

Kalzium und Gedächtnis

Kalzium steuert als Botenstoff in den Zellkernen von Nervenzellen die Gentranskription der für das Langzeitgedächtnis erforderlichen Strukturveränderungen. Heidelberger Neurobiologen haben diesen Kern-Kalzium-Schalter bei der Taufliege *Drosophila* identifiziert und seine Funktion bei den Lern- und Gedächtnisleistungen der Fliege mit aufsehenerregenden Experimenten analysiert.

Vielleicht ist das menschliche Gehirn die komplizierteste Struktur des ganzen bekannten Universums. Bei einem erwachsenen Menschen wird es von etwa einer Billion (10^{12}) Nervenzellen gebildet, und die Zahl der Verschaltungen (Synapsen) zwischen den Zellen ist schätzungsweise noch einmal tausendfach höher.



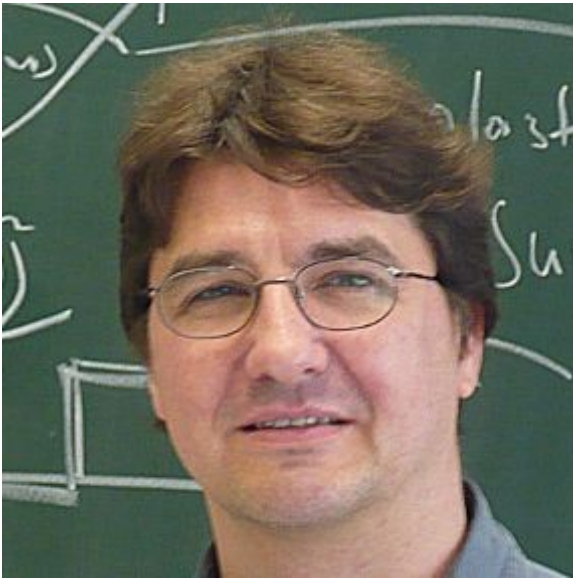
Prof. Dr. Christoph M. Schuster, Interdisziplinäres Zentrum für Neurowissenschaften
© Universität Heidelberg

Um die grundlegenden Funktionsweisen eines so komplexen Organs zu verstehen, müssen die Wissenschaftler einfachere Modellsysteme untersuchen. Man ist aber doch verblüfft, wenn sie dann das Gehirn der winzigen Taufliege *Drosophila* studieren, um Lernprozesse und Gedächtnisleistungen zu verstehen, die auch für den Menschen relevant sind. Nicht nur ist das Gehirn der Taufliege millionenfach kleiner, auch die Stammbäume von Säugetieren und Insekten haben sich schon im Präkambrium getrennt – vor vielleicht 600 Millionen Jahren, als die Entwicklung mehrzelliger Tiere erst ihren Anfang nahm.

Trotz dieser enormen evolutionären Distanz ist die Ausbildung verschiedener Gedächtnisformen bei Mensch und Fliege erstaunlich ähnlich. Offenbar handelt es um in der Evolution konservierte

überlebenswichtige Prozesse. „Diese Gemeinsamkeiten“, erklärt der Heidelberger Neurobiologe Prof. Dr. Christoph Schuster, „deuten darauf hin, dass der Aufbau des Langzeitgedächtnisses ein uraltes Phänomen darstellt, das bereits bei den gemeinsamen Vorfahren von Insekten und Wirbeltieren bestanden hat. Es existieren daher bei beiden Spezies vermutlich auch ähnliche zelluläre Mechanismen zur Bildung des Langzeitgedächtnisses, zu denen zum Beispiel der Kern-Kalzium-Schalter gehört.“

Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis



Prof. Dr. Hilmar Bading, Interdisziplinäres Zentrum für Neurowissenschaften
© Universität Heidelberg

Der Nachweis, dass Kalzium in den Zellkernen (nukleäres Kalzium) bestimmter Nervenzellen von *Drosophila* als Auslöser für ein genetisches Programm dient, das das Langzeitgedächtnis steuert, hatte großes Aufsehen erregt. Die in der renommierten Fachzeitschrift „*Science Signaling*“ publizierte Arbeit ist das Ergebnis der Zusammenarbeit der Forschungsgruppen um Prof. Dr. Hilmar Bading und Prof. Dr. Christoph Schuster vom Interdisziplinären Zentrum für Neurowissenschaften (IZN) der Universität Heidelberg.

