



ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Martin Egelhaaf; Neurobiologie & Center of Excellence, Cognitive Interaction Technology (CITEC), Universität Bielefeld, 33501 Bielefeld

ON and OFF Pathways in *Drosophila* Motion Detection

Maximilian Joesch, Bettina Schnell, Shamprasad Varija Raghu, Dierk F. Reiff und Alexander Borst

Erschienen in *Nature* 468 (2010): 300-304.

Wenn man versucht, die virtuellen Flüge von Fliegen mit bloßem Auge zu beobachten oder eine Fliege zu fangen, ist man fasziniert von deren oftmals atemberaubenden Manövern. Während das menschliche Sehsystem ohne technische Hilfsmittel kaum in der Lage ist, die Bewegungen der Tiere angemessen zu registrieren, sind diese z.B. in der Lage, sicher und ohne Kollisionen auch in engen Umwelten herumzufliegen und auf geeigneten Objekten zu landen. Diese Verhaltensleistungen beruhen zu einem erheblichen Teil auf der Information, die in den komplexen retinalen Bildverschiebungen enthalten ist, die durch Eigenbewegung des Tiers induziert werden. Diese Bewegungsinformation wird in einer Serie von Verarbeitungsschritten von den neuronalen Schaltkreisen im visuellen System ausgewertet und in Signale transformiert, die zur Flugsteuerung verwendet werden können.

In den letzten Jahren haben wir sehr viel darüber gelernt, welche Information am Ausgang des Bewegungssehsystems vorliegt, sogar unter den komplexen raumzeitlichen Reizbedingungen, wie sie in natürlichen Flugsituationen auftreten (Reviews: Egelhaaf 2009; Borst et al. 2010). Trotzdem sind die neuronalen Mechanismen der Bewegungsdetektion, die an jedem Punkt des Sehfelds Informationen über den entsprechenden lokalen Bewegungsvektor auswerten, noch immer weitgehend unbekannt. Neue Untersuchungen weisen jedoch den Weg, wie dieser Schlüsselprozess des Bewegungssehens durch eine Kombination von genetischen Techniken mit gezielten Untersuchungen von Verhaltensreaktionen bzw. der Antworteigenschaften von Ausgangsneuronen in der visuellen Bewegungsbahn, den sog. Tangentialzellen, entschlüsselt werden könnte. Joesch et al. sind auf diesem Weg einen entscheidenden Schritt weiter gekommen,

indem sie spannende Erkenntnisse zur Transformation der Ausgangssignale der Photorezeptoren in die Eingangssignale des Bewegungsdetektionssystems gewinnen konnten. Interessanterweise gibt es bei diesem Transformationsschritt erstaunliche Parallelen, aber auch Unterschiede zur Signalverarbeitung, wie sie für die Wirbeltierretina bekannt ist.

Auch wenn das visuelle System von Fliegen schon seit Langem zu den am besten untersuchten Bereichen von Nervensystemen gehört, weiß man über die zellulären Mechanismen der lokalen Bewegungsdetektion noch relativ wenig. Das meiste, was wir zu diesem grundlegenden Prozess der visuellen Bildverarbeitung bei Fliegen wissen, stammt entweder aus Verhaltensexperimenten oder aus elektrophysiologischen Studien an Tangentialzellen (Egelhaaf 2009; Borst et al. 2010). Alle diese Erkenntnisse sind deshalb indirekt. Sie haben jedoch schon vor vielen Jahren zur Entwicklung eines der erfolgreichsten Modelle der visuellen Informationsverarbeitung geführt, des sog. Korrelationsbewegungsdetektors (oder oft auch nach dessen einflussreichstem Entdecker Reichardt-Detektor genannt; Reichardt 1961; Borst und Egelhaaf 1989). Dieses Modell wurde seither in vielfältiger Weise kontinuierlich weiterentwickelt, sodass sich alle wesentlichen Eigenschaften des Bewegungssehsystems von Fliegen erklären lassen, bis hin zu dessen Antworten auf dynamisch komplexe Bewegungsmuster, wie sie in Freiflugsituationen auftreten (z.B. Borst et al. 2003; Lindemann et al. 2005; Brinkworth und O'Carroll 2009).

