



Soziale Signale erschnüffeln: chemische Kommunikation und das Vomeronasalorgan

Marc Spehr

Zusammenfassung

Bei den meisten Säugetieren kontrollieren innerartliche chemische Kommunikationsstrategien komplexes Sozial- und Sexualverhalten. Noch bis vor wenigen Jahren beruhte unser konzeptionelles Verständnis chemosensorischer Kommunikation auf der (simplistischen) Annahme einer strikt dichotomen Organisation des olfaktorischen Systems: zwei anatomisch wie funktional streng voneinander getrennte sensorische Systeme - das Riechepithel und das Vomeronasalorgan - detektieren jeweils eine von zwei grundsätzlich unterschiedlichen Arten chemischer Reize – allgemeine Gerüche versus „Pheromone“. Durch eine Vielzahl spannender und z.T. durchaus unerwarteter Befunde aus jüngster Zeit wird nunmehr klar: Die Organisationsstruktur des Geruchssinns ist weitaus komplexer und funktional differenzierter als ursprünglich angenommen. Mindestens vier anatomisch separierte olfaktorische Subsysteme, die vielfach eine bemerkenswerte Heterogenität in ihrer neuronalen Zusammensetzung aufweisen, detektieren distinkte (und in Teilen überlappende) Gruppen sensorischer Stimuli. Gelingt es uns, die spezifischen Rezeptortypen und nachgeschalteten Signalwege der verschiedenen Subsysteme im Detail zu verstehen und somit die Kodierungslogik sozialer chemischer Signale aufzuschlüsseln, werden wir letztlich entscheidende Erkenntnisse über die neurophysiologischen Grundlagen sozialen Verhaltens gewinnen.

Abstract

In most mammals, conspecific chemical communication strategies control complex social and sexual behavior. Just a few years ago, our concept of how the olfactory system is organized to ensure faithful transmission of social information built on the rather simplistic assumption that two fundamentally different classes of stimuli – ‘general’ odors versus ‘pheromones’ – are exclusively detected by either of two sensory structures: the main olfactory epithelium or the vomeronasal organ. A number of exciting recent findings, however, revealed a much more complex and functionally diverse organizational structure of the sense of smell. At least four anatomically segregated olfactory subsystems, some remarkably heterogeneous in their cellular composition, detect distinct, but partially overlapping populations of sensory stimuli. Discerning how subsystem-specific receptor architectures and signaling pathways orchestrate the coding logic of social chemosignals, will ultimately shed new light on the neurophysiological basis of social behavior.

Keywords: olfaction; social chemosignals; sensory neurophysiology; homeostatic plasticity; chemoreceptor

„Es gibt eine Überzeugungskraft des Duftes, die stärker ist als Worte, Augenschein, Gefühl und Wille. Die Überzeugungskraft des Duftes ist nicht abzuwehren, sie geht in uns hinein wie die Atemluft in unsere Lungen, sie erfüllt uns, füllt uns vollkommen aus, es gibt kein Mittel gegen sie“ – In seinem Roman *Das Parfum: Die Geschichte eines Mörders* [63] stellt Patrick Süskind kunstvoll die tiefen Emotionen dar, die durch die Wahrnehmung eines Duftes hervorgerufen werden können. Wie die Säugetiernase Tausende

verschiedener Düfte erkennt und zugleich voneinander unterscheidet, wie Geruchsinformation in verschiedenen Hirnarealen dekodiert wird und wie die Wahrnehmung eines bestimmten Geruchs längst vergessen geglaubte – angenehme wie abstoßende – Erinnerungen wecken kann, gehört zu den faszinierendsten Fragen moderner Neurowissenschaften. Die Nase ist ohne Zweifel *en vogue* und rückt zunehmend in das Zentrum neurosensorischer Forschungsinteressen. Dabei trägt gerade eine Reihe

von Befunden aus jüngster Zeit zu einer neuen konzeptionellen Perspektive auf die funktionale Architektur des Geruchssinns bei: Wir entwickeln ein neues Verständnis olfaktorischer Neurosensorik, das, zumindest in Teilen, fundamental von unseren bisherigen Vorstellungen abweicht.

Das theoretische Spektrum olfaktorischer Stimuli ist nahezu unbegrenzt. Diese enorme Komplexität strukturell verschiedener chemischer Signale hat im Laufe der Evolution eine Reihe unterschiedlicher sensorischer Zellpopulationen innerhalb der Säugetiernase hervorgebracht. Die einzelnen Neuronengruppen sind gekennzeichnet durch charakteristische Rezeptorexpressionsprofile und axonale Projektionsmuster. Diese Diversität, bei gleichzeitiger Spezialisierung auf bestimmte chemosensorische Funktionen, liegt dem Konzept olfaktorischer Subsysteme - der „noses within noses“ [44] - zugrunde (Abb. 1).

Noch bis vor Kurzem ging man davon aus, dass das Riechsystem von Säugern aus lediglich zwei anatomisch wie funktional unterschiedlichen Teilen besteht: dem hauptolfaktorischen und dem akzessorischen (vomeronasalen) olfaktorischen System. Das hauptolfaktorische System, so die Annahme, nimmt vor allem Umgebungsgerüche wahr (um beispielsweise Art und Qualität von Nahrung zu prüfen), während dem akzessorischen System und seiner peripheren Struktur – dem Vomeronasalorgan – eine entscheidende Rolle bei der Detektion und Kommunikation sozial relevanter Chemosignale zugeschrieben wurde. Diese häufig als Pheromone bezeichneten Substanzen lösen bei Artgenossen stereotype Verhaltensmuster und / oder hormonelle Statusänderungen aus. Inzwischen ist eine weitaus komplexere Organisation des Geruchssinns und damit der chemosensorischen Mechanismen sozialer Kommunikation deutlich geworden [1][44]. Mit diesem neu gewonnenen Verständnis für die funktionale Diversität olfaktorischer Systeme stehen nun eine Reihe von neuen und spannenden Fragen weit oben auf der Agenda (chemo) sensorisch forschender Neurowissenschaftler: Welche unterschiedlichen Rezeptorstrukturen haben sich entwickelt, um jedem Subsystem ein ausreichendes Maß an Reizselektivität zu übertragen und dies aufrechtzuerhalten? Welche Transduktionsstrategien werden von den verschiedenen Zellpopulationen genutzt und warum? Welche funktionale Logik liegt der anatomischen Trennung der verschiedenen Subsysteme innerhalb der Nasenhöhle zugrunde? Wie wird Subsystem-spezifische Information zunächst getrennt verarbeitet und nachfolgend in übergeordneten Hirnzentren integriert?

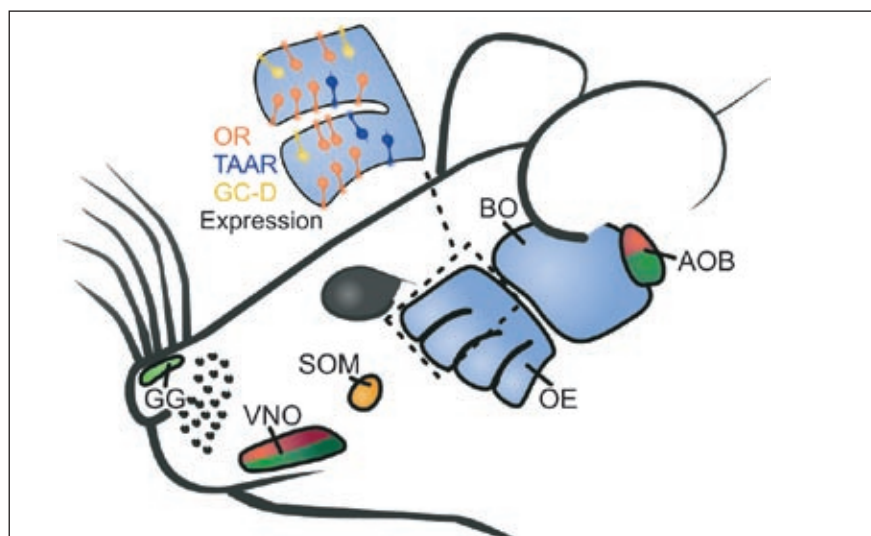


Abb. 1: Schematische Darstellung der olfaktorischen Subsysteme der Maus. Die Übersicht zeigt vier anatomisch klar voneinander abgegrenzte periphere sensorische Gewebe: das hauptolfaktorische Epithel (OE), das Septalorgan von Masera (SOM), das Grüneberg-Ganglion (GG) und das Vomeronasalorgan (VNO). Die Axone sensorischer Neurone des OE, des SOM und des GG projizieren auf glomeruläre Strukturen im *Bulbus olfactorius* (BO), vomeronasale Neurone hingegen bilden synaptische Kontakte mit Dendriten der Mitralzellen im akzessorischen olfaktorischen Bulbus (AOB). Im OE können mindestens drei Subpopulationen sensorischer Neurone anhand ihrer individuellen Rezeptorexpressionsprofile unterschieden werden. Die überwiegende Mehrheit der Neurone exprimiert ein Mitglied der großen Superfamilie kanonischer Geruchsrezeptoren (OR). Andere relativ kleine Gruppen sensorischer Zellen exprimieren entweder eine Typ D Rezeptor-Guanylatzyklase (GC-D) oder sog. ‚trace amine-associated‘ Rezeptoren (TAAR).

