

Neurobiologie

Genetisch veränderte Glutamatrezeptoren in der Maus: Synaptische Erregungsleitung, Plastizität und Rolle beim Lernen

Seeburg, Peter H.; Sprengel, Rolf; Köhr, Georg; Osten, Pavel

Max-Planck-Institut für medizinische Forschung, Heidelberg

Abteilung - Molekulare Neurobiologie

Korrespondierender Autor:

Seeburg, Peter H.

Seeburg@mpimf-heidelberg.mpg.de

Zusammenfassung

Ein Dogma der Neurowissenschaften besagt, dass Lernvorgänge im Gehirn dauerhafte Veränderungen an chemischen Synapsen bewirken. Die Funktion von Schlüssel molekülen bei solchen Veränderungen zu beschreiben, ist das Ziel der Abteilung Molekulare Neurobiologie am MPI für medizinische Forschung. Die meisten Synapsen im Gehirn sind spezialisiert auf schnelle Erregungsleitung und operieren mit dem chemischen Botenstoff L-Glutamat, der vom sendenden Teil der Synapse (Präsynapse) auf einen Reiz hin ausgeschüttet wird, durch den synaptischen Spalt diffundiert und am empfangenden Teil (Postsynapse) an spezifische Rezeptoren bindet. Die Glutamatbindung öffnet eine Pore in diesen Rezeptoren, sodass für kurze Zeit (einige Millisekunden) positiv geladene Ionen (Kationen) in die Nervenzelle fließen und diese von ihrem Ruhezustand in einen Erregungszustand überführen (die Zellmembran depolarisieren). Die genetische Manipulation der Glutamatrezeptoren (GluRs) in der Maus verändert synaptische Wirkungsweisen und kann das Lernvermögen beeinträchtigen oder – seltener – erhöhen. Im Folgenden werden Versuche über Funktionsaspekte von Glutamatrezeptoren bei räumlichem Lernen sowie bei Geruchsunterscheidungen beschrieben. Die Expression von funktionsveränderten GluRs kann auch neurodegenerative Erkrankungen wie Epilepsie und amyotrophe Lateralsklerose auslösen.

Abstract

A dogma in the Neurosciences states that learning causes long-lasting changes in chemical synapses of the brain. The goal of the Department of Molecular Neurobiology at the MPI for Medical Research is to describe the function of key molecules for such changes. Most synapses in the brain are excitatory in nature and operate with the chemical transmitter L-glutamate, which when released upon an impulse from the sending part of the synapse (presynaptic specialization), diffuses across the synaptic cleft and binds to postsynaptically localized specific receptors. Binding of glutamate opens an inherent pore in the receptors, such that for a brief moment (several msec) positively charged ions (cations) flow into the nerve cell, shifting the cell from its resting state to an excited state by depolarizing its membrane potential. Genetic manipulation of glutamate receptors (GluRs) in the mouse alters synaptic function and may impair or – more rarely – enhance learning abilities. The following investigations highlight important functional aspects of glutamate receptors in spatial learning for which the hippocampus, a prominent brain structure, is essential, and also in olfactory learning in olfactory synapses. Moreover, the expression of functionally altered GluRs can evoke neurodegenerative diseases such as epilepsy and amyotrophic lateral sclerosis.

Glutamatrezeptoren

Die wichtigsten postsynaptischen Glutamatrezeptoren sind AMPA-Rezeptoren (AMPA-Rs), die eine schnelle Erregungsleitung vermitteln (mittlere Offenzeit: einige msec) und NMDARs, die mehr als 10-fach langsamere Schaltkinetiken haben als AMPARs und für aktivitätsabhängige Langzeitveränderungen der synaptischen Stärke (Langzeitpotenzierung, LTP) essentiell sind. AMPARs in glutamatergen Nervenzellen (solchen, die auf einen Reiz hin Glutamat präsynaptisch ausschütten; dies sind über 70 % aller Nervenzellen im Gehirn) sind praktisch undurchlässig für Ca^{2+} -Ionen und ihre Aktivierung führt zum Einstrom von Na^+ -Ionen. NMDARs hingegen zeigen eine etwa zehnfach höhere Durchlässigkeit für Ca^{2+} als für Na^+ . Der durch NMDARs vermittelte zeitlich begrenzte Anstieg von Ca^{2+} in postsynaptischen Kompartimenten ist Signalgeber für biochemische Prozesse, die zum strukturellen und funktionellen Umbau von Synapsen führen. Aus diesem Grund unterliegt die Aktivierung von NMDARs einem besonderen Kontrollmechanismus in Form eines spannungsabhängigen Blocks durch Mg^{2+} : Dieser ist beim Ruhepotential der Zelle am stärksten und verhindert, dass NMDARs selbst nach Bindung von Glutamat zum Ca^{2+} -Einstrom beitragen. Der Block verringert sich mit Depolarisierung der Membran (Erregung der Zelle). Dieser Mechanismus bewirkt, dass NMDARs Koinzidenzdetektoren darstellen, da die Aktivität von NMDARs die gleichzeitige präsynaptische Ausschüttung von Glutamat und die Depolarisierung der postsynaptischen Membran (durch Aktivierung von AMPARs) benötigt.