Dieses Modell beschreibt die grundlegenden Algorithmen der Bewegungsdetektion; es nimmt jedoch keinerlei Bezug auf die zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen. Die Mechanismen der Be-

wegungsdetektion beruhen u.a. auf einer multiplikativen Verrechnung von zuvor in geeigneter Weise räumlich und zeitlich gefilterten Signalen, die von benachbarten Punkten auf der Retina herrühren. Auch wenn während der vergangenen 30 Jahre immer wieder Versuche unternommen wurden, die zelluläre Basis dieser Mechanismen aufzuklären, ist man lange nicht über Erklärungsansätze und Hypothesen hinausgekommen. Ein wesentlicher Grund hierfür liegt in der geringen Größe der relevanten Neuronen, die sie für systematische elektrophysiologische Untersuchungen nur schwer zugänglich macht. Die derzeit rasante Entwicklung elaborierter genetischer Ansätze, mit denen gezielt einzelne Neuronentypen in neuronalen Schaltkreisen von *Drosophila* manipuliert, d.h. selektiv blockiert oder aktiviert werden können, könnte den entscheidenden Schlüssel zur Lüftung der Geheimnisse der zellulären Mechanismen der Bewegungsdetektion darstellen. Aus den Folgen solcher Manipulationen für die Leistungen des Bewegungssehsystems, die sich entweder in bewegungsabhängigen Verhaltensreaktionen oder in den Antwortsignalen von Tangentialzellen manifestieren, lassen sich dann recht spezifische Schlüsse auf die zellulären Mechanismen der Informationsverarbeitung ziehen (z.B. Riestter et al. 2007; Katsov und Clandinin 2008).

Von diesem Methodenrepertoire haben Joesch et al. virtuos Gebrauch gemacht. Ziel ihrer genetischen Manipulationen waren zwei identifizierte Neuronentypen (die sog. L1- und L2-Zelle), die jeweils einmal pro Punkt des retinalen Bilds vorhanden sind und die ihre Eingangssignale direkt von Photorezeptoren erhalten (Fischbach und Dittrich 1989; Meinertzhagen und O'Neil 1991). L1 und L2 spielen eine wichtige Rolle bei der zeitlichen Filterung der retinalen Eingangssignale der Bewegungssehbahn (Laughlin 1994; Juusola et al. 1996). Auf der Basis des Einsatzes eines breiten Spektrums genetischer Ansätze sowie der Überwindung der großen Schwierigkeiten, bei *Drosophila* überhaupt die bewegungsinduzierten Signale von Tangentialzellen elektrophysiologisch zu registrieren, folgt die Analyse von Joesch et al. in vier konzeptionell klaren Schritten.

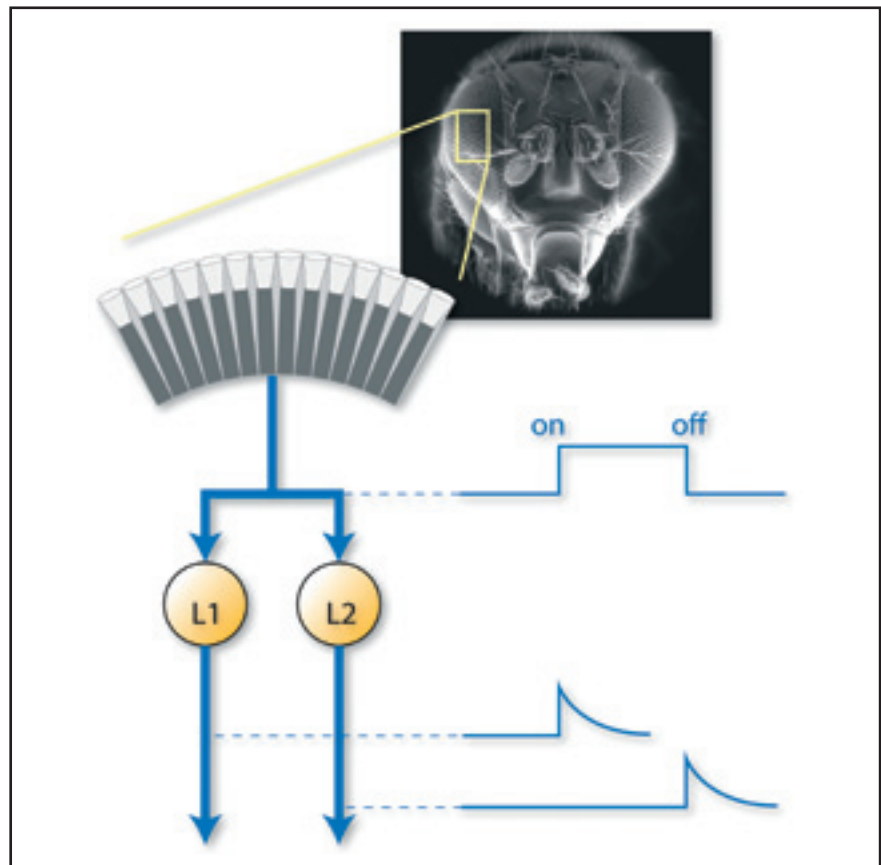
1. Blockierung des synaptischen Ausgangs von L1- bzw. L2-Zellen: Die Blockierung der chemischen Ausgangssynapsen sowohl von L1 als auch von L2 führt zu einer fast vollständigen Reduktion der Antwort von Tangentialzellen auf Reizung durch Bewegung eines großflächigen Streifenmusters.

