung induzierbaren gradierten Potenzialänderungen.

Ein detaillierter Blick auf die Rolle der VS-Spikes

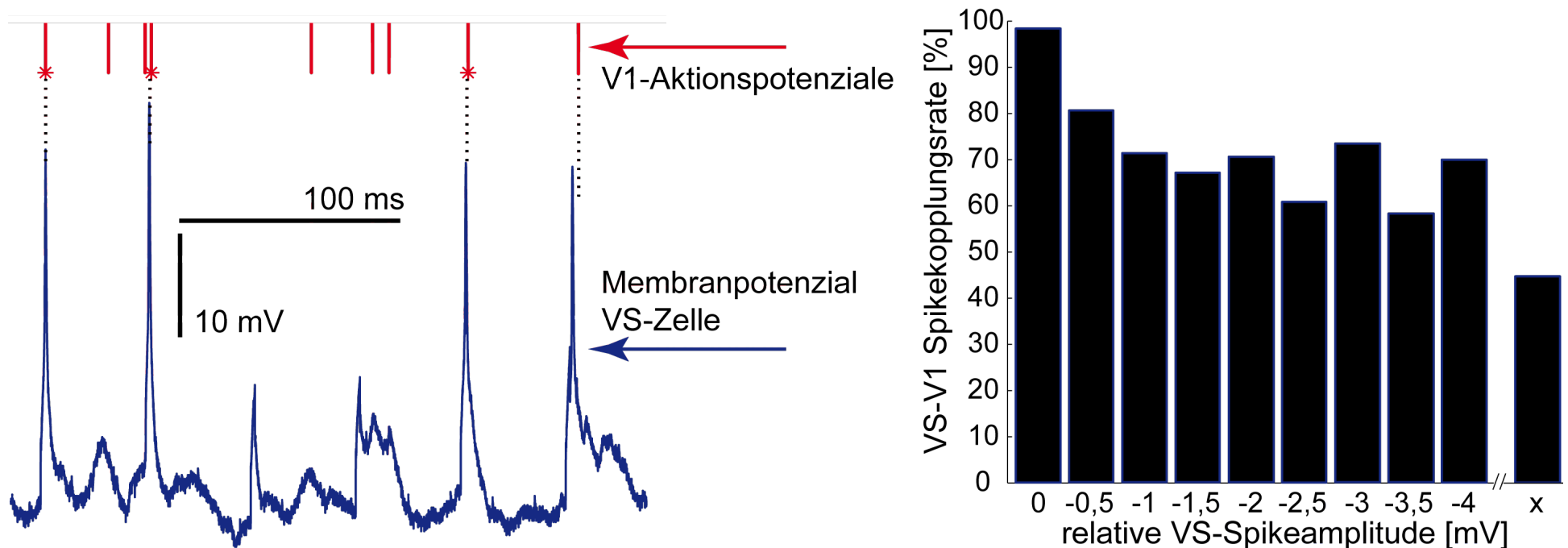
Fragestellung: Was ist die Rolle der VS-Spikes bei der Signalübertragung an der VS-V1-Synapse?

VS-Spikes lösen mit hoher Wahrscheinlichkeit Aktionspotenziale in V1 aus



- VS-Spikes lösen mit hoher Wahrscheinlichkeit V1-Aktionspotenziale aus.
- Wird durch einen Strompuls kein VS-Spike ausgelöst, ist die Wahrscheinlichkeit für ein V1-Aktionspotenzial höher als die statistisch-zufällige Erwartung.