Subsysteme in der Säugetierrasse

Innerhalb der Chemosensorik markiert die Entdeckung der Multigenfamilie der Geruchsrezeptoren durch Linda B. Buck und Richard Axel [7] den Beginn der molekularen Ära. Gleichsam einer Initialzündung hat seither das wissenschaftliche Interesse an der Neurobiologie des Riechsystems kontinuierlich zugenommen.

Bei den meisten Säugetieren kleidet das hauptolfaktorische Neuroepithel die dorso-kaudalen Bereiche der Nasenscheidewand (Septum) und der inneren Nasenmuscheln (Endoturbinaten) aus. Hier exprimieren die „klassischen“/kanonischen olfaktorischen sensorischen Neurone jeweils exklusiv Proteine eines bestimmten Riechrezeptortyps, obwohl jeder Zelle theoretisch ein enormes Repertoire von Riechrezeptorgen (>1000 funktionelle Gene in Nagern, ~350 beim Menschen) zur Verfügung steht. Diese monogene (tatsächlich sogar monoallelische) Genexpression wird stringent kontrolliert: die Gene selbst – die Riechrezeptoren – üben einen negativen Rückkopplungsmechanismus auf die ansonsten weitgehend stochastische Expression aus [58][32]. Riechrezeptoren

besitzen die typischen Merkmale G-Proteingekoppelter Rezeptoren (GPCRs) wie z.B. sieben putativ transmembranäre α -Helices oder das konservierte DRY-Aminosäuremotiv [42]. Verschiedene hypervariable Aminosäureseitenketten innerhalb der Transmembrandomänen 3-6 bilden wahrscheinlich die Ligandenbindetasche. Von der Entdeckung der Riechrezeptorgenfamilie bis zur Publikation des ersten Rezeptor-Liganden-Paares vergingen sieben Jahre [70]. Seither konnten zwar etwa einer Handvoll Rezeptoren spezifische Duftmoleküle zugeordnet werden, doch der weitaus größere Teil der Riechrezeptoren wartet weiterhin auf die Deorphanisierung. Dieser substantiellen Informationslücke liegen die enormen Schwierigkeiten bei der rekombinanten Expression der Riechrezeptorproteine in heterologen Zellsystemen zugrunde. In Laboren weltweit stellt man sich die Frage, warum die rekombinant exprimierten Rezeptoren immer wieder in den Membranen des endoplasmatischen Retikulums bzw. des Golgi-Apparates „hängenbleiben“ und kaum eine Translokation zur Plasmamembran stattfindet [39]. Alle bisher charakterisierten Riechrezeptoren detektieren volatile Geruchsmoleküle verschiedener chemischer Klassen und besitzen relativ breite rezeptive Felder.

Vice versa können unterschiedliche Rezeptoren durch das gleiche Geruchsmolekül aktiviert werden; Geruchsinformation wird also kombinatorisch durch Aktivierung multipler, teilweise überlappender Rezeptorpopulationen kodiert [6][36]. Die Riechrezeptoren sind in hoher Dichte in den ziliären Membranen der olfaktorischen Neurone lokalisiert und lösen bei Ligandeninteraktion eine komplexe biochemische Signalkaskade aus, durch die der zytosolische cAMP-Spiegel innerhalb der Zilien vorübergehend massiv erhöht wird. Dies führt zur Öffnung zyklisch Nukleotid-gesteuerter (CNG) Ionenkanäle und, bedingt durch den lokalen Einstrom von Ca^{2+} , zur Aktivierung Ca^{2+} -gesteuerter Cl^- -Kanäle. Die Umwandlung der chemischen Bindungsenergie in ein elektrisches Signal wird durch die depolarisationsbedingte Generierung von Aktionspotentialen abgeschlossen [14]. Konvergente rezeptorspezifische axonale Projektionen zu wenigen Glomeruli im *Bulbus olfactorius* verleihen jedem Glomerulus eine individuelle „Rezeptor-Identität“ und ermöglichen somit die Kodierung von Geruchsinformationen in räumlichen (aber auch zeitlichen) Aktivitätsmustern, sog. odotopen Karten (odotopic activity ‚maps‘) [43].

Neben den kanonischen olfaktorischen Neuronen wurde 2006 im Labor von Linda B. Buck eine zweite Familie chemosensorischer GPCRs im Haupttracheepithel identifiziert [33]. In einer cDNA-Bibliothek aus dem Riecheptithel der Maus fanden Lieberles und Buck Mitglieder der TAAR (trace amine-associated receptor) Proteinfamilie. Die selektiv-monogene TAAR Expression einzelner Neurone deutet auf eine eigene Funktion im Kontext der Geruchswahrnehmung biogener Amine hin. Eine genaue funktionale Charakterisierung der TAAR Neurone steht allerdings noch aus.

Sowohl TAAR Proteine als auch Riechrezeptoren sind typische Rhodopsin-artige (Familie A) GPCRs, die jeweils cAMP-abhängige Transduktionskaskaden in Gang setzen [45]. Allerdings transduziert eine dritte Gruppe sensorische Neurone des hauptolfaktorischen Epithels Geruchsinformationen augenscheinlich unabhängig von kanonischen Riechrezeptoren, TAAR Proteinen oder cAMP. Als gemeinsamen molekularen Marker exprimieren diese Neurone eine als GC-D bezeichnete Rezeptor-Guanylatzyklase [15]. Etwa 1 von 1000 olfaktorischen Neuronen exprimiert GC-D sowie weitere, an eine cGMP-vermittelte Transduktionskaskade erinnernde Signalproteine (Phosphodiesterase 2 und die CNG Kanaluntereinheit A3) [22][40]. Haben diese, als Cluster im dorsalen Dach der Nasenhöhle lokalisierten Neurone eine chemosensorische Funktion und, wenn ja,

welche? Die gemeinsame Struktur aller bisher identifizierten Rezeptor-Guanylatzyklen [16] – eine extrazelluläre peptidbindende Domäne, die über eine transmembranäre α -Helix an eine intrazelluläre katalytische Domäne gekoppelt ist – hat immer wieder zu Spekulationen über GC-D-positive olfaktorische Neurone als cGMP-abhängige Peptidsensoren geführt. Derzeit fehlt jedoch ein allgemein akzeptiertes Modell der olfaktorischen Funktion der GC-D Neurone. In zwei nahezu parallel publizierten Studien wurden 2007 verschiedene, z.T. kontroverse Funktionen GC-D-exprimierender Neurone postuliert [21] [30]. Hu et al. [21] berichten über CO_2 -vermittelte, Carboanhydrase II-abhängige Ca^{2+} -Signale in GC-D Neuronen. Untersuchungen an genetisch veränderten Mauslinien lassen jedoch einen anderen Schluss zu: Leinders-Zufall und Mitarbeiter [30] liefern eine schlüssige Beweisführung für eine Funktion GC-D-positiver Neurone als empfindliche und selektive Sensoren natriuretischer Peptide (Uroguanylin und Guanylin). Widersprechen sich diese Ergebnisse notwendigerweise? Anhand der pharmakologischen Profile der CO_2 -, wie auch der Peptid-abhängigen Ca^{2+} -Signale könnten beide postulierten Signalprozesse in einen gemeinsamen Transduktionsweg münden. In Zukunft ist also mit weiteren Studien zu rechnen, die zeigen werden, ob die bislang vorliegenden Ergebnisse in ein gemeinsames Funktionsmodell der GC-D Neurone integriert werden können, oder ob einem der beiden Mechanismen eine physiologisch dominante Funktion zukommt.

