

Wenn Lernen durch den Magen geht

Neue Erkenntnisse zu den molekularen Grundlagen von Lernen und Gedächtnis

von Susanne Wedlich

Welchen Einfluss hat das bekannte Rb-Krebsgen auf Diabetes – und was hat das Gedächtnis damit zu tun? Der CAS-Gastwissenschaftler David Arnosti und die LMU-Forscher Andreas Ladurner und Carla Margulies arbeiten an einem Projekt, das mehrere wichtige Forschungsgebiete in einem einzigartigen Ansatz vereint. Im Zentrum stehen hungrige Fliegen und die Frage, wie die Gene im Gehirn der Tiere gesteuert werden.



David Arnosti (ganz links und rechts), Professor für Biochemie und Molekularbiologie an der Michigan State University, gemeinsam mit Andreas Ladurner am Adolf-Butenandt-Institut für Physiologische Chemie.

„Für seine kulinarischen Meisterwerke muss ein Küchenchef zum passenden Zeitpunkt die richtigen Ingredienzien in passender Menge auswählen und dann auch noch gekonnt kombinieren“, sagt der Molekularbiologe David Arnosti von der Michigan State University, der im vergangenen Sommersemester als Gastwissenschaftler am CAS war. „Die Genregulation in den Zellen läuft ganz ähnlich ab.“ Nur geht es hier – anders als in der Sterneküche – um die Funktionstüchtigkeit und das Überleben des Organismus.

Gene im Dornröschenschlaf

Das ist keine einfache Aufgabe, weil jede einzelne Zelle eines Körpers

über dessen vollständige genetische Ausstattung verfügt. Theoretisch also könnte etwa ein herzspezifisches Gen in einer Nieren- oder Muskelzelle aktiv werden – mit vermutlich verheerenden Folgen. Per Genregulation sollen solche schwerwiegenden Defekte vermieden werden. So werden in allen Zellen die meisten Gene für fast oder gar die gesamte Lebenszeit des Organismus „zum Schweigen gebracht“, weil sie nur kurz oder gar nicht benötigt werden.

Dieser Brachialansatz wird von einer weitaus subtileren Herangehensweise ergänzt, wenn es darum geht, die Produktion gewünschter Genprodukte zu initiieren, wobei der Zeitpunkt und das Ausmaß genau abgestimmt sein müssen. Wie aber funktioniert die Gensteuerung? Eine →



Ebene der Regulation wird über sogenannte Transkriptionsfaktoren vermittelt, die Gene ein- und ausschalten können. Arnostis Gruppe hat sich unter anderem auf die Studie solcher Moleküle konzentriert, die in der frühen Entwicklung des Organismus die Aktivität bestimmter Gene unterdrücken und bislang kaum verstanden sind.

Flexibel in reifen Jahren

Die Gene sind Bestandteil des Erbmoleküls DNA, welches eine weitere Ebene der Genregulation darstellt. Die DNA ist mit sogenannten Histon-Proteinen eng assoziiert. Zusammen bilden sie das sogenannte Chromatin. Chemische Modifikationen der DNA und der Histone, die zum Teil auch vererbt werden, sind ein weiterer wichtiger Ansatzpunkt der Gensteuerung und ebenfalls ein Forschungsschwerpunkt in Arnostis Gruppe. „Diese sogenannten epigenetischen Veränderungen werden meist am Embryo untersucht“, so Arnosti. „Mich interessiert aber auch, wie sich das Chromatin im erwachsenen Tier verändert.“ Ein paar Antworten auf diese Frage könnte das neue Projekt am CAS liefern, das Arnosti mit zwei LMU-Forschern initiiert hat. Professor Andreas Ladurner leitet das Department für Physiologische Chemie und untersucht den Einfluss des Stoffwechsels auf das Chromatin. Frau Dr. Carla Margulies ist Gruppenleiterin am Department, arbeitet ebenfalls am Chromatin – und hat für dieses Projekt eine maßgeschneiderte Methodik zur Analyse entwickelt.