Diese Antwortreduktion ist unabhängig vom Musterkontrast. Selektive Blockierung von entweder L1 oder L2 führt zu einer partiellen Reduktion der neuronalen Antworten. Diese Ergebnisse zeigen, dass für die Generierung von Bewegungsantworten sowohl L1 als auch L2 notwendig sind.

2. Wiederherstellung der synaptischen Übertragung zwischen Photorezeptoren und L1- bzw. L2-Zellen: In Mutanten, in denen die synaptische Übertragung zwischen Photorezeptoren und deren post-synaptischen Neuronen unterdrückt war, wurde diese selektiv entweder für L1 oder L2 wiederhergestellt. In beiden Fällen kam es unabhängig vom Kontrast des großflächigen Bewegungsmusters zu einer fast wildtypischen Antwort. Diese Resultate legen den Schluss nahe, dass – entgegen der vorherigen Schlussfolgerung – sowohl L1 als auch L2 hinreichend für die Erzeugung von Bewegungsantworten in den Tangentialzellen sind.

3. Elektrische Kopplung zwischen L1- und L2-Zellen: Das Paradoxon, das sich scheinbar aus den Schlussfolgerungen der beiden ersten Analyseschritte ergibt, konnte durch Evidenzen für eine elektrische Kopplung von L1 und L2 über ‚gap junctions‘ aufgelöst werden. So konnte gezeigt werden, dass L1 und L2 farbstoffgekoppelt sind. Darüber hinaus konnte durch Expression eines einwärts-gleichrichtenden Kaliumkanals entweder in L1 oder L2 die Bewegungsantwort in den Tangentialzellen fast vollständig blockiert werden. Dies legt nahe, dass die elektrische Kopplung relativ stark ist. Daher hat eine Blockade des synaptischen Ausgangs von L1 oder L2 gravierende Konsequenzen, während eine Blockade des synaptischen Eingangs von entweder L1 oder L2 aufgrund deren elektrischer Kopplung kompensiert werden kann.

4. Funktionelle Spezialisierung von L1- und L2-Zellen als Eingangselemente für ein ON- bzw. ein OFF-System: Die Präsentation von bewegten Kanten mit einer bestimmten Helligkeitspolarität führt nach selektiver Blockierung von L1 bzw. L2 zu qualitativ unterschiedlichen Antworten in den Tangentialzellen: Nach Blockierung von L1 wurden die neuronalen Antworten auf eine bewegte Kante, die zu einer Helligkeitszunahme führte (ON-Kante), fast vollständig reduziert, während deutliche Reaktionen auf bewegte Kanten, die zu einer Helligkeitsabnahme führen (OFF-Kanten) vorhanden sind. Im Gegensatz dazu führt die Blockierung von L2 zu nur wenig



Aufspaltung der Eingangssignale des Bewegungssehsystems der Fliege in ein paralleles System von ON- und OFF Kanälen. Für jeden Bildpunkt bilden Photorezeptoren des Komplexauges von Fliegen synaptische Kontakte mit einer L1- und einer L2-Zelle. Während die L1-Zellen die Eingangselemente des ON-Systems darstellen, das auf Helligkeitszunahmen antwortet, sind die L2-Zellen Eingangselemente des OFF-Systems, das auf Helligkeitsdekremente antwortet.

reduzierten ON-Reaktionen, während die OFF-Reaktionen weitgehend unterdrückt sind. Dieser Befund macht deutlich, dass die Eingangssignale des Bewegungsdetektionssystems funktionell in einen ON- und einen OFF-Kanal spezialisiert sind.

