

Bildung neuronaler Netzwerke im Gehirn: Wie Nervenzellen ihre Partner finden

Dr. Thomas Hummel, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Institute of Neuro- and Behavior Biology

Unser Gehirn zeichnet sich durch eine Vielzahl von Nervenzellen aus, die sich in hoch-geordnete Netzwerke organisieren. Zum Aufbau dieser neuronalen Netzwerke während der Gehirnentwicklung wachsen die Fortsätze der Nervenzellen über teilweise große Distanzen und verschalten sich mit definierten Partnerzellen. In unseren Forschungsarbeiten gehen wir der Frage nach, welche molekularen Signale die spezifische Erkennung von wachsenden Nervenzellen ermöglicht. Am Modellsystem des Fliegengehirns, dessen neuronale Netzwerke mit denen in unserem Gehirn eine große Ähnlichkeit besitzen, konnten wir neuartige molekulare Mechanismen zellulärer Erkennungsidentität aufdecken.

Eine der großen Herausforderungen neurobiologischer Forschung ist ein grundlegendes Verständnis über die molekularen Kontrollmechanismen, welche die spezifische Verschaltung der Nervenzellen im Gehirn steuern. Dies ist nicht nur von Bedeutung, da eine Vielzahl neurologischer Erkrankungen auf genetischen Veränderungen in neuronalen Erkennungsmolekülen beruhen, sondern auch weil neue Erkenntnisse zur Regulation neuronalen Wachstums ein therapeutisches Potential zur Induktion regenerativer Prozesse nach Verletzungen im adulten Nervensystem besitzen.

Die komplexen Schaltkreise von Sehzellen im Gehirn der Fruchtfliege *Drosophila* sind ein hervorragendes experimentelles Modellsystem zur Analyse der zellulären und molekularen Grundlagen neuronaler Erkennungsidentität, besonders durch die Möglichkeit, Genfunktionen gezielt in einzelnen Nervenzellen zu verändern. Vergleichbar mit der neuronalen Organisation in unserer Retina verschalten sich in *Drosophila* die unterschiedlichen Sehzellen in bestimmten Gehirnschichten (siehe Abbildung). In einer systematischen Suche nach Faktoren, welche wachsenden Sehzellen die Erkennung ihrer Zielzellen in der jeweiligen Gehirnschicht erlauben, konnten wir kürzlich den Regulator *Sequoia* identifizieren. *Sequoia* gehört zur Familie der „Zink-Finger“ Proteine und kontrolliert die Expression von Genen während des neuronalen Wachstums. Eine bemerkenswerte Eigenschaft des *Sequoia* Regulators ist dabei seine eigene hoch-dynamische Expression, wobei die Menge an *Sequoia* in den Sehzellen direkt bestimmt, mit welcher Gehirnschicht sie sich verschalten. Da *Sequoia* in einer Vielzahl von Nervenzellen im Sehsystem exprimiert wird und sich diese nur in der Menge an *Sequoia* unterscheiden, konnten wir ein Arbeitsmodell ableiten, nachdem die Aktivität von *Sequoia* direkt für die Kompetenz der wachsender Neurone zur Interaktion mit den Zielzellen („temporären Erkennungskompetenz) verantwortlich ist.

Im Zuge des durch die Schram-Stiftung geförderten Projektes sollen nun zentrale Fragen zum *Sequoia*-vermittelten Erkennungsmechanismus untersucht werden. In einer parallelen Analyse von Genexpression und systematischer genetischer Veränderung sollen Zielgene von *Sequoia* identifiziert werden. Hierzu werden in einem „Genchip“

Experiment die Expressionsprofile von Sehzellen aus dem normalen Auge mit denen verglichen, in denen Sequoia inaktiv ist bzw. verstärkt exprimiert wurde. Die durch eine Sequoia Überaktivierung induzierte Veränderung in der neuronalen Verschaltung wird durch die systematische Suppression von Kandidatengenomen mittels "RNA-Interferenz" modifiziert. Anschließend sollen positive Kandidaten aus dem "Genchip" - und Interaktions-Experimenten auf ihre Regulation durch Sequoia vergleichend analysiert werden. In einem zweiten Teilprojekt wollen wir der Frage nachgehen, ob der Sequoia-vermittelte Erkennungsmechanismus neben den Nervenzellen des Sehsystems auch andere Schaltkreise im Gehirn aufbaut. Hierfür untersuchen wir die Funktion von Sequoia im Geruchssystem, in dem Nervenzellen sich in sogenannten "Glomeruli" verschalten. Da es sich bei den synaptischen Schichten und Glomeruli um grundlegende funktionelle Einheiten der Informationsverarbeitung im Gehirn sowohl von Insekten als auch von Menschen handelt, erhoffen wir uns von diesen zukünftigen Untersuchungen ein besseres Verständnis über die genetischen Grundlagen der morphologischen als auch funktionellen Differenzierung neuronaler Netzwerke.



Abbildung

Neuronale Verschaltungen im Sehsystem von Drosophila. Sehzellen aus der Retina, hier mit einem grün-fluoreszierenden Farbstoff markiert, wachsen in festgelegte Verschaltungsschichten (violett) im Gehirn (blau).