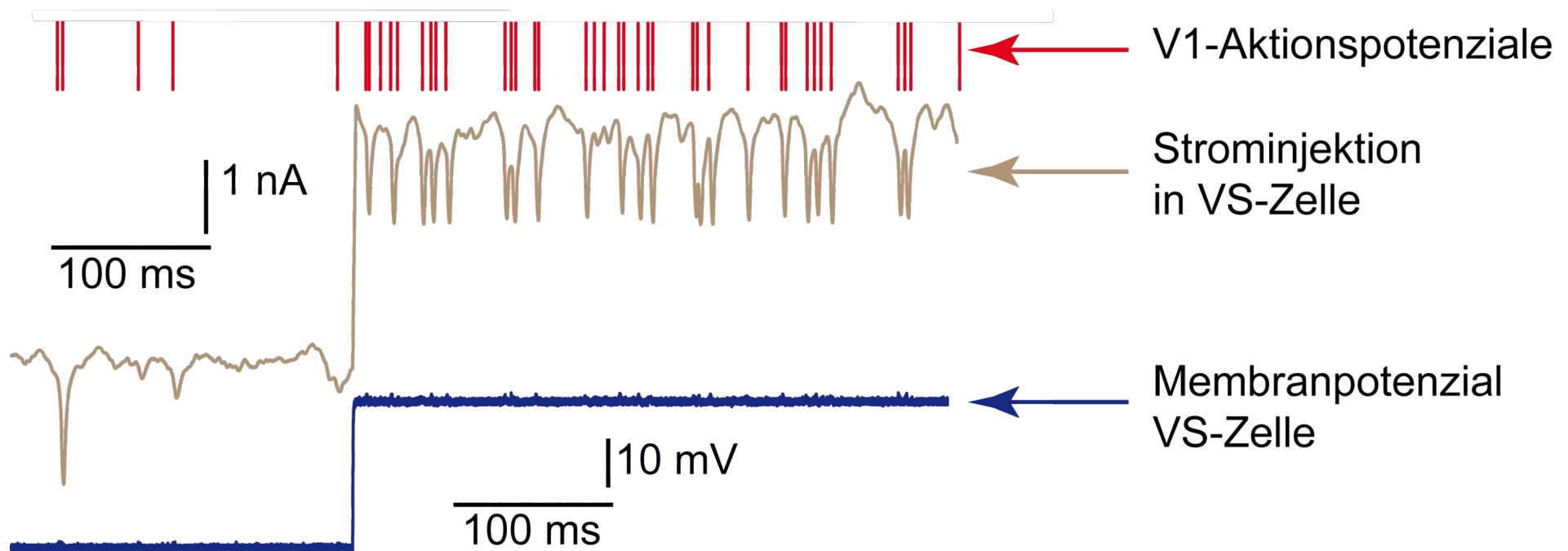
Die V1-Spikewahrscheinlichkeit wird von der VS-Spikeamplitude beeinflusst



Je größer die Amplitude eines präsynaptischen Spikes, desto wahrscheinlicher ist das zeitlich eng korrelierte Auftreten eines postsynaptischen Spikes.

→ **VS-Spikes werden synaptisch nicht nach dem Alles-oder-nichts-Prinzip übertragen.**

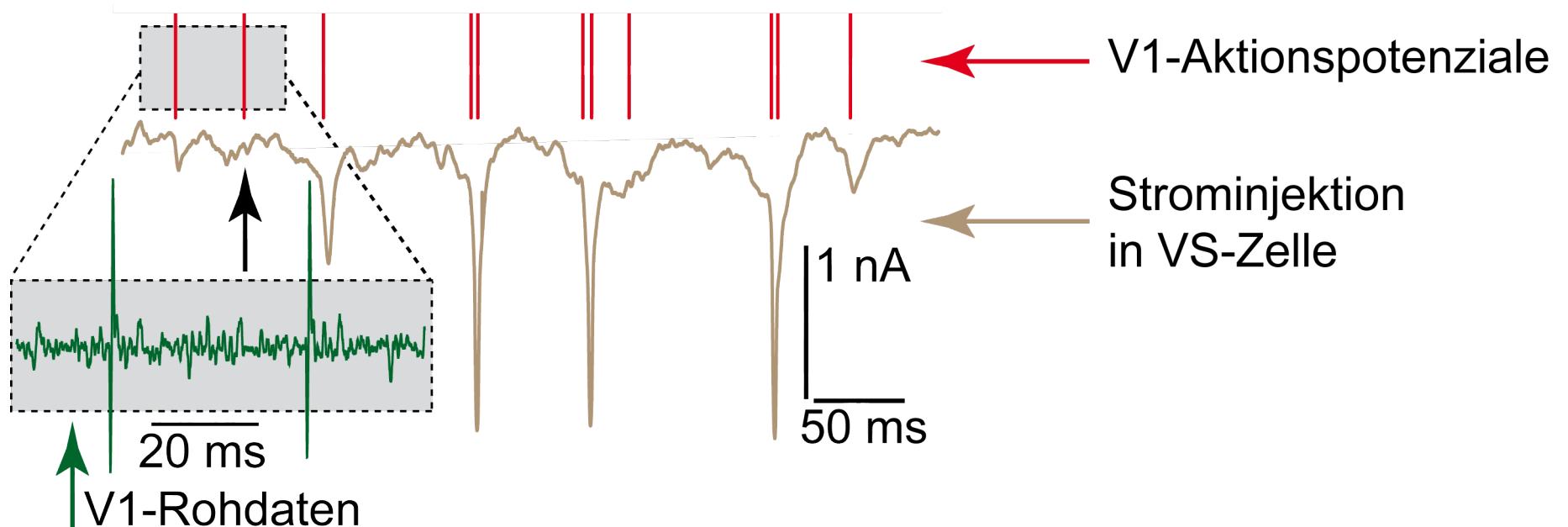
V1-Spikes sind mit präsynaptischen Stromtransienten korreliert



Die Strominjektion während Voltage-Clamp ohne visuellen Stimulus verläuft sehr transient ('spikeartig').

→ der injizierte Strom repräsentiert den synaptischen Eingang der VS-Zelle. Transiente Strominjektionen korrelieren mit V1-Aktionspotenzialen.