Eine ähnliche funktionelle Aufspaltung der visuellen Eingangssignale in ein ON- und OFF-System ist für die Wirbeltierretina schon seit Langem bekannt (Wässle 2004). Offensichtlich folgt die Informationsverarbeitung im peripheren visuellen System auch in phylogenetisch sehr unterschiedlichen Tiergruppen ganz ähnlichen Prinzipien. Trotzdem scheinen die zugrunde liegenden zellulären Mechanismen bei *Drosophila* anders zu sein: Im Gegensatz zu ON- und OFF-Bipolarzellen in der Wirbeltierretina besitzen L1 und L2 denselben Transmitterrezeptor und antworten im Dendriten mit sehr ähnlichen elektrischen Signalen auf alle bislang getesteten visuellen Stimuli. Die Ähnlichkeit der dendritischen Antworten wird durch die von Joesch et al.

beschriebene starke elektrische Kopplung beider Zelltypen noch verstärkt.

Wo findet die funktionelle Spezialisierung dann statt? Joesch et al. können hier nur Vermutungen diskutieren. Grundsätzlich gibt es zwei Möglichkeiten: entweder dadurch, dass die Signale innerhalb von L1- bzw. L2-Zellen zwischen Dendriten und Ausgangsterminal unterschiedlich rektifiziert werden, oder auf der Ebene nachgeschalteter Zellen. Das Methodenrepertoire steht zur Verfügung, um auch diese Frage vollends aufzuklären und so unser Verständnis der zellulären Mechanismen der Bewegungsdetektion bei Fliegen einen weiteren bedeutenden Schritt voranzubringen.

Die Ergebnisse von Joesch et al. werfen die Frage auf, welchen Vorteil eine Aufspaltung der visuellen Eingangssignale des Bewegungssehsystems in einen ON- und einen OFF-Kanal haben könnte. Diese Frage wurde, wenn auch vor einem ganz anderen Hintergrund, bereits in den ersten Untersuchungen zum Mechanismus der



Alexander Borst und Maximilian Joesch

Bewegungsdetektion gestellt (Hassenstein und Reichardt 1956). Ein Hauptgrund dafür, warum solche ON- und OFF-Kanäle, die jetzt von Joesch et al. (2010) experimentell belegt werden konnten, zuvor immer wieder postuliert wurden, ist das Problem, mit biophysikalischen Mechanismen eine multiplikative Interaktion zu implementieren. Eine Trennung in ON- und OFF-Kanäle könnte die zelluläre Umsetzung einer Multiplikation, die ein ganz wesentliches Element von Bewegungsdetektoren des Korrelationstyps darstellt, durch plausible zelluläre Mechanismen ermöglichen. Eine weitere Komplikation für einen zellulären Multiplikationsmechanismus resultiert aus den Evidenzen, dass bei der Bewegungsdetektion nicht nur räumlich benachbarte ON- und OFF-Signale jeweils getrennt verrechnet werden, sondern dass es auch zu einer Interaktion von ON- und OFF-Signalen kommt. Letztere führt dann zu Bewegungssignalen mit umgekehrtem Vorzeichen (Hassenstein und Reichardt 1956; Egelhaaf und Borst 1992). Derzeit lässt sich allenfalls spekulieren, warum ein solches Informationsverarbeitungsprinzip vorteilhaft sein könnte. So könnte es z.B. zu besonders störunanfälligen Signalen führen (Egelhaaf und Borst 1992). Es ist eine große Herausforderung an zukünftige Untersuchungen, nicht nur die zellulären Mechanismen des Multiplikationsprozesses aufzuklären, sondern auch die funktionelle Bedeutung der einzelnen Verarbeitungsschritte zu verstehen. Diese Herausforderung wird nur durch den Einsatz eines innovativen experimentellen Methodenrepertoires in Kombination mit Modellierungsansätzen zum Testen der Tragfähigkeit experimentell etablierter Hypothesen zu meistern sein.