Zusätzlich zum hauptolfaktorischen Epithel und dessen neuronaler Heterogenität besitzen viele Säugetiere noch mindestens drei weitere olfaktorische Gewebe: das VNO, das Grüneberg-Ganglion (GG) und das Septalorgan von Masera (SOM). Somit erhält eine ohnehin komplexe Organisation einen zusätzlichen Grad an Diversität / Komplexität (Abb. 1). Verglichen mit unseren Kenntnissen über das hauptolfaktorische und, wenn auch weniger detailliert, über das Vomeronasalsystem steckt unser funktionales Verständnis der olfaktorischen Funktionen von Grüneberg-Ganglion und Septalorgan noch in den Kinderschuhen.

Das Septalorgan ist ein kleiner, relativ flacher, vom hauptolfaktorischen Epithel isoliert und in unmittelbarer Nähe zum Eingang des *Ductus nasopalatinus* (Rodolfo-Masera 1943) liegender Neuroepithelbereich, der bei Mäusen etwa 10.000 ziliäre sensorische Neurone beherbergt. Bezogen auf die neuronale Rezeptorausstattung und die bislang beschriebenen Signalmechanismen ähneln die Zellen des Septalorgans weitgehend

den hauptolfaktorischen Neuronen. Allerdings unterscheiden sich beide Zelltypen fundamental in der Variabilität individueller Rezeptorexpressionsmuster. So wird in der überwältigenden Mehrheit (>90%) der Septalorganneurone je ein Mitglied einer Gruppe von lediglich neun Rezeptortypen monogen exprimiert [65]. Der bei Weitem häufigste Vertreter dieser Gruppe ist SR1, ein Rezeptor, den ca. 50 % aller Neurone des Septalorgans exprimieren. In physiologischen Studien genetisch veränderter Mäuse zeigt SR1 ein ungewöhnlich breites und über einen weiten Konzentrationsbereich stabiles Duftreaktionsprofil [19]. Angesichts der gleichzeitig beobachteten Mechanosensitivität der Septalorganneurone [17][18] wird derzeit eine mögliche Funktion des Septalorgans als strategisch platzierter „Vorposten“ des hauptolfaktorischen Neuroepithels diskutiert. Dieser könnte z.B. allgemeine Veränderungen der physikochemischen Umgebungsparameter (Luftströmung, etc.) detektieren und so eine situationsabhängige generelle Sensitivitätsjustierung des hauptolfaktorischen Systems einleiten.

Ähnlich dem Septalorgan hat auch das Grüneberg-Ganglion [19] vor einigen Jahren ein „Comeback“ in der neurosensorischen Forschung erlebt. Die Somata der GG-Zellen liegen bilateral im dorsorostralen Bereich der Nasenhöhle und somit in unmittelbarer Nähe zur Nasenöffnung. Jedes Ganglion umfasst ca. 300–500 Zellen, deren Axone entlang des dorsalen Dachs der Nasenhöhle zu dorsokaudalen Regionen des *Bulbus olfactorius* projizieren. Das Zielareal der GG-Zellen überlappt in Teilen mit der Bulbusregion, in der die sog. „Necklace“ Glomeruli liegen, die ihrerseits von GC-D-exprimierenden Neuronen innerviert werden. Wie kanonische olfaktorische Neurone, TAAR- und GC-D-exprimierende Neurone, Vomeronasal- und Septalorganneurone, zeigen auch GG-Zellen die charakteristische Expression des olfaktorischen Markerproteins (OMP; [37]). Allerdings scheinen GG-Zellen keinen direkten Zugang zum Lumen der Nasenhöhle zu besitzen. Lichtmikroskopisch lassen sich keine eindeutigen Zellfortsätze, wie etwa Dendriten, Zilien oder Mikrovilli ausmachen. Mit Hilfe rasterelektronenmikroskopischer Aufnahmen konnten Brechbühl et al. [3] jedoch vor Kurzem zeigen, dass GG-Neuronen der Maus primäre Zilien tragen, die theoretisch von wasserlöslichen chemischen Stimuli über eine permeable Keratinschicht erreicht werden könnten. Die selben Autoren berichten ebenfalls von transienten zytosolischen Ca^{2+} -Anstiegen in GG-Neuronen als Reaktion auf unter Stress sezernierte chemische Substanzen, die Artgenossen potentielle Ge-

fahren signalisieren. Die molekulare Identität solcher „Alarmpheromone“ bleibt allerdings weiterhin unklar.

Das Vomeronasalorgan – „Spielgestalter“ sozialer Kommunikation

Die klassische Unterscheidung olfaktorischer Subsysteme trennt zwischen hauptolfaktorischem und vomeronasalem System, dessen periphere sensorische Struktur – das VNO – erstmals von Ludvig L. Jacobson im Jahr 1813 beschrieben wurde. Das VNO besteht aus zwei bilateral symmetrischen, blind endenden, zigarrenförmigen Röhren, die eingebettet in den Vomerknochen am antero-basalen Septum liegen. In coronaler Ansicht bilden die vomeronasalen Neurone medial ein halbmondförmiges sensorisches Epithel. Jedes bipolare VNO Neuron entsendet einen einzelnen apikalen Dendriten, dessen Mikrovilli tragende Endigung (*knob*) Kontakt zum Lumen des VNO hat. Die *knobs* sind von einer Schleimschicht (*Mucus*) bedeckt, die von vomeronasalen Drüsen sezerniert wird. Bei unmittelbarem Kontakt mit einer potentiellen Pheromonquelle gelangen die meist wasserlöslichen Stimuli durch autonom kontrollierte pulsatile Kontraktionen eines großen lateralen Blutgefäßes [26] in das VNO-Lumen. Durch diesen Mechanismus können auch nichtflüchtige makromolekulare Signale aus Urindepots, Vaginal- und Duftdrüsensekreten oder Speichel aufgenommen werden [29].

Innerhalb des Vomeronasalsystems lassen sich mindestens zwei topographisch voneinander getrennte, neuronale Subpopulationen mit unterschiedlicher Rezeptorausstattung unterscheiden (Abb. 2). So exprimieren VNO Neurone in der apikalen Schicht des sensorischen Epithels $\text{G}_{\alpha 2}$ in Kombination mit je einem Mitglied der V1R Multigenfamilie, die insgesamt ~150 intakte GPCR Gene umfasst [13][52]. Wie bei Riechrezeptoren weisen die V1R-kodierenden Regionen keine Introns auf, sind in genomischen Clustern lokalisiert und werden streng monoallel exprimiert [53]. Allerdings zeigen Riechrezeptoren und V1R Gene keine signifikanten Sequenzhomologien. Daraus abgeleitete Hoffnungen auf eine erleichterte rekombinante Expression der V1R Proteine wurden bislang jedoch enttäuscht. Lediglich einem Rezeptor der V1R-Familie (V1Rb2; [2]) konnte bisher ein spezifischer Ligand zugeordnet werden. Dennoch sprechen alle derzeit vorliegenden Befunde für eine chemosensorische Funktion der V1R Rezeptoren. Unter anderem zeigen Mäuse, denen ein für 16 V1R-Proteine kodierender Gen-Cluster fehlt [12], ausgeprägte

Anomalien in ihrem Sozial- und Sexualverhalten.

Neurone der basalen $G_{\alpha o}$ -positiven Zone exprimieren Mitglieder der V2R-Rezeptorfamilie, die, als GPCRs der Klasse C, keinerlei nennenswerte Sequenzhomologien zu den V1R Rezeptorgen aufweisen [38][54]. Kennzeichnend für alle ~120 putativ funktionalen V2R Rezeptorproteine [68] ist die ausgeprägte, aminoterminal Extrazellulärdomäne, deren Sequenz Ähnlichkeiten mit metabotropen Glutamat- und

T1R-Geschmacksrezeptoren (süß/umami) aufweist. Aufgrund dieser Homologien wird angenommen, dass die Bindestelle für V2R-Liganden innerhalb der extrazellulären Domäne lokalisiert ist [42].