Im Zentrum der Studie steht die Gensteuerung im erwachsenen Fliegenhirn – als Modell für unser ungleich komplexeres Organ. Es geht um das Zusammenspiel einiger wichtiger Faktoren und Bereiche – eine Art „Who’s Who“ der derzeit am intensivsten untersuchten Forschungsgebiete. Da ist zum Beispiel das Rb- oder „Retinoblastoma“-Protein, das im Körper Tumorwachstum verhindern soll, wohl aber auch Auswirkungen auf den Zuckerhaushalt haben kann. Rb könnte auf diese Weise das Gedächtnis und die Lernfähigkeit beeinflussen und überdies im Zusammenhang mit diabetischen Krankheitsbildern stehen, die auf einem gestörten Zuckerhaushalt beruhen.

Eine Vorliebe für faule Früchte

Dies gilt zumindest für das Gehirn der Taufliege *Drosophila melanogaster*, einem der wichtigsten Modellorganismen und wohl mit am besten untersuchten Tiere der Welt. Ihre anspruchslose Art und schnelle Generationenfolge machen *Drosophila* für die Wissenschaft so attraktiv – und als Hausgenosse so unbeliebt. In Diätfragen ist die Fliege nicht wählerisch: Bananen, Erdbeeren, Melonen und jedes andere Obst sind ihr ein Freudenfest, sobald die Früchte den Reifepunkt überschritten haben. Nach kurzer Zeit fliegen die Tierchen dann über der Obstschale.

Im Labor lassen sich an diesem Organismus viele Fragen untersuchen, wobei die Fliege selbst nur selten im Vordergrund steht. Bei jeder Entdeckung schwingt vielmehr die Hoffnung mit, dass das neu beschriebene Gen, das erstmals charakterisierte Molekül oder der eben erst entschlüsselte Stoffwechselweg möglichst auch im

Menschen ein Pendant haben. Das hat seine Berechtigung, weil sich Fliege und Mensch wie alle höheren Organismen genetisch sehr ähnlich sind und sehr viele komplexe menschliche Prozesse, wie etwa die zirkadianische Uhr, zuerst in der Taufliege genetisch beschrieben wurden.

Die Taufliege als Modellorganismus

*Es war eine Fleißarbeit mit völlig unklarem Ausgang: Die Heidelberger Forscher Christiane Nüsslein-Volhard und Eric Wieschaus konnten die wichtigsten Gene identifizieren, die den Bauplan des Körpers während der frühen Embryonalentwicklung in *Drosophila* festlegen – wofür sie 1995 zusammen mit dem Fliegen-genetiker Ed Lewis den Nobelpreis für Medizin erhielten. Wie sich später zeigte, kommen diese Gene in allen höheren Organismen in fast unveränderter Form vor und können oftmals ohne Funktionsverlust zwischen den Arten ausgetauscht werden.*

Obwohl sie ein vergleichsweise einfacher Organismus ist, soll *Drosophila* nun auch das Verhalten entschlüsseln helfen, etwa die molekularen Grundlagen des Lernens. Denn auch hier gibt es Parallelen: Fliegen wie auch Menschen müssen sich einzelne Aspekte ihrer Umwelt einprägen. Unser Gehirn reagiert beispielsweise auf jede Mahlzeit, jedes Geräusch und jeden anderen externen Einfluss, der Spuren auf unseren Neuronen hinterlässt. Grundlage dafür sind bestimmte Veränderungen der Genaktivität, wobei sich die daraus folgenden biochemischen Prozesse in unterschiedlichen Organismen prinzipiell ähneln.