Mit eindrucksvollen Experimenten konnten die Heidelberger Wissenschaftler zeigen, dass Kalzium im Zellkern - nicht aber im Zytoplasma - von Nervenzellen für den Übergang der Gedächtnisleistungen von labilen, kurzfristig wirkenden in stabile, langanhaltende transkriptionsabhängige Formen verantwortlich ist. Bei diesem Vorgang sind unter anderem die als Kenyon-Zellen bezeichneten Nervenzellen in den Pilzkörpern von Bedeutung, die als Assoziations- und Lernzentren des Insektengehirns dienen. Wenn bei den Fliegen während des Lernprozesses das nukleäre Kalziumsignal blockiert wurde, wurde kein Langzeitgedächtnis ausgebildet; das Kurzzeitgedächtnis blieb unbeeinflusst.

Wodurch unterscheiden sich Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis? Vereinfacht dargestellt beruht das Kurzzeitgedächtnis auf Veränderungen an bereits bestehenden neuronalen Verbindungen, die durch posttranslationale Modifikationen von Proteinen - Änderungen in ihrer Aktivität, Häufigkeit oder Verteilung - hervorgerufen werden. Im Gegensatz dazu hängt das Langzeitgedächtnis von Strukturveränderungen der neuronalen Verbindungen, der Ausbildung stabiler Synapsen und neuer Vernetzungen ab; dafür ist die Transkription von Genen erforderlich.

Die große Frage, wie elektrisch aktivierte Nervenzellen Gene anschalten und was diese genetischen Veränderungen mit Lernen und Gedächtnis zu tun haben, beschäftigt Bading seit vielen Jahren. Im Mittelpunkt des Interesses stehen Kalzium-Ionen, die als Signalmoleküle bei der Aktivierung der Nervenzelle an den Synapsen in die Zelle einströmen und zum Zellkern weitergeleitet werden. Für die Untersuchung der durch den Kalziumschalter im Zellkern gesteuerten Genexpression setzt Bading's Arbeitsgruppe verschiedene Modellsysteme ein, darunter auch Zellkulturen. Die molekularen Mechanismen im Zusammenhang mit Lernen und Gedächtnis müssen jedoch auch am lebenden Tier analysiert werden. Wie aber lässt sich das Gedächtnis bei *Drosophila* untersuchen?

Winzige geflügelte Pawlowsche Hunde



Drosophila melanogaster als kleiner Pawlowscher Hund: Rechts sind die Antennen, die Riechorgane, zu erkennen; oben zwei Beine, über die dem Tier ein Stromstoß verabreicht wird.

© COS, Universität Heidelberg

Die Heidelberger Neurobiologen unterzogen die Taufliegen einem ähnlichen Versuchsprotokoll, wie es vor über hundert Jahren der russische Physiologe Iwan Pawlow bei seiner Entdeckung des konditionierten Reflexes an Hunden durchgeführt hatte. Sie setzten die Fliegen vorübergehend einem für sie fast neutral empfundenen Geruch aus, den sie mit den Riechsinneszellen an ihren Antennen aufnehmen - zum Beispiel dem Duft von Banane (bzw. einem entsprechenden chemischen Duftstoff) - und versetzten ihnen zugleich kleine abschreckende elektrische Reize an ihren Füßen. Im Gegenzug bekamen die Fliegen zum Beispiel Orangenduft zu riechen, diesmal aber ohne elektrische Impulse.