AMPA-Rs wie NMDARs sind aus Untereinheiten mit quaternärer Stöchiometrie zusammengesetzt. Es gibt vier Untereinheiten für AMPARs (GluR-A bis GluR-D; auch GluR1 bis 4) und fünf für NMDARs (die obligatorische Untereinheit NR1 sowie die modulatorischen Untereinheiten NR2A bis D). Die Mehrzahl der AMPARs in erregenden Synapsen von glutamatergen Vorderhirnneuronen enthalten GluR-A und -B. Die NMDA-Rezeptoren in diesen Synapsen enthalten NR1 und NR2A und/oder NR2B. NR1 und NR2B sind schon während der Embryonalentwicklung in Nervenzellen vorhanden, NR2A wird erst während der ersten Wochen nach der Geburt in steigendem Maße zugeschaltet.

Molekulare Determinanten für Ca^{2+} -Durchlässigkeit

Da Ca^{2+} ein äußerst wichtiger Signalträger in Nervenzellen ist und hohe Ca^{2+} -Spiegel Nervenzellen schädigen können, sind die meisten AMPARs für Ca^{2+} undurchlässig, während der Ca^{2+} -Einstrom durch NMDARs über den spannungsabhängigen Mg^{2+} -Block stringent geregelt ist. Die molekularen Determinanten für Ca^{2+} -Durchlässigkeit sind für beide Typen von Glutamatrezeptoren bekannt und werden hier kurz wiedergegeben, um die Phänotypen von Mausmutanten besser verstehen zu können.

In AMPARs verhindert die Inkorporation der GluR-B (GluR2)-Untereinheit Ca^{2+} -Durchlässigkeit, da GluR-B an der für Ionenpermeation kritischen Q/R Stelle der Kanalauskleidung ein Arginin (R) trägt, während alle anderen AMPAR-Untereinheiten ein Glutamin (Q) an dieser Stelle besitzen.

Bemerkenswert ist, dass das kritische Arginin in der Kanalauskleidung der GluR-B-Untereinheit durch Adenosin-zu-Inosin-Editierung im Glutaminkodon (CAG zu CIG) der Primär-RNA des GluR-B-Gens zustande kommt. Das dafür verantwortliche Enzym, ADAR2, editiert die Kanalstelle in GluR-B zu beinahe 100 Prozent, während andere Rezeptoren an funktionell wichtigen Stellen weniger stringent editiert werden [1]. Alle NMDAR-Untereinheiten tragen an homologer Kanalstelle ein Asparagin (N). Diese Stelle ist in NR1 verantwortlich für die hohe Ca^{2+} -Durchlässigkeit sowie den spannungsabhängigen Mg^{2+} -Block. In NR2-Untereinheiten ist die Position C-terminal zu der N-Stelle (N+1 Stelle) ebenfalls durch ein Asparagin besetzt. Eine Mutation dieser Position von Asparagin zu Serin (N596S) in beiden im Rezeptor inkorporierten NR2-Untereinheiten hebt den Mg^{2+} -Block auf, ohne jedoch die charakteristisch hohe Ca^{2+} -Permeabilität zu beeinträchtigen. So mutierte NMDARs werden auch beim Ruhepotential der Nervenzelle durch Glutamat aktiviert.

Mäuse mit veränderter AMPAR-Funktion

Ein relativ einfacher Weg, die AMPAR-Funktion zu ändern, ist ein 'knockout' einzelner Untereinheiten. Mäuse, die kein GluR-A exprimieren, zeigen im erwachsenen Alter Defizienzen im hippocampalen LTP (Langzeitpotenzierung) sowie im räumlichen Kurzzeitgedächtnis ('wo war ich soeben?'), aber nicht im räumlichen Langzeitgedächtnis, das sich als Resultat zahlreicher schrittweiser Lernvorgänge ausbildet [2]. Somit zeigte die GluR-A-knockout-Maus, dass räumliches Kurz- und Langzeitgedächtnis, obwohl beide vom Hippokampus abhängen, unterschiedliche Mechanismen benutzen und nur eine Form GluR-A enthaltende AMPARs benötigt (**Abb. 1**). Fehlendes LTP sowie Kurzzeitgedächtnis können in den GluR-A-knockout-Mäusen durch transgene postnatale GluR-A-Expression wiederhergestellt werden [3]. Somit können strukturelle Schaltkreisveränderungen im Hippokampus der GluR-A-knockout-Maus als Ursache für fehlende synaptische Plastizität und Kurzzeitgedächtnis ausgeschlossen werden. Die Analysen der synaptischen Plastizität wurden in Kollaboration mit Dr. Øivind Hvalby und Dr. Vidar Jensen (Oslo, Dänemark) durchgeführt, die veränderten Gedächtnisfunktionen in Zusammenarbeit mit Prof. Nick Rawlins und Dr. David Bannerman (Oxford, England) entdeckt. Beide Gruppen waren und sind weiterhin bei der Charakterisierung von Mausmutanten mit funktionell veränderten Glutamatrezeptoren eingebunden.