Eine Welt der Gerüche

Wie aber sieht die Fliege ihre Umwelt? Sie kann sie in erster Linie riechen und schmecken. In *Drosophilas* Umgebung sind Geschmacksnoten und Gerüche dominant. „Tatsächlich haben die Fliegen einen extrem guten Geruchssinn, den sie für die Nahrungssuche benötigen“, sagt Ladurner. „Interessant ist hier, dass die Leistungsfähigkeit des Geruchssinns davon abhängt, ob die Fliege satt ist – und wie hoch ihr Insulinspiegel ist.“

Im Menschen reguliert das Hormon Insulin den Zuckerhaushalt. Gerät dieses System aus dem Gleichgewicht, kann ein Diabetes Typ 2 entstehen, den viele Experten als wichtigste Epidemie des 21. Jahrhunderts sehen. Knapp 350 Millionen Menschen weltweit sind bereits von dieser Erkrankung betroffen, wobei die Zahlen rapide ansteigen. Zunehmend jüngere Patienten sind von der vormals als „Altersdiabetes“ bekannten Krankheit betroffen und damit von massiven Folgeschäden bedroht.

Zumindest im Labor treten auch diabetische Fliegen mit erhöhtem Zuckerspiegel und gestörtem Wachstum auf. Neu ist aber die Erkenntnis aus Arnostis Gruppe, dass auch das Verhalten der Tiere über den Insulin-Signalweg beeinflusst wird. Signalwege bestehen aus →



mehreren Molekülen, die sich nacheinander aktivieren und so einen Befehl weiterleiten, um etwa ein Gen anzuschalten. Auch Insulin wirkt nicht unmittelbar, wobei Arnosti zeigen konnte, dass das Hormon das Gedächtnis erwachsener Taufliegen über Neuronen im Gehirn steuert.

Wenn Hunger vergesslich macht

Wird den Fliegen Nahrung vorenthalten, erfolgt eine Störung des Insulin-Signalweges. Wie also verhält sich eine hungrige *Drosophila*? Sie kann sich besonders gut an Nahrungsquellen erinnern. Und wie verhält sich eine ausgehungerte *Drosophila*? Sie verliert ihre Erinnerung an Nahrungsquellen und kann sich keine neuen Standorte mehr merken. Sie büßt somit sogar ihre Lernfähigkeit ein – ein ansonsten ausgesprochen robustes Verhalten. „*Drosophila* kann sich einen Reiz über Tage merken“, sagt Ladurner, der in einem anderen Projekt ein zuckerreguliertes Protein analysiert.

Erste Analysen der Fliegen haben eine feine Steuerung im Zusammenhang zwischen Insulin, der Gedächtnisleistung, dem Geruchssinn und der Sättigung der Fliegen gezeigt. Dank der neuen Methodik aus Carla Margulies' Labor ist es nun erstmals möglich, nicht nur das Chromatin des gesamten Fliegenhirns in Bezug auf die Gensteuerung zu analysieren, sondern auch nach einzelne Zelltypen im komplexen Gehirn der Fruchtfliege aufzureinigen und zu untersuchen. Das ist deswegen so wichtig, weil die Neuronen, die sie umgebenden Gliazellen und die Fett speichernden Adipozyten als zelluläre Akteure im Gehirn ganz unterschiedliche Funktionen erfüllen.

„Unsere Analysen haben gezeigt, dass und wie sich die Genaktivität verändert“, so Margulies. „Wir konnten zudem aber auch entsprechende Veränderungen im Chromatin nachweisen, und zwar jeweils in den Regionen rund um die Gene, deren Aktivität betroffen war. Es