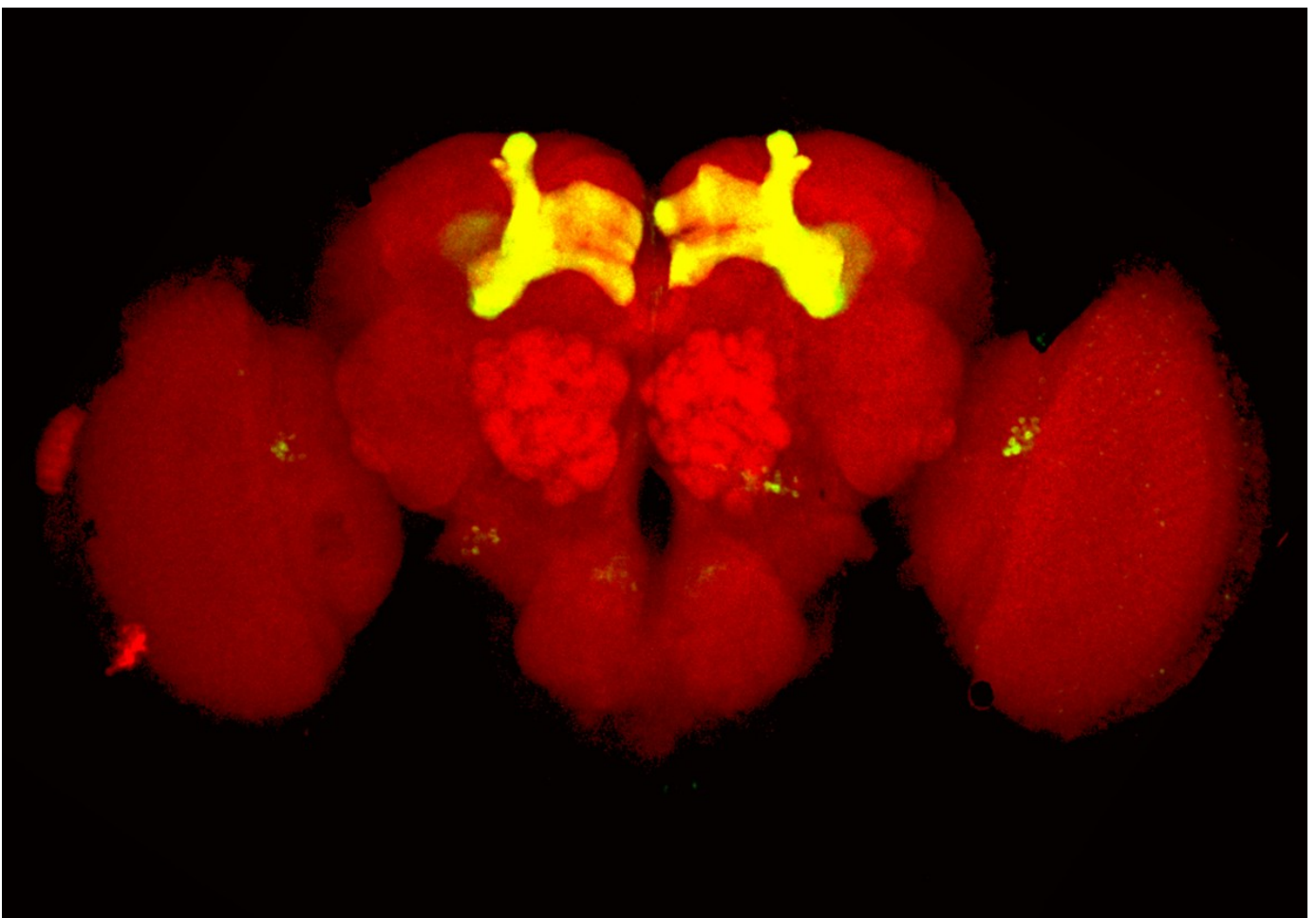
Die Funktion des Kurzzeitgedächtnisses wurde nach einmaliger Behandlung getestet, indem man maß, ob die Tiere nach einer Wartezeit von einer Minute den Orangenduft bevorzugten und den Bananenduft vermieden, auch wenn ihnen jetzt keine elektrischen Reize verabreicht wurden. Für das Langzeitgedächtnis wurde die Behandlung (zum Beispiel Bananenduft gepaart mit elektrischem Schock bzw. Orangenduft ohne Schock) zehnmal mit einer Unterbrechung von jeweils 15 Minuten durchgeführt („spaced learning“). Die Reaktion der Fliegen wurde 24 Stunden später gemessen.