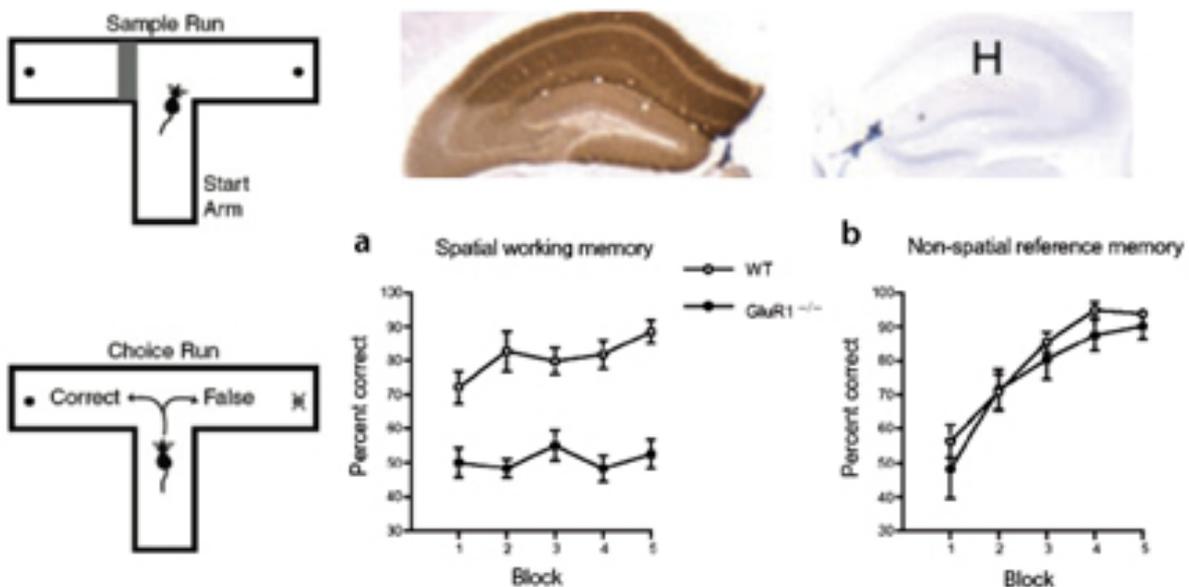


Abb. 1: Im T-maze (links oben und unten, 'sample' und 'choice' run), wird das räumliche Kurzzeitgedächtnis gemessen: Mäuse, die hauptsächlich im Hippokampus veränderte AMPAR-Funktion haben (siehe links Wildtyp-Hippokampus mit immungefärbter AMPAR-Untereinheit, und rechts fehlende Färbung im Knockout), zeigen ein gravierendes Defizit gegenüber dem Wildtyp (a). Während Wildtypen den Test zu über 90% korrekt durchlaufen, bleiben die Mutanten auf willkürlichem Niveau (50%). Das Defizit zeigt sich nicht, wenn (b) die Arme des T-maze visuell unterscheidbar sind und damit die Navigation im T-maze nicht vom räumlichen Kurzzeitgedächtnis abhängt [2].

Bild : mit vorläufiger Genehmigung aus Nature Neuroscience, siehe [2]

Knockout von GluR-B hat gravierende Konsequenzen im Hinblick auf das Erscheinungsbild der Mäuse, die Verhaltenstests ausschließen. Die selektive Entfernung von GluR-B im Vorderhirn der Maus führt

zu reduzierter synaptischer Erregungsleitung im Hippokampus und zu vermindertem Lernverhalten. Da GluR-B die Ca^{2+} -Permeabilität von AMPARs in glutamatergen Neuronen unterdrückt, erhöht die Wegnahme von GluR-B die AMPAR-vermittelte Ca^{2+} -Permeabilität auf ein Maximum. Polyamine wie Spermin blockieren Ca^{2+} -permeable AMPARs spannungsabhängig, und deswegen zeigen AMPAR-vermittelte synaptische Ströme in hippocampalen Pyramidalzellen, die GluR-B aufgrund genetischer Manipulation nicht exprimieren, stark rektifizierende Strom-Spannungskurven.

Ein interessanter Aspekt von GluR-B betrifft die beinahe hundertprozentige Editierung der kritischen Q/R-Stelle in der Kanalauskleidung, auf der die Unterdrückung der Ca^{2+} -Permeabilität von AMPARs durch GluR-B beruht. Mäuse, in denen mit Hilfe von genetischen Schaltern die Editierung im Vorderhirn von 100% auf etwa 70% gedrosselt ist, werden epileptisch und sterben nach einigen Monaten [4]. In *Caenorhabditis elegans* hingegen, in dem – wie in allen Invertebraten – Glutamatrezeptor-Untereinheiten uneditiert bleiben, führt die Expression einer an der Q/R-Stelle editierten Untereinheit für AMPAR-ähnliche Glutamatrezeptoren zu neuronaler Toxizität [5]. Erhöhung der Ca^{2+} -Permeabilität von AMPARs scheint besonders für Motorneurone im ventralen Horn des Rückenmarks von Säugern problematisch zu sein, und eine neue Hypothese zur Ausbildung sporadischer Formen von amyotropher Lateralsklerose (ALS) befasst sich mit dem Absenken der Editierungseffizienz an der Q/R-Stelle von GluR-B. Die besondere Verletzbarkeit der Motorneurone gegenüber AMPAR-vermitteltem Ca^{2+} -Einstrom wird auch durch ALS-ähnliche Symptome in Mäusen manifest, die eine Ca^{2+} -permeable Form von GluR-B auf transgenem Weg überexprimieren [6].