Wir gehen heute davon aus, dass sowohl V1R-, als auch V2R-Rezeptoren von einer Gruppe strukturell unterschiedlicher semiochemischer Substanzen aktiviert werden, die in ihrer Gesamtheit oft als Pheromone bezeichnet werden – ein Begriff, dessen Definition derzeit erneut diskutiert wird [5]

[62]. Die Signifikanz der Pheromone und vergleichbarer sozialer Signale manifestiert sich in ihrer Funktion als molekulare „Schalter“, deren Detektion automatisch ein genetisch prädestiniertes Verhalten auslöst und / oder direkt den hormonellen Haushalt des Rezipienten kontrolliert. Dabei beeinflussen Pheromone so bedeutende Verhaltenseigenschaften wie Partnerwahl, Territorial- und Aggressionsverhalten. Typischerweise sind pheromonartige Substanzen in komplexen Körpersekreten (z. B. Urin, Schweiß) enthalten. Ihre Struktur reicht von kleinen, volatilen Molekülen [28][50], über Steroide [46], bis hin zu komplexen Peptiden [26] [29][31] und Proteinen [9]. Eine strikte Kategorisierung des VNO als spezialisierter Pheromondetektor wäre jedoch simplistisch [49][60].

Wesentliche Aspekte der Funktion von V1/2R Rezeptoren sowie der nachgeschalteten Signaltransduktionswege sind noch weitgehend unverstanden. Aufgrund der zonenspezifischen Koexpression bestimmter G-Proteine stellen $G_{\alpha i2}$ - bzw. $G_{\alpha o}$ -abhängige Signalwege in apikalen bzw. basalen Neuronen ein attraktives Modell dar. Verhaltensexperimente in Knockout-Tieren ergaben jedoch bislang keine Hinweise, die diese Hypothese stützen [47][64]. Ein deutlich besserer Konsens besteht hinsichtlich der Rolle der Phospholipase C (PLC). Die primären Produkte dieses Enzyms – Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP3) und Diacylglycerol (DAG) – werden mit der Aktivierung eines Ca^{2+} -permeablen Transduktionskanals in Verbindung gebracht [61]. Bemühungen, diesen Kanal zu identifizieren, konzentrierten sich bisher hauptsächlich auf einen Vertreter der TRP-Kanalfamilie: TRPC2 [34]. $TRPC2^{-/-}$ Mäuse weisen in ihrem Sozial- und Sexualverhalten gravierende Defizite auf. Allerdings zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen genetischer $TRPC2$ -Deletion und chirurgischer Ablation des VNO [24]. Ein DAG-aktivierter TRPC2-abhängiger Strom wird innerhalb der primären vomeronasalen Signaltransduktion aktiviert [35]. Darüber hinaus spielt dieser Strom auch eine wichtige Rolle bei der Adaptation sensorischer Antworten im VNO [59]. Wahrscheinlich vermittelt der gleiche Kanal auch den initialen Einstrom von Ca^{2+} , der einen kürzlich beschriebenen Ca^{2+} -aktivierten Cl^{-} -Strom aktivieren könnte. Ein so induzierter Cl^{-} -Efflux würde die Rezeptor-vermittelte Membrandepolarisation zusätzlich verstärken [67].

Verglichen mit der Fülle von Detailinformationen über die Signaltransduktion in kanonischen olfaktorischen Neuronen sind unsere derzeitigen Modellvorstellungen von der sensorischen Signalverarbeitung im VNO

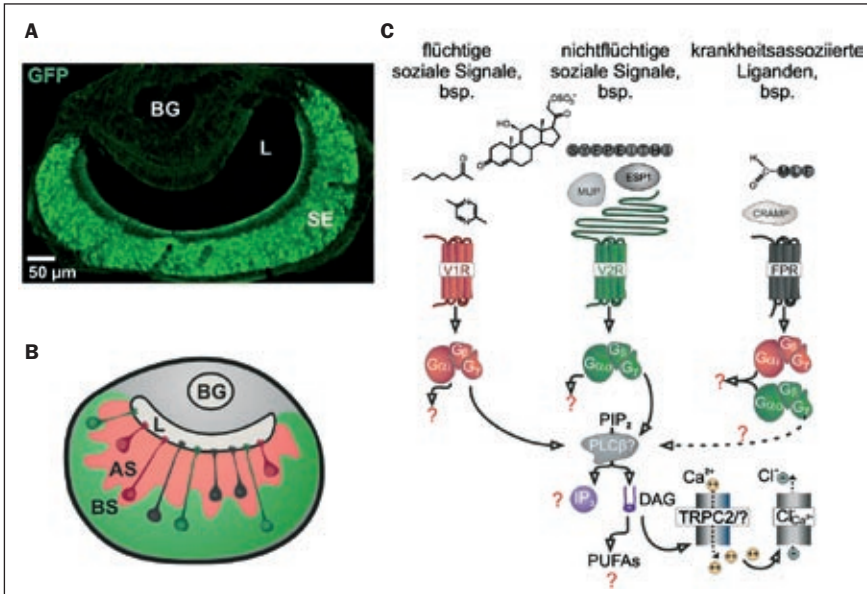


Abb. 2: Gewebearchitektur und putative Signaltransduktionswege im VNO der Maus. **A:** Konfokalmikroskopische Aufnahme eines coronalen VNO Kryoschnittes. Differenzierte vomeronasale Neurone exprimieren ein grün fluoreszierendes Protein (GFP) unter der Kontrolle der Promotorsequenz des für das olfaktorische Markerprotein (OMP) kodierenden Gens. SE Sensorisches Epithel, L Lumen, BG Blutgefäß. **B:** Schematische Darstellung des vomeronasalen Systems in coronaler Ansicht. Das sensorische Neuroepithel lässt sich in eine apikale (AS) und eine basale Schicht (BS) einteilen. **C:** In den Mikrovilli der dendritischen Endigungen der VNO-Neurone induziert Rezeptor-Liganden-Interaktion eine komplexe biochemische Signalkaskade zur Umwandlung des chemischen Bindungssignals in elektrische Impulse (Signaltransduktion). Flüchtige niedermolekulare Substanzen (z. B. 2-Heptanon oder 2,5-Dimethylpyrazin) aktivieren V1R-/ $G_{\alpha i2}$ -exprimierende Neurone der apikalen Epithelschicht, während V2R-/ $G_{\alpha o}$ -positive Neurone der basalen Schicht wahrscheinlich durch nichtflüchtige Makromoleküle, wie z. B. MUPs („major urinary proteins“), ESPs („exocrine gland secreting peptides“) oder MHC („major histocompatibility complex“) Peptide der Klasse I (z. B. SYF-PEITHI) stimuliert werden. Auch sulfatierte Steroide (z. B. Corticosteron-21-Sulfat) wurden als potente vomeronasale Stimuli beschrieben, wobei die Identität der von diesen Liganden aktivierten Rezeptoren noch unklar ist. FPR-s-exprimierende Neurone werden durch Pathogen- oder Entzündungs-assoziierte Liganden wie z.B. das Formylpeptid fMLF aktiviert. Die genaue Funktion der verschiedenen koexprimierten G-Protein α -Untereinheiten ($G_{\alpha i2}$ und $G_{\alpha o}$) ist derzeit offen. Anhand pharmakologischer Hinweise scheint jedoch die $G_{\beta\gamma}$ -abhängige Aktivierung der Phospholipase C (PLC) eine Schlüsselrolle in der vomeronasalen Signaltransduktion einzunehmen. Dieses membranständige Enzym spaltet Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP2) in Inositol-1,4,5-trisphosphate (IP3) und Diacylglycerol (DAG), wobei die DAG-abhängige Öffnung von TRPC2 Ionenkanälen eine zentrale Transduktionsfunktion auszuüben scheint. Die Rolle der kürzlich im VNO beschriebenen Ca^{2+} -abhängigen Cl^{-} -Kanäle sowie die Funktion mehrfach ungesättigter Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids, PUFAs), die ebenfalls Ca^{2+} -Signale in VNO Neuronen induzieren, sind bislang noch kaum verstanden.

noch bruchstückhaft. Angesichts der herausragenden biologischen Bedeutung intraspezifischer sozialer Kommunikation, konzentriert sich die Forschung in meinem Labor auf die Aufklärung physiologischer Konzepte, die innerartlicher chemischer Kommunikation im Mausmodell zugrundeliegen. Detaillierte Einblicke in die neuronalen Funktionsmechanismen, die Chemosensorik und Sozialverhalten miteinander verknüpfen, sind dabei unser langfristiges Forschungsziel.