Diese Messungen wurden mit Eingriffen in den neuronalen Kalziumsignalweg verbunden. Hauptsächlich aus Untersuchungen an Säugetieren ist bekannt, dass Calmodulin als wichtigster

Sensor für Kalzium im Zellkern dient. Ein kleines Protein, das in allen untersuchten eukaryotischen Organismen - also auch der Fliege - nachgewiesen worden ist. An der Kalzium-abhängigen Gentranskription im Zellkern der Nervenzellen sind außerdem Calmodulin-Kinasen und -Phosphatasen sowie Transkriptionsfaktoren wie zum Beispiel CREB beteiligt.

Die Mitarbeiter um Hilmar Bading und Christoph Schuster verwendeten transgene Fliegen, bei denen Komponenten des nukleären Kalziumsignalweges blockiert werden konnten. Wurde eine solche Blockade während der Pawlowschen Konditionierung durchgeführt, war auch das Langzeitgedächtnis (zur Vermeidung des Bananenduftes beispielsweise) ausgeschaltet; die Blockade war reversibel. Das Kurzzeitgedächtnis war nicht beeinträchtigt. Diese Ergebnisse belegen, dass der Kern-Kalzium-Schalter ein in der Evolution konservierter Signalweg ist, der bei Insekten ebenso wie bei Wirbeltieren für die Konsolidierung des transkriptionsabhängigen Gedächtnisses benötigt wird.

Der Fliege beim Lernen ins Gehirn schauen



Gehirn von *Drosophila* mit gelb markierten Pilzkörpern, den Assoziations- und Lernzentren der Fliege.
© JM Weislogel, IZN, Universität Heidelberg

Mit einer raffinierten Versuchsanordnung demonstrierten die Forscher am IZN einen besonderen Vorteil für die Verwendung von *Drosophila* bei der Untersuchung des Gedächtnisses. Durch „In-vivo-Imaging“ konnten sie den Effekt von Kalzium direkt im Gehirn der lebenden Fliege beobachten; sie schauten der Fliege gewissermaßen beim Lernen ins Gehirn.

Hierfür verwendeten sie transgene Fliegen, bei denen rekombinantes Calmodulin so mit GFP (Grün-Fluoreszierendes Protein) fusioniert war, dass dieses im Fluoreszenzlicht leuchtete, wenn Calmodulin Kalzium gebunden hatte.

Die Fliegen wurden mit dem Kopf unbeweglich auf ein Deckglas montiert und das Gehirn durch eine kleine Öffnung im Chitinskelett (die das Tier nicht messbar beeinträchtigte) mit einem Weitwinkelfluoreszenzmikroskop beobachtet. Die Füße des Tieres standen auf einem Kupfernetz, durch das kleine Stromreize geschickt werden konnten. Die Antennen der Fliege erhielten über ein kleines Röhrchen einen mit entsprechenden Duftmolekülen versetzten Luftstrom. Die Forscher beobachteten dann direkt, wo sich die Kalziumkonzentration änderte. Die Kernlokalisierung des Kalzium-Schalters konnte auch durch Immunhistochemie an Präparaten des Fliegengehirns und an Zellkulturen nachgewiesen werden.

Nukleäres Kalzium spielt auch weit über *Drosophila* hinaus bei Lern- und Gedächtnisprozessen eine entscheidende Rolle. Wie Bading erklärt, nutzen auch das Schmerzgedächtnis oder bestimmte Schutz- und Überlebensfunktionen von Neuronen den Kern-Kalzium-Schalter. Möglicherweise erklärt sich die für ältere Menschen typische Verminderung der Gedächtnisleistung damit, dass dieser zelluläre Schalter nicht mehr voll funktionsfähig ist. Aus den Untersuchungen der Arbeitsgruppen von Bading und Schuster am IZN zum Langzeitgedächtnis der Taufliege könnten sich neue Perspektiven für therapeutische Ansätze bei alters- und krankheitsbedingten Veränderungen der Gehirnfunktionen ergeben.

Publikation:

Weislogel JM, Bengtson CP, Müller MK, Hörtzsch JN, Bujard M, Schuster CM, Bading H: Requirement for nuclear calcium signaling in *Drosophila* long-term memory. *Science Signaling* 6 (274), ra33, 07 May 2013, doi: 10.1126/scisignal.2003598

Fachbeitrag

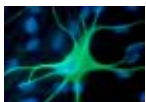
23.09.2013

EJ

BioRN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Neurowissenschaften