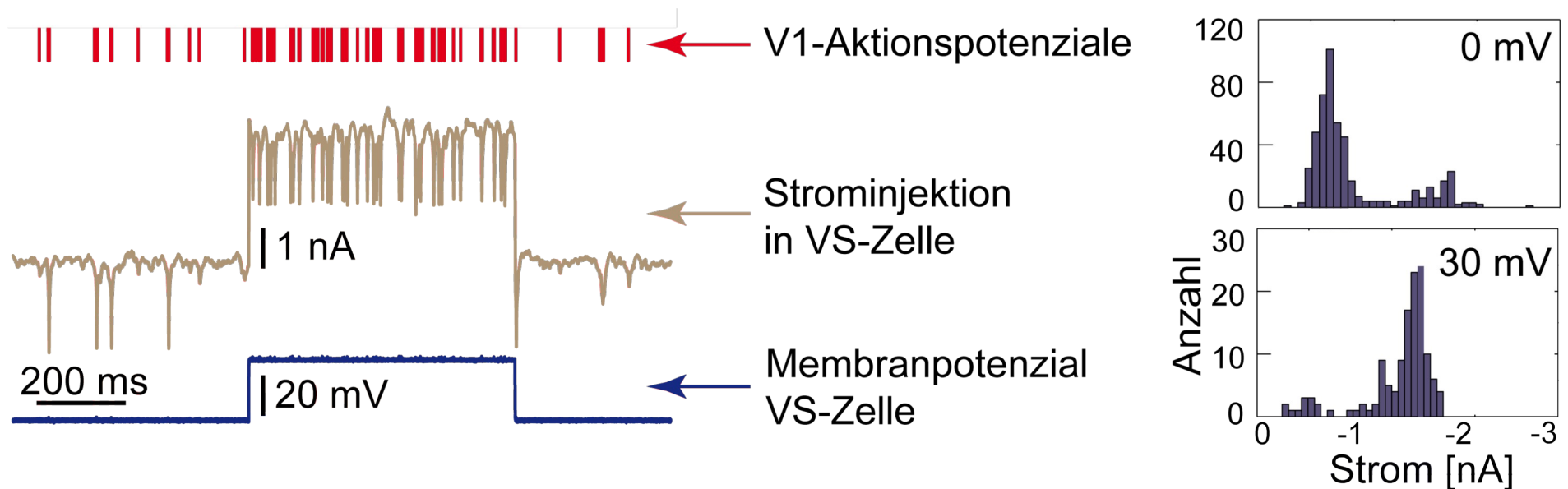
Sind die Stromtransienten eine Folge elektrischer Kopplung zwischen den VS-Zellen und V1?



Einige V1-Spikes werden nicht von transienten Strominjektionen begleitet.

Dieser Befund ist mit einer starken elektrischen synaptischen Verbindung zwischen VS und V1 kaum kompatibel!

Bei einigen Zellen treten zwei Klassen von Stromtransienten auf



Die bimodale Verteilung der Stromtransienten ist ein weiteres Indiz gegen eine starke elektrische Kopplung zwischen VS und V1.

Die beobachteten Klemmstromtransienten in den VS-Zellen sind keine direkte Folge der V1-Spikes.

Was ist die Ursache für die Stromtransienten?