Homöostatische Plastizität in vomeronasalen Neuronen

Um die komplexen zellulären Signalprozesse, die im Kontext der Pheromonwahrnehmung ablaufen, besser zu verstehen, haben wir vor Kurzem eine genomweite Hochdurchsatz-Analyse vomeronasaler Transkripte durchgeführt, um aktivitätsabhängig regulierte Gene im VNO aufzuspüren. Unser Ziel war, ein Analyseparadigma zu entwickeln, das verschiedene Ebenen der Genexpressionsuntersuchung integriert (Abb. 3). Der von uns gewählte Ansatz kombiniert Microarray-basierte quantitative Transkriptomanalysen mit konventionell-qualitativen RT-PCR Nachweisen und semi-quantitativer Immunzytochemie [20]. Analog der vor allem in mit Lernen und Gedächtnis assoziierten Hirnarealen beschriebenen homöostatischen Plastizität [11][66], gingen wir von der grundlegenden Hypothese aus, dass der dynamische Bereich der Input-Output Relation vomeronasaler Neurone einer stetigen aktivitätsabhängig regulierten Feinjustierung unterliegt. Kompensatorische Feedback-Regulation der de novo Proteinsynthese (über Stunden bis hin zu mehreren Tagen) stellt eine entscheidende Stellschraube im Kontext solcher nicht Hebb'scher Plastizitätsmechanismen dar [69] und spiegelt daher den zeitlichen Rahmen des von uns etablierten Reizdeprivationsmodells wider (Abb. 3).

Aufgrund ihrer Schlüsselrolle als bestimmende Faktoren der Membranerregbarkeit ist eine gerichtete Modulation der Expressionsdichte spannungsabhängiger K^+ -Kanäle in diesem Zusammenhang von besonderer Bedeutung [27]. Durch den systematischen Vergleich vomeronasaler K^+ -Kanaltranskriptionslevel in stimulierten versus reizdeprivierten Tieren konnten wir einen in stimulierten Mäusen signifikant stärker exprimierten Kanal identifizieren: mERG1. Als Mitglied der *ether-à-go-go* related gene (ERG) Kanalfamilie kennzeichnet mERG1 vor allem ein unkonventionelles Schaltverhalten (langsame Aktivierung, schnelle Inaktivierung). hERG, humanes Homolog von mERG1 und Gründungsvater der Kanalfamilie, gehört aufgrund des schwerwiegenden kardialen Phänotyps

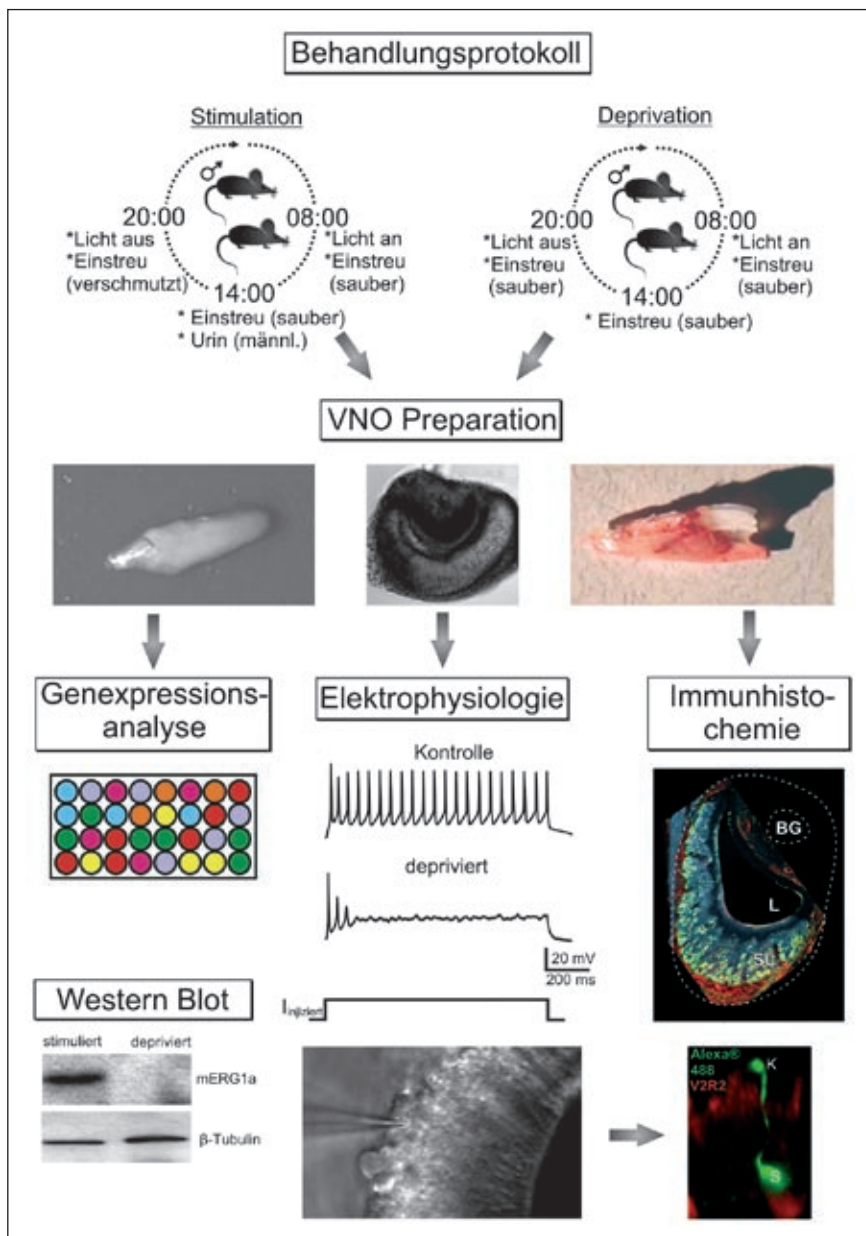


Abb. 3: Illustration unseres experimentellen Ansatzes zur Untersuchung aktivitätsabhängiger Expressionsprofile im VNO. Ziel dieser Analysen war die Identifikation von Ionenkanalproteinen, die an homöostatischer Plastizität und damit an der aktivitätsabhängigen Aufrechterhaltung vomeronasaler Output-Stabilität beteiligt sind. Oben Schematische Darstellung der experimentellen Strategie zur Pheromonexposition (links) bzw. Reizdeprivation (rechts) isoliert gehaltener männlicher C57Bl/6 Mäuse. Mitte Typische VNO-Präparationen für die GeneChip-basierte Charakterisierung von Genexpressionsprofilen (links), für Patch-Clamp Messung elektrischer Aktivität in akuten Schnitten (mitte) sowie für immunhistochemische Untersuchungen an Kryoschnitten (rechts). Unten Semiquantitative Western Blot Analysen zeigen eine erhöhte Expression vomeronasaler ERG1a Kanäle in stimulierten Mäusen. β -Tubulin dient als Beladungskontrolle (links). Lichtmikroskopische Aufnahme (Differentieller Interferenzkontrast, DIC) eines vomeronasalen, über eine Patch-Pipette mit Alexa[®]488 beladenen Neurons. Dieser Ansatz erlaubt die Färbung von VNO Neuronen während elektrophysiologischer Messungen (Mitte). Nachfolgend kann die molekulare Identität des abgeleiteten Neurons über post-hoc Immunzytochemie gegen zonenspezifische Markerproteine (z. B. V2R2; rechts) bestimmt werden. SE Sensorisches Epithel, L Lumen, BG Blutgefäß, K knob, S Soma