Zumindest im Riechkolben (*Bulbus olfactorius*) scheint eine Erhöhung der Ca^{2+} -Permeabilität von AMPARs keine Toxizität hervorzurufen, sondern führt sogar zu einer verbesserten Unterscheidung von molekular ähnlichen Geruchsstoffen (**Abb. 2**). Dies könnte mit einer erhöhten Funktion von dendrodendritischen Synapsen zwischen Mitralzellen und Körnerzellen im Riechkolben und damit einem besseren Verhältnis von Signal zu Rauschen zusammenhängen [7].

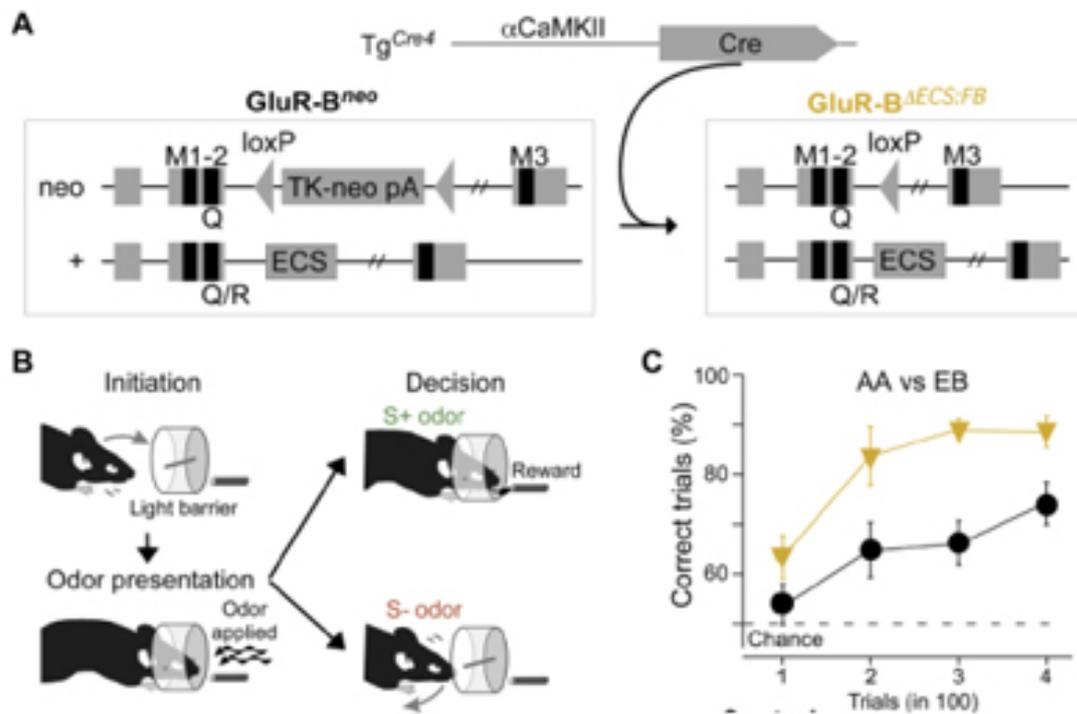


Abb. 2: Verbessertes Unterscheidungsvermögen ähnlicher Geruchsstoffe durch genetisch induzierte Erhöhung der Ca^{2+} -Permeabilität von AMPARs. (A) Mittels eines genetischen Schalters wird im Vorderhirn inklusive Riechkolben die Population der GluR-B-Untereinheit von AMPARs in ihrer Ca^{2+} -Permeabilität erhöht. Mäuse werden in einem Olfaktometer (B) auf Unterscheidung von Amylacetat (AA) und Äthylbutyrat (EB) getestet. (C) Mäuse mit veränderter GluR-B-Expression unterscheiden die Geruchsstoffe besser als Wildtypen [7].

Bild : aus: Public Library of Science, siehe [7]

Mäuse mit veränderter NMDAR-Funktion

Glutamaterge Nervenzellen des Vorderhirns exprimieren im Wesentlichen die drei NMDAR-Untereinheiten NR1, NR2A und NR2B, die zu Rezeptorsubtypen der Zusammensetzung NR1/NR2A, NR1/NR2B und NR1/NR2A/NR2B führen können. Genetische Inaktivierung der NR1- sowie der NR2B-Gene führt zum Tod der Mäuse kurz nach der Geburt, während die erst ab postnatalen Stadien exprimierte NR2A-Untereinheit ohne ernste Konsequenzen für die Maus genetisch entfernt werden kann. Die Funktion der unterschiedlichen NMDAR-Subtypen im erwachsenen Vorderhirn ist noch unklar. Viel diskutiert wurde die Annahme, dass der NR1/NR2A-Subtyp für LTP-Induktion zuständig ist, während LTD durch den NR1/NR2B-Subtyp induziert wird. Diese Spekulation, von pharmakologischen Daten abgeleitet, jedoch von genetischen Befunden nicht gestützt, konnte zumindest für LTP widerlegt werden [8].