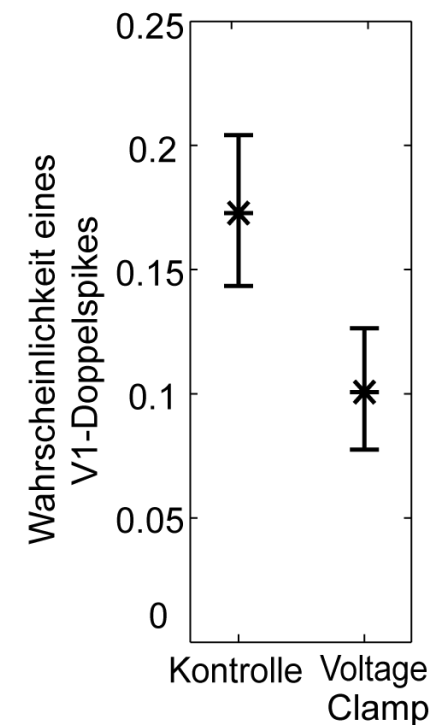
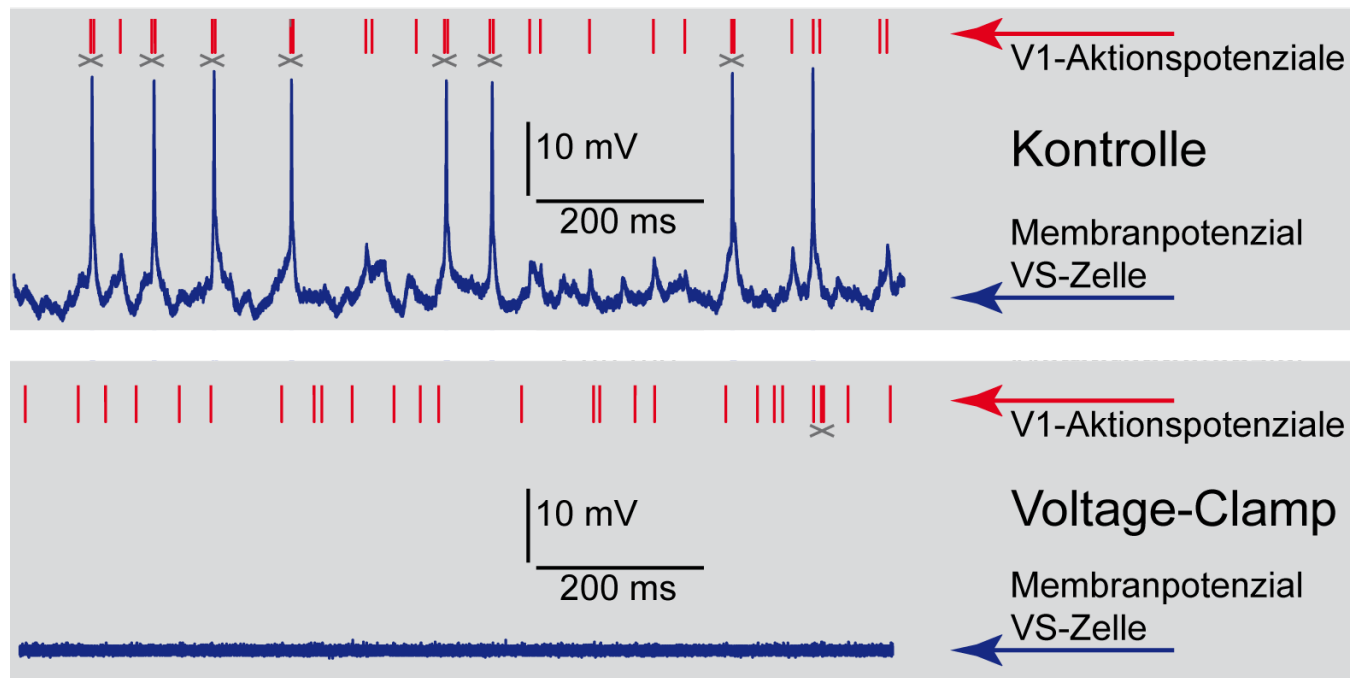
Feststellung:

- Die Stromtransienten sind keine direkte Folge der V1-Aktionspotenziale.
- VS-Zellen sind untereinander schwach elektrisch gekoppelt (Haag und Borst 2004).

Hypothesen:

- Die Stromtransienten repräsentieren die Spikeaktivität der benachbarten VS-Zellen.
- Die Spikeaktivität der benachbarten VS-Zellen löst V1-Aktionspotenziale aus.

Präsynaptische Spikes modulieren die zeitliche Verteilung der postsynaptischen Aktionspotenziale



Wird eine VS-Zelle auf dem Ruhepotenzial geklemmt nimmt die Wahrscheinlichkeit für V1-Doppelspikes ab.

Die V1-Aktionspotenzialrate bleibt weitgehend unbeeinflusst.

Zusammenfassung

Die Signalübertragung an der VS-V1-Synapse verläuft über einen großen Bereich linear.