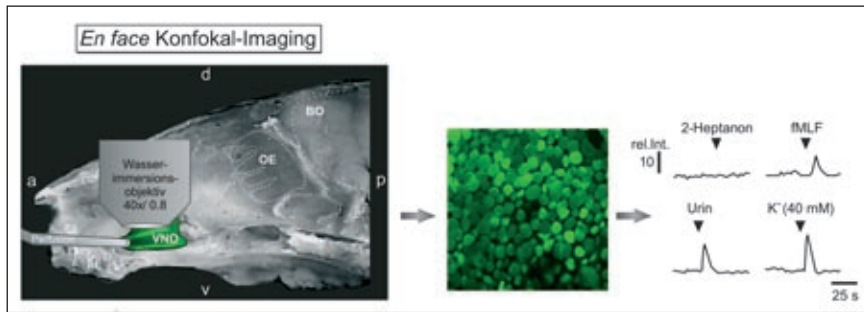


Abb. 4: Formylpeptide induzieren Ca^{2+} -Signale in dendritischen Endigungen vomeronasaler Neurone. Oben Überlagerung makroskopischer Hellfeld- und Fluoreszenzaufnahmen des rostralen Kopfbereichs einer präparierten OMP-GFP-Maus zur Illustration der kürzlich von uns etablierten „en face“ Ca^{2+} -Imaging Methode. Unten Konfokalmikroskopische Abbildung der dendritischen Oberfläche von fluo-4/AM-markierten Neuronen bei 400x Vergrößerung (links). Repräsentative Originalmessungen zytosolischer Ca^{2+} -Signale nach Applikation von 2-Heptanon (1 μM), fMLF (900 nM), verdünntem Mausurin (1:500) und einer erhöhten extrazellulären K^+ -Konzentrationen (40 mM; rechts).

im Zuge erblicher oder pharmakologischer Kanalopathien (langes QT-Syndrom) zu den am intensivsten erforschten Ionenkanälen [55][57]. Im Gegensatz dazu ist die physiologische Rolle von ERG-Kanälen im zentralen wie peripheren Nervensystem kaum verstanden [56]. Mit Hilfe immunhistochemischer Methoden konnten wir nachweisen, dass mERG1 Kanalproteine selektiv in basalen V2R-positiven VNO Neuronen exprimiert werden und, bei Pheromonexposition bzw. -deprivation, einer substantiellen Expressionsregulation unterliegen. Die Interpretation unserer Befunde und deren physiologische Relevanz steht und fällt mit der Frage, ob ein veränderter mERG1 Expressionsgrad auch einen elektrophysiologischen Phänotyp in vomeronasalen Neuronen bedingt. Durch Kombination von *Whole-Cell* Patch-Clamp Ableitungen in akuten VNO Schnittpräparaten mit immunzytochemischen *post-hoc* Doppelfärbungen und anschließender dreidimensionaler Rekonstruktion fluoreszenzmarkierter Neurone, konnten wir einen primär mERG1-vermittelten K^+ -Strom in basalen vomeronasalen Neuronen aufzeichnen und gleichzeitig demonstrieren, dass die Stärke dieses Stroms nach Reizdeprivation signifikant abnimmt. Mittels der sog. Aktionspotentialklemme (AP-Clamp) [1] konnten wir zudem zeigen, dass ERG-Ströme entscheidend an der Repolarisation vomeronasaler Aktionspotentiale beteiligt sind. Infolgedessen führt sowohl die pharmakologische Inhibition der mERG1 Kanäle, als auch deren verminderte Expression nach Reizdeprivation zu substantiellen Störungen des neuronalen Outputs.

Zusammengefasst zeigen unsere Befunde erstmalig ein Beispiel für homöostatische Plastizität in der Peripherie des akzessorischen olfaktorischen Systems. Basale VNO Neu-

rone sind durch aktivitätsabhängige Regulation der mERG1 Expressionsdichte in der Lage, die dynamische Breite ihrer individuellen Input-Output Funktion zu kontrollieren und bedarfsabhängig anzupassen [20].

Vomeronasale Chemorezeptoren: Entdeckung einer dritten Familie

Angesichts der Diversität neuronaler Subpopulationen im hauptolfaktorischen Epithel lag die Hypothese nahe, dass auch im VNO noch nicht identifizierte Sinneszellpopulationen mit entsprechend unbekannten Chemorezeptoren existieren könnten. In enger Zusammenarbeit mit der Gruppe des Neurogenetikers Ivan Rodriguez von der Universität Genf entwickelten wir eine Screening-Strategie für die Suche nach putativ funktionalen, jedoch bislang unentdeckten Rezeptoren im vomeronasalen System der Maus. Wir erwarteten, dass solche Rezeptorproteine die charakteristischen Merkmale aller bis dato identifizierten chemosensorischen GPCRs aufweisen würden. Demnach suchten wir nach Proteinen mit (a) heptahelikaler Transmembrantopologie, (b) punktuelltem Expressionsmuster im vomeronasalen Neuroepithel, (c) exklusiver Expression-Vertreter anderer Chemorezeptorfamilien betreffend - und (d) monogener Expression-Mitglieder der eigenen Rezeptorfamilie betreffend - sowie (e) Lokalisation in den dendritischen Endigungen der VNO Neurone und (f) sensorischer Aktivierung nach Interaktion mit biologisch relevanten Stimuli.

Auf Basis spezifischer Oligonukleotid-Primer gegen etwa 100 Kandidatengene führten wir RT-PCR-basierte Transkriptionsanalysen in vomeronasalen Gewebeproben

der Maus durch [51]. Dabei identifizierten wir insgesamt fünf GPCR-Gene [Kriterium (a)], die weder zur Familie der V1R, noch zur Gruppe der V2R Gene gehörten, sondern allesamt Mitglieder der Familie der Formylpeptidrezeptor (FPR) -ähnlichen Gene waren (Fpr-rs1, rs3, rs4, rs6 und rs7). Die einzelnen Transkripte erwiesen sich in nachfolgenden quantitativen PCR Studien in der Tat als hochgradig VNO-spezifisch. Sowohl *in-situ* Hybridisierungsexperimente (FPR-rs1-7), als auch immunzytochemische Färbungen (FPR-rs3) illustrierten ein punktuelltes Expressionsmuster einerseits [Kriterium (b)], sowie gezielte Proteintranslokation in die mikrovillären dendritischen Endigungen der Neurone andererseits [Kriterium (e)]. Darüber hinaus gelang es uns, sowohl exklusive [Kriterium (c)], als auch monogene [Kriterium (d)] FPR-rs Expression in einzelnen VNO Neuronen nachzuweisen. Interessanterweise beschränkt sich die Expression der FPR-rs-Proteine, FPR-rs1 ausgenommen, auf Neurone der apikalen $\text{G}_{\alpha 2}$ -exprimierenden Schicht.

Immunzellen wie z.B. Granulozyten oder Makrophagen exprimieren FPR1 und FPR-rs2, zwei FPR-Proteine, die nach unseren Erkenntnissen nicht in vomeronasalen Zellen transkribiert werden. Beide Rezeptoren weisen ungewöhnlich breite rezeptive Felder auf, deren individuelle Ligandenspektren eher aufgrund der immunologischen Funktion eines Agonisten, als durch dessen strukturelle Eigenschaften definiert werden [10][41]. Zu diesen FPR-Liganden zählen Derivate bestimmter Pathogene (wie z.B. fMLF, das prototypische Formylpeptid Gram-negativer Bakterien) oder an akuten Entzündungsreaktionen beteiligte Peptide/Lipide (wie z.B. die antimikrobiell wirkenden Moleküle CRAMP und Lipoxin A4). Da für die VNO-spezifischen Rezeptoren FPR-rs3, rs4, rs6 und rs7 noch keine Liganden beschrieben waren, klonierten wir entsprechende Expressionskonstrukte für die rekombinante Charakterisierung der FPR-rs Rezeptorproteine in humanen embryonalen Nierenzellen (HEK293). Überraschenderweise zeigten die VNO-spezifischen FPR-rs-Proteine dabei ähnlich breite und teils überlappende Ligandenprofile wie ihre verwandten Immunsystemrezeptoren.