Mutationen der kritischen Stelle in der Ionenkanalauskleidung von NMDARs sind letal (dominant negativ), wenn sie zum Verlust der Ca^{2+} -Permeabilität führen. Das zeigt die heterozygote Expression eines Allels für NR1 (N596R), einer Punktmutation in der Kanalauskleidung der prinzipiellen NMDAR-Untereinheit (Abb. 3). Unter anderem bewirkt die Expression dieser mutierten NR1-Untereinheit eine Herabregulierung von synaptischen AMPARs und eine deutliche Frequenzabhängigkeit bei LTP-Induktion [9]. Interessanterweise kann der Mg^{2+} -Block aufgehoben werden, ohne die Ca^{2+} -Permeabilität abzusenken, wenn beide NR2-Untereinheiten eines Rezeptors eine mutierte N+1-Position tragen (Frank

Single, Rolf Sprengel, Peter Seeburg; unveröffentlicht). Bei Mäusen, deren NR2A-Untereinheiten einen defekten Mg^{2+} -Block besitzen (**Abb. 3**), ist das Lernvermögen ernsthaft beeinträchtigt (in Zusammenarbeit mit Nick Rawlins und David Bannerman, Oxford, UK).

Vorläufige Version zur Prüfung der textlichen Inhalte und Positionierung der Bilder. Vor Onlinestellung erhalten Sie ein gesetztes PDF zur endgültigen Freigabe.