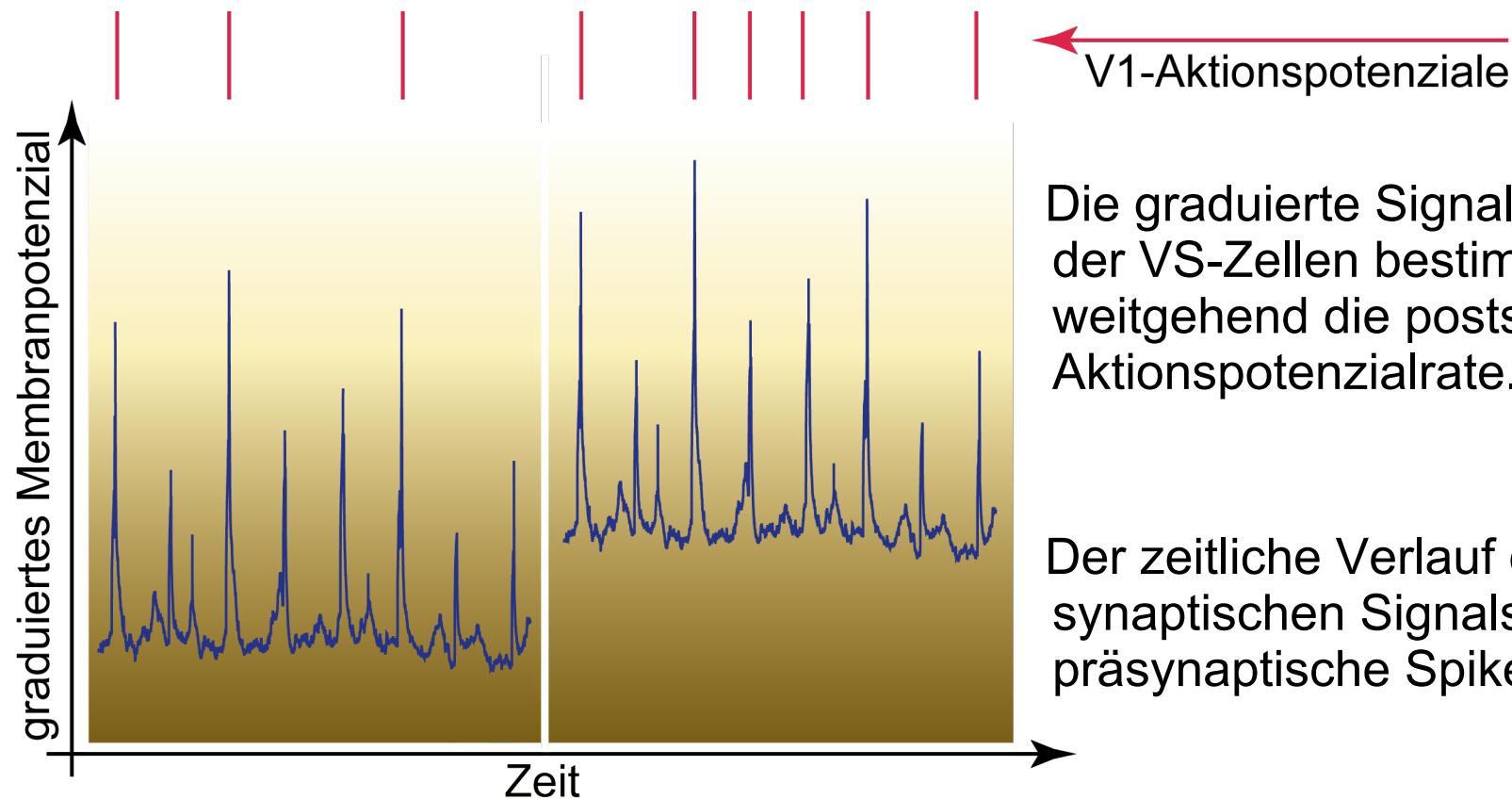
Der Arbeitsbereich der Synapse für die gradierte Signalübertragung übertrifft den durch visuelle Reizung hervorrufbaren gradierten Signalbereich.

Sowohl gradierte als auch transiente präsynaptische Signale lösen V1-Aktionspotenziale aus.

Die Amplitude der VS-Spikes wirkt sich postsynaptisch aus.

Die Signalübertragung von VS und V1 wird nicht ausschließlich über elektrische Synapsen vermittelt.

Schlussfolgerung



Die gradierte Signalkomponente der VS-Zellen bestimmt weitgehend die postsynaptische Aktionspotenzialrate.

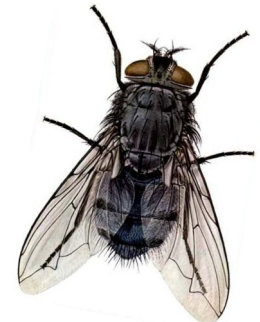
Der zeitliche Verlauf des post-synaptischen Signals wird durch präsynaptische Spikes bestimmt.

Min Max
Wahrscheinlichkeit für ein V1-Aktionspotenzial

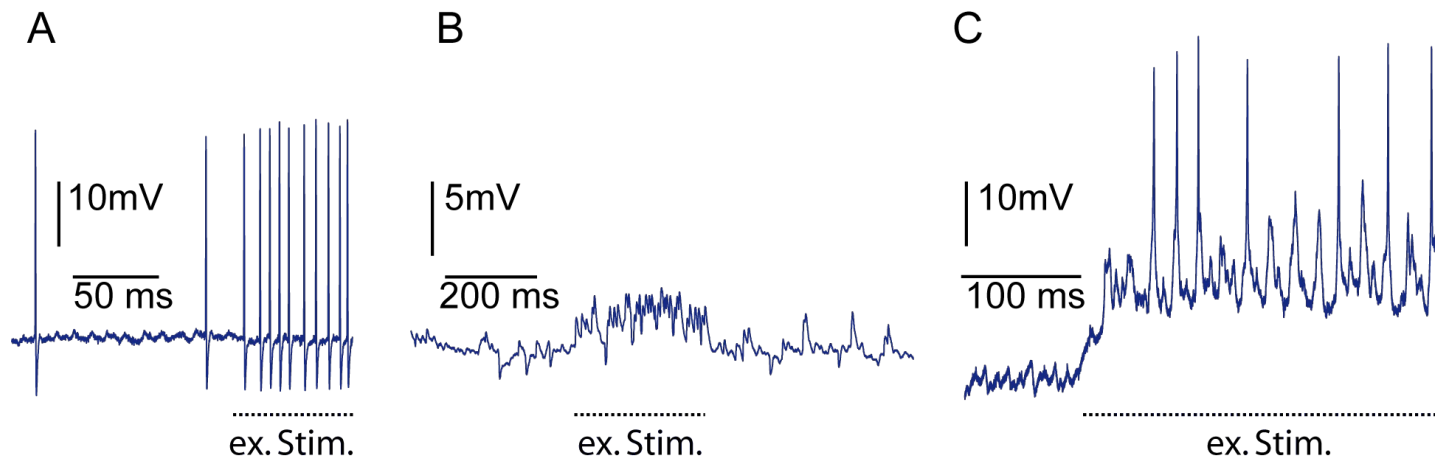
Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