Lassen sich die Ergebnisse unserer heterologen Expressionsstudien auf die *in-vivo*-Situation übertragen? Anders formuliert, aktivieren pathogen- bzw. entzündungsassoziierte Moleküle tatsächlich vomeronasale Neurone? Um diese Frage zu beantworten etablierten wir einen neuartigen *in-situ* Ansatz zur Durchführung sensorischer Echtzeit-Aktivitätsmessungen

in intakten vomeronasalen Neuronen (Abb. 4). Die konfokalmikroskopische Darstellung fluoreszierender Ca^{2+} -Reporterfarbstoffe in den dendritischen Endigungen einzelner VNO Neurone im *Whole-Mount* Präparat erlaubt die experimentelle Untersuchung vomeronasaler Signale bei nahezu intakter Epithelstruktur und weitgehend erhaltener axonaler Projektion. In den so von uns durchgeführten Experimenten gelang es, konzentrationsabhängige Ca^{2+} -Signale nach Applikation rekombinant beschriebener FPR-rs Agonisten zu messen [Kriterium (f)]. Dieser spannende Befund legt die Vermutung nahe, dass FPR-rs-exprimierende vomeronasale Neurone eine neuartige Population chemosensorischer Rezeptorzellen darstellen.

Welche physiologische Funktion könnten diese Zellen ausüben? Bereits seit einiger Zeit wissen wir, dass Mäuse über ihren Geruchssinn Pathogene oder den Gesundheitszustand von Artgenossen erkennen können [23]. Bisher konnte jedoch bei Säugetieren keinem der bekannten olfaktorischen Subsysteme eine Funktion bei der Detektion von Pathogenen oder Krankheitszuständen zugeordnet werden [44]. Da FPR-rs Agonisten während verschiedener Krankheitsstadien in diversen Körperflüssigkeiten sezerniert werden [8], könnten unsere Daten beispielsweise erklären, wie Tiere gesunde potenzielle Partner von kranken Artgenossen unterscheiden.

Danksagung

Unsere Forschungsarbeiten werden aktiv unterstützt durch das Emmy Noether-Programm der Deutschen Forschungsgemeinschaft (SP724/2-1), die Mercator Stiftung (Junges Kolleg) und die VolkswagenStiftung (Lichtenberg-Professur).

Literatur

- Bean BP (2007) The action potential in mammalian central neurons. *Nat Rev Neurosci* 8:451-465 [1]
- Boschat C, Pelofi C, Randin O et al. (2002) Pheromone detection mediated by a V1r vomeronasal receptor. *Nat Neurosci* 5:1261-1262 [2]
- Brechbuhl J, Klaey M, Broillet MC (2008) Gruneberg ganglion cells mediate alarm pheromone detection in mice. *Science* 321:1092-1095 [3]
- Breer H, Fleischer J, Strotmann J (2006) The sense of smell: multiple olfactory subsystems. *Cell Mol Life Sci* 63:1465-1475 [4]
- Brennan PA, Zufall F (2006) Pheromonal communication in vertebrates. *Nature* 444:308-315 [5]
- Buck LB (2000) The molecular architecture of odor and pheromone sensing in mammals. *Cell* 100:611-618 [6]
- Buck L, Axel R (1991) A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65:175-187 [7]
- Casella R, Shariat SF, Monoski MA et al. (2002) Urinary levels of urokinase-type plasminogen activator and its receptor in the detection of bladder carcinoma. *Cancer* 95:2494-2499 [8]
- Chamero P, Marton TF, Logan DW et al. (2007) Identification of protein pheromones that promote aggressive behaviour. *Nature* 450:899-902 [9]
- Chromek M, Slamova Z, Bergman P et al. (2006) The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. *Nat Med* 12:636-641 [10]
- Davis GW (2006) Homeostatic control of neural activity: from phenomenology to molecular design. *Annu Rev Neurosci* 29:307-323 [11]
- Del Punta K, Leinders-Zufall T, Rodriguez I et al. (2002) Deficient pheromone responses in mice lacking a cluster of vomeronasal receptor genes. *Nature* 419:70-74 [12]
- Dulac C, Axel R (1995) A novel family of genes encoding putative pheromone receptors in mammals. *Cell* 83:195-206 [13]
- Firestein S (2001) How the olfactory system makes sense of scents. *Nature* 413:211-218 [14]
- Fulle HJ, Vassar R, Foster DC et al. (1995) A receptor guanylyl cyclase expressed specifically in olfactory sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:3571-3575 [15]
- Gibson AD, Garbers DL (2000) Guanylyl cyclases as a family of putative odorant receptors. *Annu Rev Neurosci* 23:417-439 [16]
- Grosmaître X, Santarelli LC, Tan J et al. (2007) Dual functions of mammalian olfactory sensory neurons as odor detectors and mechanical sensors. *Nat Neurosci* 10:348-354 [17]
- Grosmaître X, Fuss SH, Lee AC et al. (2009) SR1, a mouse odorant receptor with an unusually broad response profile. *J Neurosci* 29:14545-14552 [18]
- Gruneberg H (1973) A ganglion probably belonging to the N. terminalis system in the nasal mucosa of the mouse. *Z Anat Entwicklungsgesch* 140:39-52 [19]
- Hagendorf S, Flügge D, Engelhardt C, Spehr M (2009) Homeostatic control of sensory output in basal vomeronasal neurons: activity-dependent expression of ether-a-go-go-related gene potassium channels. *J Neurosci* 29:206-221 [20]
- Hu J, Zhong C, Ding C et al. (2007) Detection of near-atmospheric concentrations of CO_2 by an olfactory subsystem in the mouse. *Science* 317:953-957 [21]
- Juifls DM, Soderling S, Burns F et al. (1999) Cyclic GMP as substrate and regulator of cyclic nucleotide phosphodiesterases (PDEs). *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 135:67-104 [22]
- Kavaliers M, Choleris E, Pfaff DW (2005) Genes, odours and the recognition of parasitized individuals by rodents. *Trends Parasitol* 21:423-429 [23]
- Kelliher KR, Spehr M, Li XH et al. (2006) Pheromonal recognition memory induced by TRPC2-independent vomeronasal sensing. *Eur J Neurosci* 23:3385-3390 [24]
- Keverne EB (2002) Mammalian pheromones: from genes to behaviour. *Curr Biol* 12:R807-R809 [25]
- Kimoto H, Sato K, Nodari F et al. (2007) Sex- and strain-specific expression and vomeronasal activity of mouse ESP family peptides. *Curr Biol* 17:1879-1884 [26]
- Lai HC, Jan LY (2006) The distribution and targeting of neuronal voltage-gated ion channels. *Nat Rev Neurosci* 7:548-562 [27]
- Leinders-Zufall T, Lane AP, Puche AC et al. (2000) Ultrasensitive pheromone detection by mammalian vomeronasal neurons. *Nature* 405:792-796 [28]
- Leinders-Zufall T, Brennan P, Widmayer Pet al (2004) MHC class I peptides as chemosensory signals in the vomeronasal organ. *Science* 306:1033-1037 [29]
- Leinders-Zufall T, Cockerham RE, Michalak S et al (2007) Contribution of the receptor guanylyl cyclase GC-D to chemosensory function in the olfactory epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:14507-14512 [30]
- Leinders-Zufall T, Ishii T, Mombaerts P et al (2009) Structural requirements for the activation of vomeronasal sensory neurons by MHC peptides. *Nat Neurosci* 12:1551-1558 [31]
- Lewcock JW, Reed RR (2004) A feedback mechanism regulates monoallelic odorant receptor expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:1069-1074 [32]
- Liberles SD, Buck LB (2006) A second class of chemosensory receptors in the olfactory epithelium. *Nature* 442:645-650 [33]
- Liman ER, Corey DP, Dulac C (1999) TRP2: a candidate transduction channel for mammalian pheromone sensory signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:5791-5796 [34]
- Lucas P, Ukhonov K, Leinders-Zufall T, Zufall F (2003) A diacylglycerol-gated cation channel in vomeronasal neuron dendrites is impaired in TRPC2 mutant mice: mechanism of pheromone transduction. *Neuron* 40:551-561 [35]
- Malnic B, Hirono J, Sato T, Buck LB (1999) Combinatorial receptor codes for odors. *Cell* 96:713-723 [36]
- Margolis FL (1982) Olfactory marker protein (OMP). *Scand J Immunol Suppl* 9:181-199 [37]
- Matsunami H, Buck LB (1997) A multigene family encoding a diverse array of putative pheromone receptors in mammals. *Cell* 90:775-784 [38]
- McClintock TS, Sammeta N (2003) Trafficking prerogatives of olfactory receptors. *Neuroreport* 14:1547-1552 [39]
- Meyer MR, Angele A, Kremmer E et al (2000) A cGMP-signaling pathway in a subset of olfactory sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:10595-10600 [40]
- Migeotte I, Communi D, Parmentier M (2006) Formyl peptide receptors: a promiscuous subfamily of G protein-coupled receptors controlling immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 17:501-519 [41]
- [42] Mombaerts P (2004) Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. *Nat Rev Neurosci* 5:263-278
- [43] Mombaerts P, Wang F, Dulac C et al (1996) Visualizing an olfactory sensory map. *Cell* 87:675-686
- Munger SD (2009) Olfaction: noses within noses. *Nature* 459:521-522 [44]