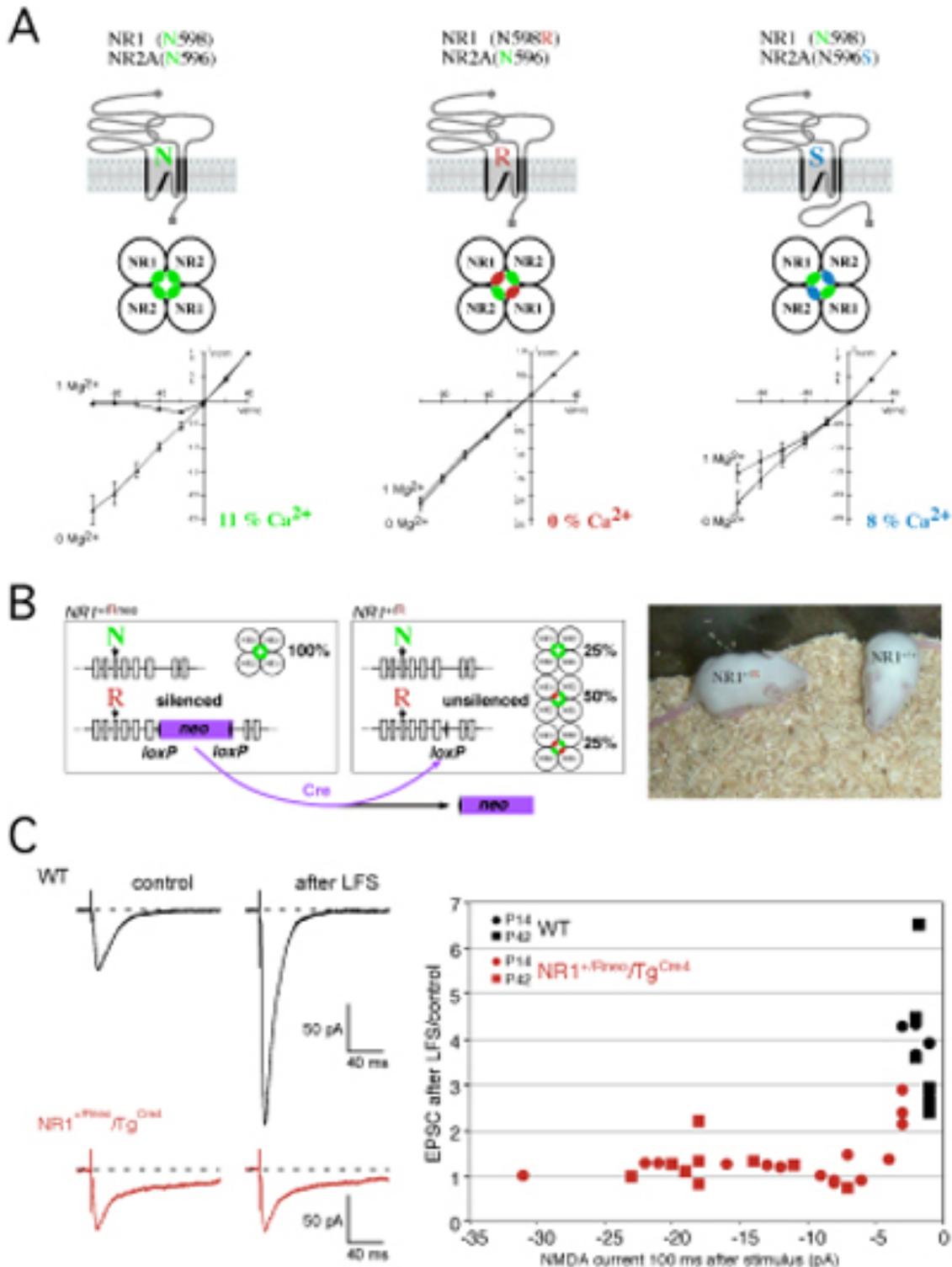


Abb. 3: NMDARs mit veränderter Funktion. (A) Tetramere NMDARs aus Wildtyp NR1- und NR2-Untereinheiten (links), NR1 mit N-zu-R-Mutation im Kanal und Wildtyp NR2 (Mitte), Wildtyp NR1 und NR2 mit N-zu-S-Mutation im Kanal zeigen unterschiedliche Strom-Spannungskurven in Gegenwart von physiologischen Mg^{2+} -Konzentrationen. Die Mutation in NR1 bewirkt Impermeabilität der Kanalpore für Ca^{2+} und Verlust des spannungsabhängigen Mg^{2+} -Blocks. Die Mutation in der NR2-Untereinheit reduziert den Mg^{2+} -Block stark, bei

© 2006 Max-Planck-Gesellschaft
 nahezu unveränderte Permeabilität für Ca^{2+} relativ zu normalen NMDARs. (B) Da die Mutation in NR1 zum Tod der Mäuse führt, wird ihre Expression unterdrückt und einige Wochen nach Geburt durch einen Genschalter in begrenzten Hirnbereichen aktiviert. (C) Zelluläre elektrophysiologische Messungen zeigen, dass die Mutation in NR1 einen Verlust der synaptischen Plastizität bewirkt. Diesen Verlust korreliert mit dem von NMDAR-vermittelten

Genregulation im Gehirn

Da unterschiedliche Mutationen in postsynaptischen Glutamatzeptoren letal sind oder zu schweren Beeinträchtigungen (z. B. Epilepsie bei reduzierter Q/R-Stelleneditierung von GluR-B) führen, sollten die Mutationen nur in begrenzten Teilen des Gehirns und möglichst nicht während der Gehirnentwicklung exprimiert werden. Um dies zu realisieren, werden genetische Strategien angewandt (**Abb. 4**), deren Adaption, Entwicklung und Realisierung sehr viel Zeit (Herstellung, Analyse und Kreuzen von Mauslinien) und Forschungsmittel benötigt. Unter Leitung von Rolf Sprengel wurde der Tetrazyklin-sensitive Transkriptionstransaktivator tTA, ein genetisches Schaltelement, das zeitliche Expressionssteuerung erlaubt, extensiv und erfolgreich erprobt [3, 4, 7, 9].