*Ich bin von alledem so consterniert,
als würde mir ein Kreis im Kopf quadriert*

Fuchs aus "Fausttragödie" von Lasswitz



Einführung: Signalkodierungsarten



Aktionspotenziale

gutes S/R-Verhältnis in der Amplitude, zeitliche Auflösung begrenzt.

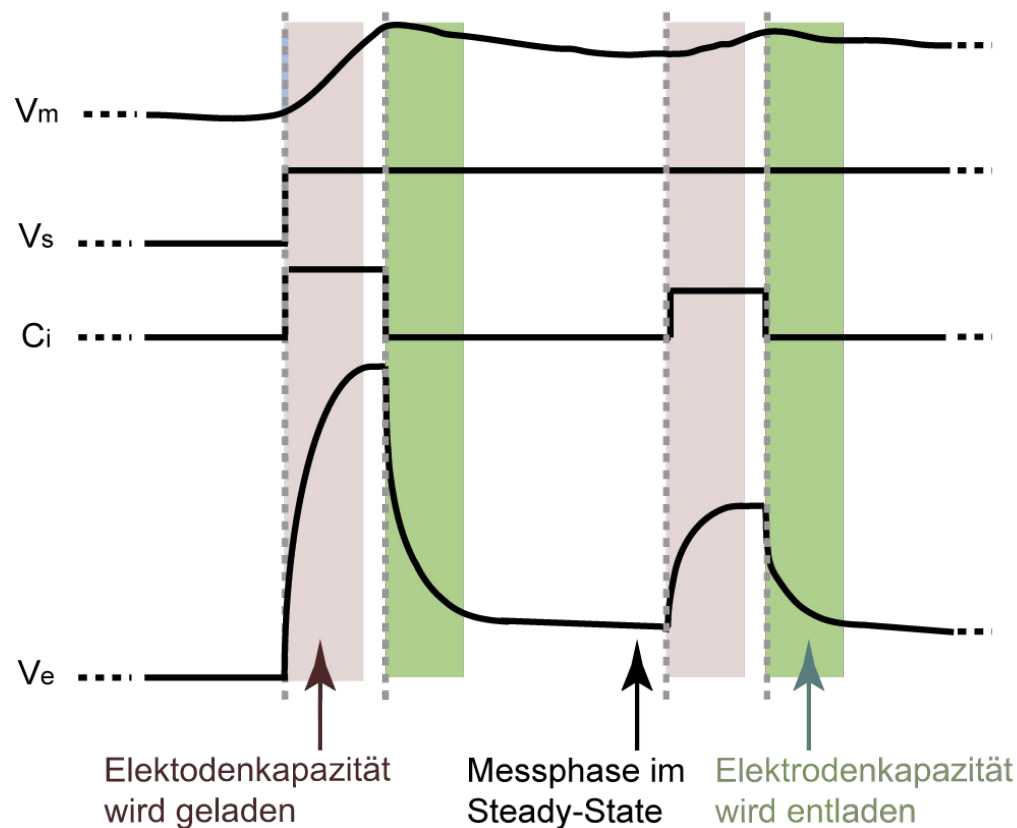
Graduierte Signale

S/R-Verhältnis in der Amplitude und zeitlicher Auflösung begrenzt.

Kombinierte graduiert-spikende Signale

es treten Vor- und Nachteile beider obigen Kodierungsarten auf.