- Munger SD, Leinders-Zufall T, Zufall F (2009) Subsystem organization of the mammalian sense of smell. *Annu Rev Physiol* 71:115-140 [45]
- Nodari F, Hsu FF, Fu X et al. (2008) Sulfated steroids as natural ligands of mouse pheromone-sensing neurons. *J Neurosci* 28:6407-6418 [46]
- Norlin EM, Gussing F, Berghard A (2003) Vomeronasal phenotype and behavioral alterations in G alpha i2 mutant mice. *Curr Biol* 13:1214-1219 [47]
- Pankevich DE, Baum MJ, Cherry JA (2004) Olfactory sex discrimination persists, whereas the preference for urinary odors from estrous females disappears in male mice after vomeronasal organ removal. *J Neurosci* 24:9451-9457 [48]
- Restrepo D, Arellano J, Oliva AM et al. (2004) Emerging views on the distinct but related roles of the main and accessory olfactory systems in responsiveness to chemosensory signals in mice. *Horm Behav* 46:247-256 [49]
- Restrepo D, Lin W, Salcedo E et al. (2006) Odor-types and MHC peptides: Complementary chemosignals of MHC haplotype? *Trends Neurosci* 29:604-609 [50]
- Riviere S, Challet L, Fluegge D et al. (2009) Formyl peptide receptor-like proteins are a novel family of vomeronasal chemosensors. *Nature* 459:574-577 [51]
- Rodriguez I, Del Punta K, Rothman A et al. (2002) Multiple new and isolated families within the mouse superfamily of V1r vomeronasal receptors. *Nat Neurosci* 5:134-140 [52]
- Roppolo D, Vollery S, Kan CD et al. (2007) Gene cluster lock after pheromone receptor gene choice. *EMBO J* 26:3423-3430 [53]
- Ryba NJ, Tirindelli R (1997) A new multigene family of putative pheromone receptors. *Neuron* 19:371-379 [54]
- Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME et al. (1995) A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell* 81:299-307 [55]
- Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M (2006) hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature* 440:463-469 [56]
- Schwarz JR, Bauer CK (2004) Functions of erg K⁺ channels in excitable cells. *J Cell Mol Med* 8:22-30 [57]
- Serizawa S, Miyamichi K, Nakatani H et al. (2003) Negative feedback regulation ensures the one receptor-one olfactory neuron rule in mouse. *Science* 302:2088-2094 [58]
- Spehr J, Hagendorf S, Weiss J et al. (2009) Ca²⁺-calmodulin feedback mediates sensory adaptation and inhibits pheromone-sensitive ion channels in the vomeronasal organ. *J Neurosci* 29:2125-2135 [59]
- Spehr M, Munger SD (2009) Olfactory receptors: G protein-coupled receptors and beyond. *J Neurochem* 109:1570-1583 [60]
- Spehr M, Spehr J, Ukhonov K et al. (2006) Parallel processing of social signals by the mammalian main and accessory olfactory systems. *Cell Mol Life Sci* 63:1476-1484 [61]
- Stowers L, Marton TF (2005) What is a pheromone? Mammalian pheromones reconsidered. *Neuron* 46:699-702 [62]
- Süskind P (1985) Das Parfum – Die Geschichte eines Mörders. 1. Aufl. *Diogenes, Zürich*, S 107-108 [63]
- Tanaka M, Treloar H, Kalb RG et al. (1999) G(o) protein-dependent survival of primary accessory olfactory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:14106-14111 [64]
- Tian H, Ma M (2004) Molecular organization of the olfactory septal organ. *J Neurosci* 24:8383-8390 [65]
- Turrigiano GG, Nelson SB (2004) Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat Rev Neurosci* 5:97-107 [66]
- Yang C, Delay RJ (2010) Calcium-activated chloride current amplifies the response to urine in mouse vomeronasal sensory neurons. *J Gen Physiol* 135:3-13 [67]
- Young JM, Trask BJ (2007) V2R gene families degenerated in primates, dog and cow, but expanded in opossum. *Trends Genet* 23:212-215 [68]
- Zhang W, Linden DJ (2003) The other side of the engram: experience-driven changes in neuronal intrinsic excitability. *Nat Rev Neurosci* 4:885-900 [69]
- Zhao H, Ivic L, Otaki JM et al. (1998) Functional expression of a mammalian odorant receptor. *Science* 279:237-242 [70]

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. rer. nat. Marc Spehr
 Lichtenberg-Professor für Chemosensorik
 RWTH-Aachen Universität
 Institut für Biologie II /
 Abteilung für Chemosensorik
 Sammelbau Biologie, 42D / R253
 Worringer Weg 1,
 52074 Aachen
 Tel.: +49 241 8020802
 E-Mail: m.spehr@sensorik.rwth-aachen.de
<http://www.sensorik.rwth-aachen.de>

ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Michael T. Heneka, Klinische Neurowissenschaften und KFO177, Universität Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn

Formation and maintenance of Alzheimer's disease beta-amyloid plaques in the absence of microglia

Grathwohl, S.A., Kälin, R.E., Bolmont, T., Prokop, S., Winkelmann, G., Kaeser, S.A., Odenthal, J., Radde, R., Eldh, T., Gandy, S., Aguzzi, A., Staufenbiel, M., Mathews, P.M., Wolburg, H., Heppner, F.L. und Jucker, M.

Erschienen in *Nature Neurosciences* 2009 Nov;12(11):1361-3.

Neben den klassischen histopathologischen Merkmalen wie die extrazelluläre Ablagerung von A β und die Bildung intrazellulärer neurofibrillärer Bündel des Tau-Proteins ist die Alzheimerkrankheit auch durch eine

Aktivierung von Mikroglia und Astrozyten gekennzeichnet. Die Rolle der aktivierten Mikroglia ist seit Längerem zentraler Bestandteil der wissenschaftlichen Diskussion, da es unklar ist, ob sie lediglich einen un-

wesentlichen Nebeneffekt der Pathogenese darstellt oder möglicherweise den Krankheitsverlauf nachhaltig beeinflusst.

Mikrogliazellen repräsentieren die angeborene Immunität des Gehirns. Ihre wesentliche physiologische Aufgabe besteht darin, mit ihren Zellausläufern nahezu alle Bereiche des Gehirns zu überwachen und gegebenenfalls Fremdkörper durch Phagozytose zu entfernen, was durch ihre entwicklungs-geschichtliche Nähe zu den Makrophagen unterstrichen wird. Daher wurde gerade im Fall der Alzheimerkrankheit vermutet, dass Mikrogliazellen, die gehäuft in der Nähe zu amyloiden Plaques zu finden sind, dort am Abbau und der Degradation der extrazellulären Amyloidaggregate beteiligt sind.

In der Novemberausgabe von *Nature Neuroscience* versuchen nun Stefan Grathwohl und Kollegen aus der Arbeitsgruppe von Mathias Jucker in Tübingen in der Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Frank Heppner in Berlin, sich dieser Fragestellung mit einem Monozytenablationsmodell zu nähern.