SFB 870: Bildung und Funktion Neuronaler Schaltkreise in Sensorischen Systemen

Kristina Vaupel und Benedikt Grothe

Die letzten Jahrzehnte haben den Neurowissenschaften vor allem auf zwei Gebieten Erfolge beschert: Zum einen haben wir einen nie da gewesenen Einblick in die molekularen und zellulären Grundlagen neuronaler Systeme erhalten, zum anderen ermöglichen neue Verfahren wie Multi-Elektroden-EEG und funktionelle Bildgebung faszinierende Einblicke in die Aktivierungsmuster im lebenden Gehirn.

Wie jedoch in definierten Strukturen neuronaler Systeme konkret Informationen verarbeitet werden, wie zelluläre und synaptische Vorgänge tatsächlich mit komplexen Leistungen und Aktivierungsmustern unseres Gehirns zusammenhängen und wie solch neue experimentelle Ansätze aus den Bereichen des *imaging* und der Optogenetik das funktionale Verständnis neuronaler Schaltkreise erweitern können, sind zentrale Fragestellungen der organismischen/systemischen Neurowissenschaften.

Mit der Einrichtung des SFB 870 soll ein Beitrag zum Schließen dieser Lücken geleistet und um das funktionale Verständnis auf der Ebene einzelner Schaltkreise und der Repräsentation von Information in kleineren und mittleren Neuronenpopulationen erweitert werden. Auf systemischer Ebene werden an verschiedenen Modellorganismen Ansätze zur konkreten Informationsverarbeitung in sensorischen Systemen, ihrer Entwicklung und ihrer Plastizität verfolgt, um komplexe sensorische Verarbeitungsmechanismen auf Schaltkreisebene zu verstehen.

Dabei haben sich die sensorischen Schaltkreise über Jahrmillionen an ihre Aufgaben, sprich an die Verarbeitung der physikalischen Parameter der verhaltensrelevanten Stimuli angepasst. Diese Parameter lassen sich in vielen Fällen experimentell präzise kontrollieren und manipulieren. Erleichtert wird der experimentelle Zugang durch die klare Struktur-Funktionsbeziehung sensorischer Systeme und die Verarbeitung der sensorischen Information in parallelen, anatomisch abgrenzbaren Bahnen mit testbaren Funktionen. Daher lassen sich aktuelle Modelle zur neuronalen Verarbeitung sensorischer Information, die aus der theoretischen Neurobiologie (*Computational Neuroscience*) kommen, mithilfe neuer experimenteller Techniken konkret testen. Dies ist notwendig, um von einer deskriptiven Ebene auf die eines echten Verständnisses von Gehirnfunktionen zu kommen.

Aus diesem Grund befassen sich eine ganze Reihe von Projekten des SFB 870 mit neuesten Techniken zur gezielten Manipulation einzelner Neuronengruppen, beispielsweise durch genetische Veränderungen, oder durch optische Kontrolle der Aktivität einzelner Neurone oder Neuronengruppen durch lichtgesteuerte Moleküle. Durch die verschiedenen im SFB 870 vertretenen Münchner Arbeitsgruppen an der LMU München, am Max-Planck-Institut für Neurobiologie, an der TU München sowie am Helmholtz-Zentrum München werden sensorische Prozessierungsvorgänge in auditorischen, lokomotorischen, visuellen und olfaktorischen Systemen an Modellorganismen wie der mongolischen Wüstenrennmaus, an Xenopus Kaulquappen oder an Fruchtfliegen untersucht.