Literatur

- Borst, A. und Egelhaaf, M. (1989): Principles of visual motion detection. *Trends Neurosci* 12: 297-306.
- Borst, A., Haag, J. und Reiff, D. (2010): Fly motion vision. *Annu Rev Neurosci* 33: 49-70.
- Borst, A., Reisenman, C. und Haag, J. (2003): Adaptation to response transients in fly motion vision: II. Model studies. *Vision Res* 43: 1309-1322.
- Brinkworth, R.S.A. und O'Carroll, D.C. (2009): Robust models for optic flow coding in natural scenes inspired by insect biology. *PLoS Comput Biol* 5: e1000555. doi:10.1371/journal.pcbi.1000555.
- Egelhaaf, M. (2009): Insect motion vision. *Scholarpedia*, 4: 1671, www.scholarpedia.org/article/Insect_motion_vision
- Egelhaaf, M. und Borst, A. (1992): Are there separate on- and off-channels in fly motion vision? *Visual Neuroscience* 8: 151-164.
- Fischbach, K.F. und Ditttrich, A.P.M. (1989): The optic lobe of *Drosophila melanogaster*. I. A Golgi analysis of wild-type structure. *Cell Tissue Res* 258: 441-475.
- Hassenstein, B. und Reichardt, W. (1956): Systemtheoretische Analyse der Zeit-, Reihenfolgen- und Vorzeichenauswertung bei der Bewegungsperzeption des Rüsselkäfers *Chlorophanus*. *Z Naturforsch* 11b:5 13-24.
- Juusola, M., French, A.S., Uusitalo, R.O. und Weckström, M. (1996): Information processing by graded-potential transmission through tonically active synapses. *Trends Neurosci* 19: 292-297.
- Katsov, A.Y. und Clandinin, T.R. (2008): Motion processing streams in *Drosophila* are behaviorally specialized. *Neuron* 59:3 22-35
- Laughlin, S.B. (1994): Matching coding, circuits, cells, and molecules to signals: General principles of retinal design in the fly's eye. *Progress in Retinal and Eye Research* 13: 165-196.
- Lindemann, J.P., Kern, R., van Hateren, J.H., Ritter, H. und Egelhaaf, M. (2005): On the computations analyzing natural optic flow: quantitative model analysis of the blowfly motion vision pathway. *J Neurosci* 25: 6435-6448.
- Meinertzhagen, I.A. und O'Neil, S.D. (1991): Synaptic organization of columnar elements in the lamina of the wild type in *Drosophila melanogaster*. *J Comp Neurol* 305: 232-263.
- Reichardt, W. (1961): Autocorrelation, a principle for the evaluation of sensory information by the central nervous system. In: Rosenblith, W.A. (ed.) *Sensory Communication*. New York, London: M.I.T. Press and John Wiley & Sons, pp. 303-317.
- Riester, J., Pauls, D., Schnell, B., Ting, C.Y., Lee, C.H., Sinakevitch, I., Morante, J., Strausfeld, N.J., Ito, K. und Heisenberg, M. (2007): Dissection of the peripheral motion channel in the visual system of *Drosophila melanogaster*. *Neuron* 56: 155-170.
- Wässle, H. (2004): Parallel processing in the mammalian retina. *Nature Rev Neurosci* 5: 747-757.

Kurzbiografien

Alexander Borst geboren in Bad Neustadt/Saale am 18. August 1957. Studium der Biologie an der Universität Würzburg (1976-1981); Promotion bei Martin Heisenberg an der Universität Würzburg (1984); wissenschaftlicher Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Biologische Kybernetik in Tübingen (1984-1993). Nachwuchsgruppenleiter am Friedrich-Miescher-Laboratorium der MPG in Tübingen (1993-1999); Professor an der University of California, Berkeley (1999-2001); Direktor am Max-Planck-Institut für Neurobiologie in Martinsried (seit 2001).

Maximilian Joesch, geboren in Viña del Mar, Chile, studierte Biochemie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen (2005). Im Rahmen des Studiums verbrachte er ein Jahr am Max-Planck-Institut für Neurobiologie, bei dem er darauffolgend seine Diplomarbeit und Doktorarbeit im Sehsystem der Fliege *Drosophila* durchführte. Ende 2009 beendete er seine Promotion unter Leitung von Prof. Alexander Borst und Dr. Dierk Reiff. Nach einem kurzem PostDoc bei Prof. Borst und einer kleinen Weltreise setzt Maximilian Joesch seit September 2010 seine Forschung bei Prof. Markus Meister an der Harvard University in der Maus-Retina fort.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Alexander Borst
MPI für Neurobiologie
Systems and Computational Neurobiology
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried
Tel.: +49 89 8578 2150
Fax: +49 89 8578 2152
E-Mail: borst@neuro.mpg.de