Single Electrode Voltage-Clamp

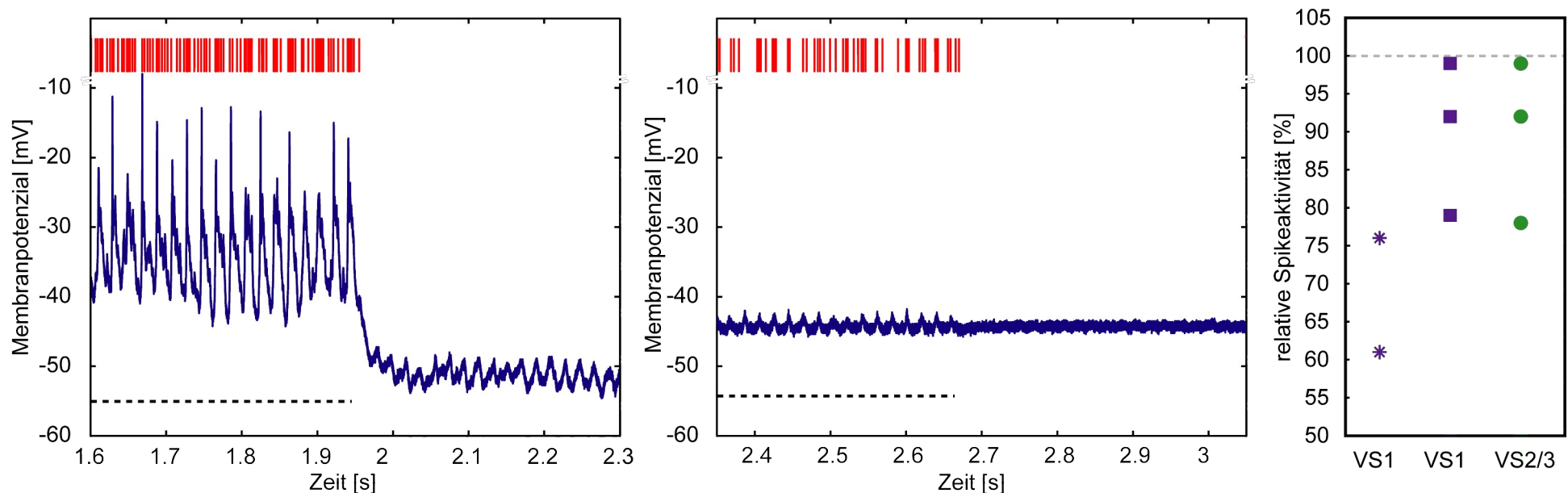


Bei kleinen Zellen wird die Strominjektion und Potenzialmessung zeitlich getrennt über **eine** gemeinsame Elektrode ausgeführt (*single electrode voltage clamp*).

Höhere Schaltfrequenzen zwischen Injektion und Messung führen zu besserer Membranpotenzialkontrolle.

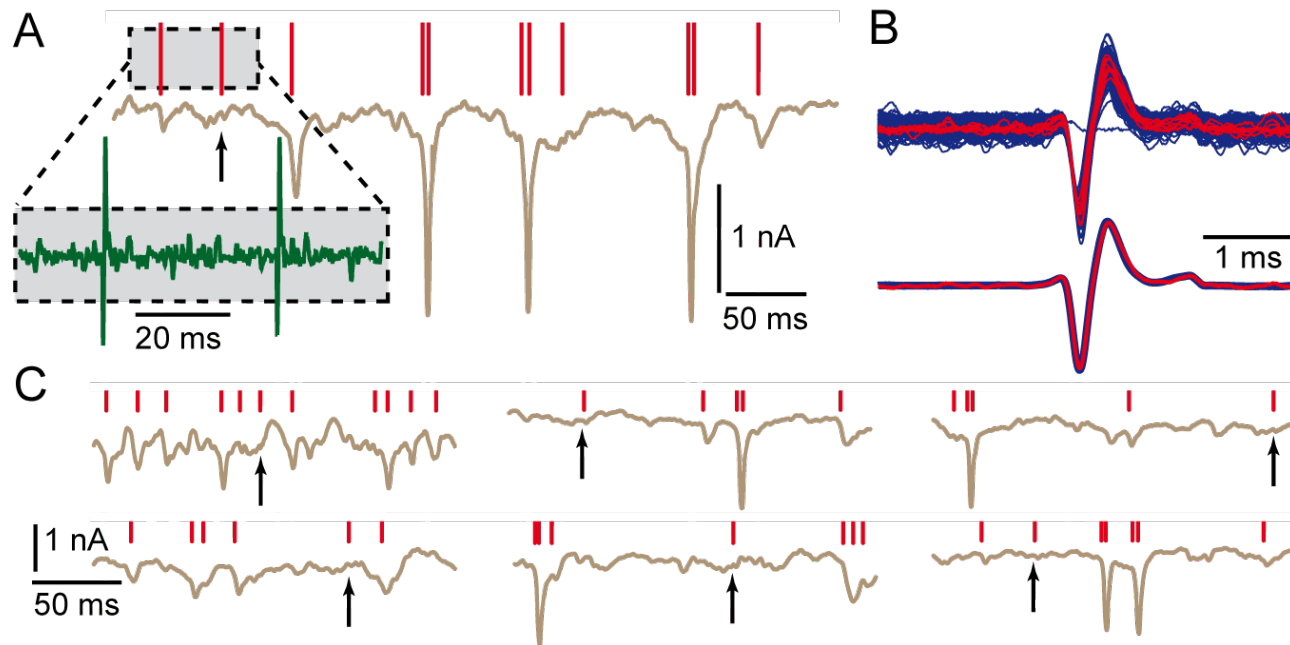
Kapazitiven Eigenschaften der Elektrode limitieren dabei die maximale Schaltfrequenz.