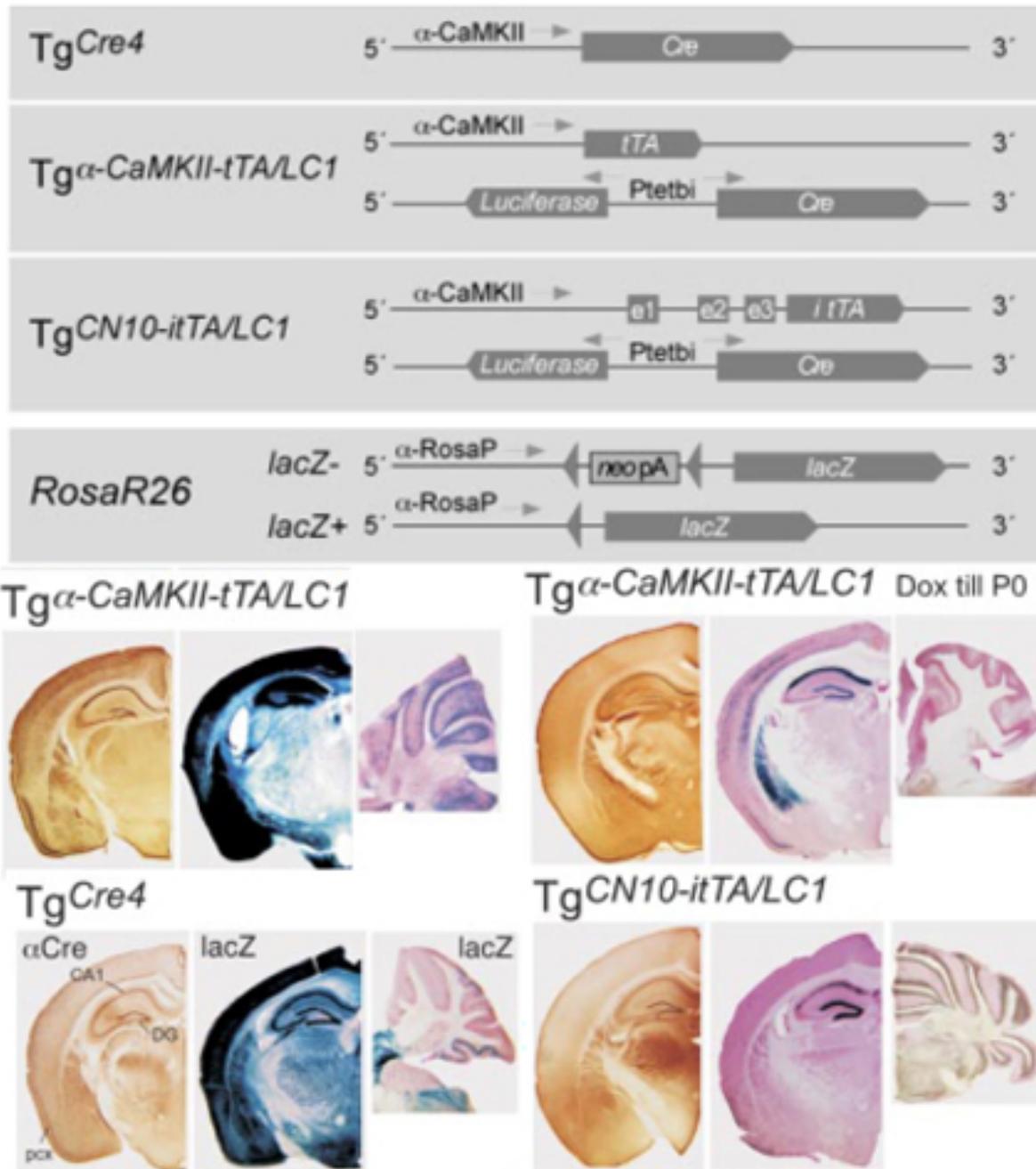


Abb. 4: Genschalter und ihre Aktivität. Transgen-gesteuerte Cre-Rekombinase, durch einen in Prinzipalneuronen des Vorderhirns aktiven Promoter (α -CaMKII) exprimiert (Tg^{Cre4}) oder über den Transkriptionsaktivator tTA expressionsaktiviert (Tg ^{α -CaMKII-tTA/LC1}; Tg^{CN10-itTA/LC1}), führt in Mäusen mit verändertem RosaR26-Lokus zur zellulären Synthese von b-galactosidase, die sich durch X-Gal-Färbung (blau) histochemisch nachweisen lässt. Immunfärbungen für Cre-Rekombinase und X-Gal-Färbungen von koronalen Hirnschnitten zeigen das Ausmaß der von den Genschaltern betroffenen Hirnareale [4, 7, 9].

Bild : mit Genehmigung aus Journal of Neuroscience [4]

Neuere Versuchsstrategien kombinieren genetisch veränderte Mäuse mit stereotaktischer Injektion von rekombinanten Viren (Lentiviren, Adeno-assoziierte Viren) zur Expression von genetischen Schaltelementen in definierten Hirnbereichen, siehe **Abbildung 5** (Pavel Osten, Rolf Sprengel) [10].

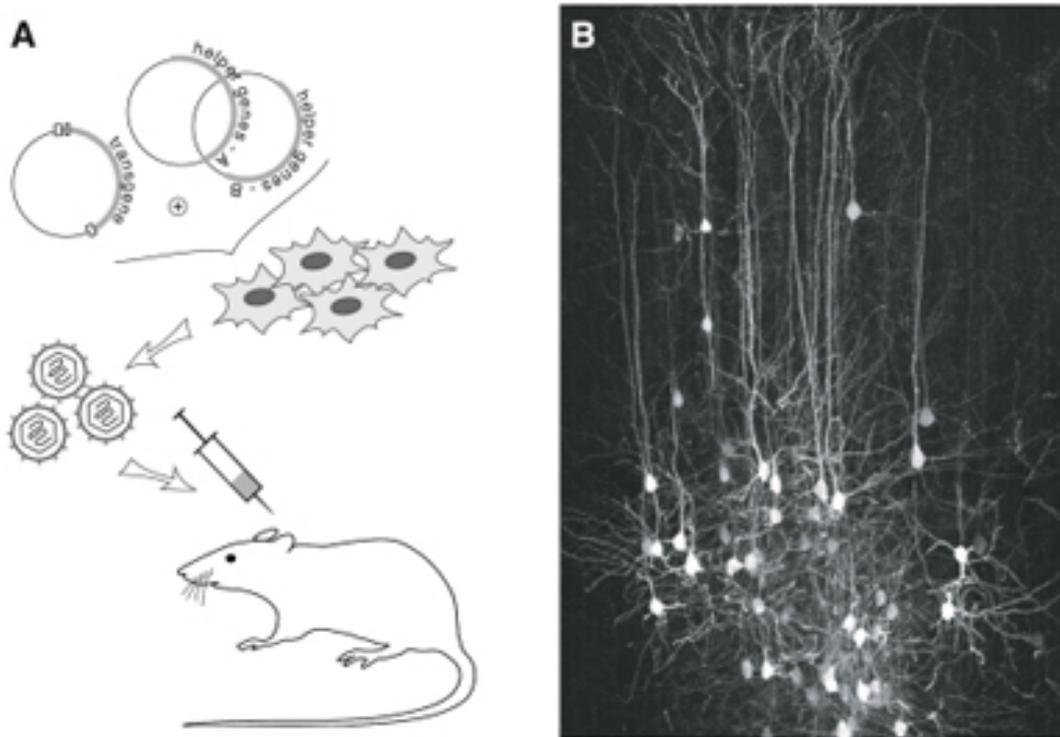


Abb. 5: Rekombinante Viren (Lentiviren, Adeno-assoziierte Viren) – über Plasmid-transfizierte, kultivierte Zellen gewonnen – werden durch stereotaktische Injektion in definierte Hirnbereiche eingebracht und führen zur Expression von Proteinen wie Grünes Fluoreszierendes Protein (GFP), in (B) gezeigt [10].