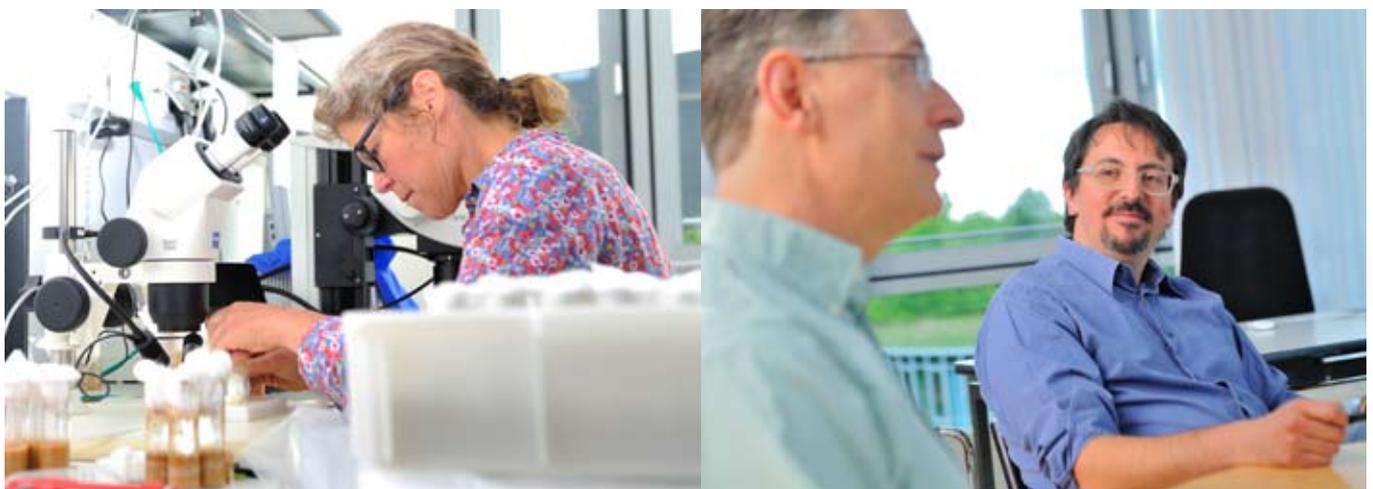
handelte sich um Gene, die bei Hunger angeschaltet werden oder mit dem Insulin-Signalweg zusammenhängen.“ Die Forscher vermuten, dass langfristige Veränderungen der Genaktivität das Lernen der Fliegen bei Nahrungsknappheit beeinflussen könnten.

Ein alter Bekannter mit neuer Rolle

Eine weitere große Frage gilt es aber zu klären und damit die Rolle eines ganz und gar unerwarteten Akteurs in diesem Zusammenhang. Das Retinoblastoma – oder Rb-Protein spielt bei einer ganzen Reihe von zellulären Prozessen eine Rolle, ist vor allem aber als Tumorsuppressor bekannt. Ein funktionsfähiges Rb-Protein kann bei der Zellvermehrung Gene abschalten. Kurz gesagt: Ist Rb defekt, können Zellen unkontrolliert wuchern und Tumoren bilden.

Auch in Fliegen findet sich ein Protein, das dem menschlichen Rb entspricht. Dessen Funktionen sind allerdings weniger gut untersucht als die des Moleküls im Menschen, die von ihm beeinflussten Gene jedoch alle identifiziert. „Die Mehrheit gehört molekularen Signalwegen an“, sagt Arnosti. „Einer davon ist der Insulin-Signalweg, wie ein Zufallsfund in meinem Labor zeigte.“ Es gibt also einen bis dato unbekanntem Zusammenhang zwischen der Gensteuerung, Rb, dem Gedächtnis, Insulin – und damit möglicherweise beim Menschen auch Diabetes.

Nun muss sich herausstellen, welche Rolle er tatsächlich spielt und ob er auch im Menschen von Bedeutung ist. Sicher ist, dass alle beteiligten Faktoren grundsätzlich wichtig und stark konserviert sind, also artübergreifend vorkommen. „Wir hoffen, grundsätzliche Mechanismen aufzudecken, die komplexe Erkrankungen wie Diabetes und Krebs besser verstehen helfen“, sagt Arnosti. „Langfristig könnten auch Therapeutika entwickelt werden, die etwa die Aktivität einzelner Gene gezielt beeinflussen.“



Carla Margulies (links) entwickelte eine neue Methode, mit deren Hilfe einzelne Zelltypen im komplexen Gehirn einer Fruchtfliege analysiert werden können. David Arnosti und Andreas Ladurner (rechts) hoffen, durch die Beobachtung der Genaktivität weitere Einsichten in das Lernverhalten der Fliege zu erzielen.