V1 integriert den Eingang einzelner VS-Zellen



- Erhöhte V1-Spikeaktivität benötigt keinen gleichzeitigen exzitatorischen Eingang aller VS-Zellen.
- Auch bei funktionalem Ausfall einer VS-Zelle kann V1 durch den Eingang der weiteren VS-Zellen stark getrieben werden

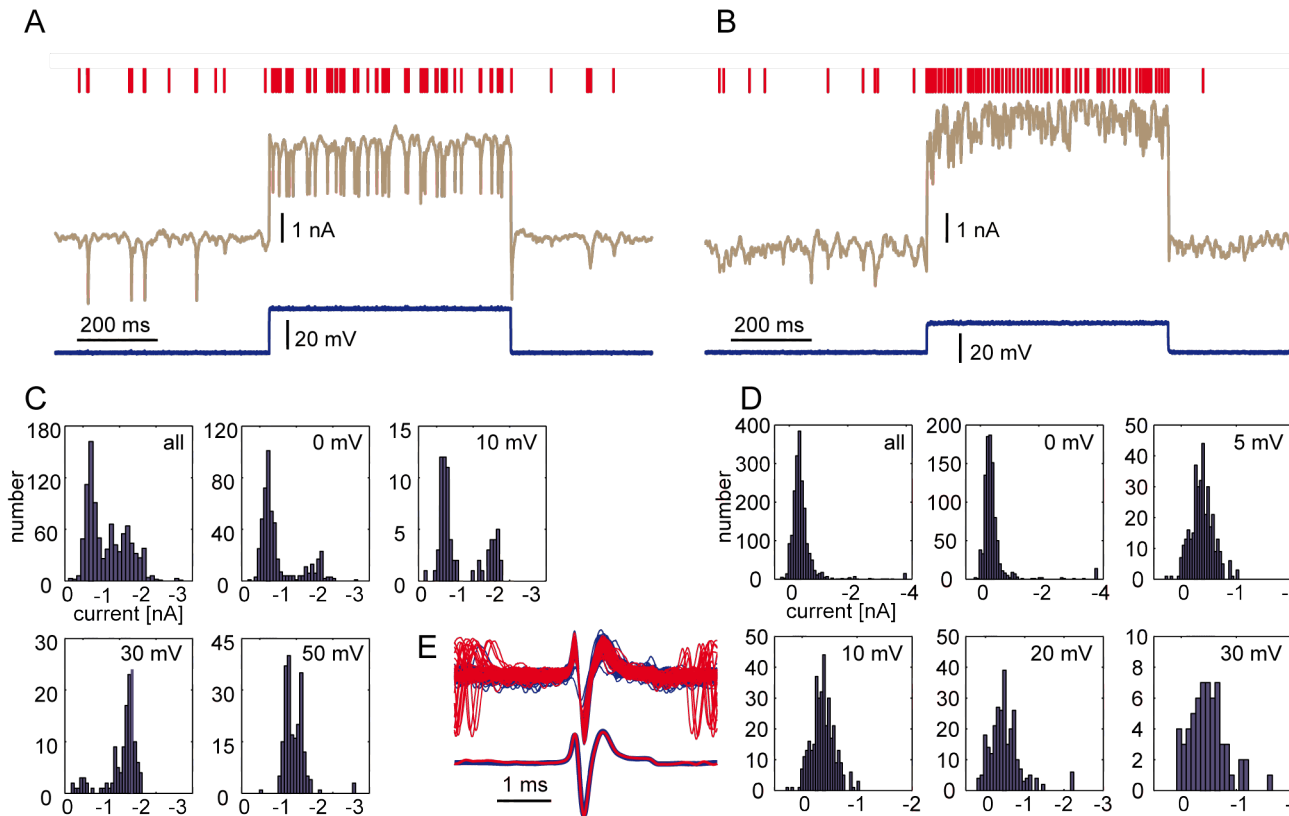
'Failures' sind ein Indiz gegen eine starke elektrische Kopplung von VS und V1



'Failures' wurden in allen untersuchten Zellen gefunden.

Eine Fehldetektion von V1-Aktionspotenzialen ist unwahrscheinlich

Die Stromtransienten haben eine variable Größe



Die Amplitude der injizierten Ströme ist variabel.

Bei einigen Zellen ist die Verteilung bimodal, bei anderen monomodal.