Bild : A: Max-Planck-Institut für medizinische Forschung/Osten; B: mit Genehmigung aus *Journal of Neuroscience* 24: 9223-9227 (2004)

Die oben dargestellten Ergebnisse beschreiben einen Großteil der in der Abteilung Molekulare Neurobiologie bearbeiteten Projekte. Weitere Arbeiten betreffen das postsynaptische Schlüsselprotein "Homer" und die kürzlich beschriebenen Protocadherine (Martin Schwarz).

Die Arbeiten der Abteilung profitieren enorm von der produktiven Zusammenarbeit mit exzellenten Gruppen, insbesondere mit Prof. Bert Sakmann, Abt. Zellphysiologie, MPIImF; Prof. Winfried Denk, Abt. Biomed. Optik, MPIImF; Prof. Hannah Monyer, Abt. Klinische Neurobiologie, Universität Heidelberg; Prof. Günther Schütz, DKFZ, Heidelberg; Prof. Hermann Bujard, ZMBH, Universität Heidelberg; Prof. Rainer Spanagel, Universität Mannheim; Dr. Andreas Lüthi, Friedrich-Miescher Institut, Basel, Schweiz; Prof. Nick Rawlins und Dr. David Bannerman, Universität Oxford, UK; Dr. Øivind Hvalby und Dr. Vidar Jensen, Universität Oslo, Norwegen; Prof. John P. Adelman, Vollum Institute, Portland, Oregon, U.S.A.; Prof. Paul Worley, Johns Hopkins University, Baltimore, U.S.A.; Prof. Mary B. Kennedy, California Institute of Technology, Pasadena, U.S.A.; Dr. Kazuko Nishikura, Wistar Institute, Philadelphia, U.S.A.

Literaturhinweise

- [1] P. H. Seeburg, J. Hartner:
Regulation of ion channel/neurotransmitter receptor function by RNA editing.
Current Opinion of Neurobiology 13, 279-283 (2003).
- [2] D. Reisel, D. M. Bannerman, W. B. Schmitt, R. M. Deacon, J. Flint, T. Borchardt, P. H. Seeburg, J. N. Rawlins:
Spatial memory dissociations in mice lacking GluR1.
Nature Neuroscience 9, 868-873 (2002).
- [3] W. B. Schmitt, R. Sprengel, V. Mack, R. W. Draft, P. H. Seeburg, R. M. J. Deacon, J. N. P. Rawlins, D. M. Bannerman:
Restoration of spatial working memory by genetic rescue of GluR-A-deficient mice.
Nature Neuroscience 8, 1-3 (2005).
- [4] H. E. Krestel, D. R. Shimshek, V. Jensen, T. Nevian, J. Kim, Y. Geng, T. Bast, A. Depaulis, K. Schonig, F. Schwenk, H. Bujard, Ø. Hvalby, R. Sprengel, P. H. Seeburg:
A genetic switch for epilepsy in adult mice.
Journal of Neuroscience 24, 10568-10578 (2004).
- [5] R. Aronoff, J. Mellem, A. V. Maricq, R. Sprengel, P. H. Seeburg:
Neuronal toxicity in *C. elegans* from glutamate receptor channels with an 'edited' Q/R site.
Journal of Neuroscience 24, 8135-8140 (2004).
- [6] R. Kuner, A. Groom, I. Bresink, H.-C. Kornau, V. Stefovská, G. Müller, B. Hartmann, K. Tschauer, S. Waibel, A. C. Ludolph, C. Ikonomidou, P. H. Seeburg, L. Turski:
Late-onset motoneuron disease by a functionally modified AMPA receptor subunit.
Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A. 102, 5826-5831 (2005).
- [7] D. R. Shimshek, T. Bus, V. Mack, J. Kim, A. Mihaljevic, P. H. Seeburg, R. Sprengel, A. T. Schaefer:
Enhanced odor discrimination and impaired olfactory memory by spatially controlled switch of AMPA receptors.
Public Library of Science 3, 2017-2130 (2005).
- [8] S. Berberich, P. Punnakal, V. Jensen, V. Pawlak, P. H. Seeburg, Ø. Hvalby, G. Köhr:
Lack of NMDAR subtype selectivity for hippocampal LTP.
Journal of Neuroscience 25, 6907-6910 (2005).
- [9] V. Pawlak, V. Jensen, B.J. Schupp, A. Kvello, Ø. Hvalby, P.H. Seeburg and G. Köhr: Pawlak, V., V. Jensen, B.J. Schupp, A. Kvello, Ø. Hvalby, P.H. Seeburg, G. Köhr:
Frequency dependent impairment of hippocampal LTP from NMDA receptors with reduced calcium permeability.
European Journal of Neuroscience 22, 476-484 (2005).
- [10] T. Dittgen, A. Nimmerjahn, S. Komai, P. Licznerski, J. Waters, T.W. Margrie, F. Helmchen, W. Denk, M. Brecht and P. Osten:
Lentivirus-based genetic manipulations of cortical neurons and their optical and electrophysiological monitoring in vivo.
Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A. 101, 18206-18211 (2004).

Drittmittelfinanzierung

Diese Arbeiten wurden unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), EU, die VolkswagenStiftung sowie die German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development (GIF).