Im Subcluster A des SFB 870 beschäftigen sich die acht Teilprojekte (zur Übersicht der Teilprojekte s. Tabelle 1) mit synaptischen Verflechtungen im adulten Nervensystem, deren Erkenntnisse maßgeblich zum Verständnis der Gehirnfunktionen und deren molekularen Mechanismen beitragen, die zum zielgerichteten Aufbau synaptischer Verbindungen erforderlich sind. Die außerordentliche Komplexität des menschlichen Zentralnervensystems wirft Fragen nach der Spezifität, der funktionalen Diversität und der Dynamik neuronaler Netzwerke während der Entwicklung auf: Der präzise kontrollierte Aufbau neuronaler Netzwerke umfasst die Proliferation neuronaler Vorläufer, deren Spezifizierung und Differenzierung zu Neuroblasten mit einem spezifischen Neurotransmitter-Phänotyp. Das anschließende Auswachsen von Axonen und Dendriten und deren Bahnung wird durch die Formierung und Reifung hin zu funktionalen Synapsen abgeschlossen. Unabdingbar für die Reifung funktionaler Synapsen ist ebenfalls die Beseitigung unbrauchbarer Neurite und synaptischer Verbindungen. Somit ist das Verständnis der Mechanismen, die für den Aufbau und die Spezifizierung neuronaler Netzwerke verantwortlich sind, von grundlegender Bedeutung für Prozesse, die die Regeneration von Schaltkreisen stimulieren: Im Falle von Verletzungen des adulten Nervensystems müssen solche Prozesse für die zumindest teilweise Regeneration beschädigter Schaltkreise re-initiiert werden. Die Moleküle zur Regulation der Zellreifung - ausgehend von einer undeterminierten Vorläuferzelle des Neuralrohrs hin zum funktionalen, in ein spezifisches Netzwerk integriertes Neuron – umfassen spezielle, intrinsische Transkriptionsfaktoren mit deterministischer Funktion sowie extrinsische Signale. Diese extrinsischen Signalmoleküle induzieren infolge der Bindung an den spezifischen membrangebundenen Rezeptor intrazelluläre Signalkaskaden und regulieren damit spezielle Genexpressionsmuster. Ein weiteres Ziel der im Subcluster A zusammengefassten Projekte besteht in der Charakterisierung dieser intrinsischen und extrinsischen Moleküle und der mit ihnen verbundenen Prozesse.

Somit zielen die Projekte des Subclusters A auf die Erforschung fundamentaler Aspekte der Bildung neuronaler Netzwerke wie die Analyse von Signalmolekülen, Transkriptionsfaktoren und neuronal-intrinsischer Netzwerkaktivität ab. Neuere Erkenntnisse durch die Forschung dieser Teilprojekte besonders im Hinblick auf die Identifizierung der grundlegenden Mechanismen der Bildung, der strukturellen und funktionalen Dynamik sowie der Reorganisation von Schaltkreisen werden das Verständnis für die Funktion des Nervensystems wesentlich voranbringen und einen Beitrag zur verbesserten Behandlung von Neuropathologien leisten, die auf Dysfunktionen neuronaler Schaltkreise beruhen.

Projekte innerhalb des Subclusters B konzentrieren sich auf die Struktur-Funktionsbeziehung spezieller neuronaler Schaltkreise und die Berechnung sensorischer Informationen. Dabei werden vielfältige experimentelle Methoden – von der Einzel-Zell-Ableitung mit der *patch clamp* Technik, optischen Ableitungsmethoden, Verhaltensanalysen bis hin zur Modellierung und mathematischen Analyse – genutzt, um sensorische Systeme auf unterschiedlichen Ebenen beispielsweise mit verschiedenen genetisch manipulierten oder viral transfizierten Tiermodellen zu überprüfen.

Bei den untersuchten sensorischen Systemen handelt es sich um Systeme mit sehr

Tab. 1: Übersicht über die Teilprojekte im SFB 870:

Teilprojekt	Teilprojektleiter	Projekttitel
A01	Rüdiger Klein, Abteilung für Molekulare Neurobiolgie, MPI für Neurobiologie	Mechanismen der Eph/ephrin-vermittelten Axonlenkung und Synaptogenese im thalamokortikalen System
A02	Jordi Guimera-Vilaro, Wolfgang Wurst, Institut für Entwicklungsgenetik, Helmholtz-Zentrum München	Entwicklung und Funktion GABAerger Nervenzellen im Mittelhirn
A03	Jovica Ninkovic, Magdalena Götz, Physiologisches Institut, LMU München	Spezifizierung neuronaler Subtypen in der adulten Neurogenese
A04	Ilona Kadow, AG Sensorische Neurogenetik, MPI für Neurobiologie	Korrelation zwischen Anzahl sensorischer Neurone und Verhalten im CO_2 sensorischen System von Drosophila
A05	Florence Bareyre, Martin Kerschensteiner, Institut für Klinische Neuroimmunologie, Klinikum der LMU München	Aktivitätsabhängige Regulation der Ausbildung spinaler Umgehungswege nach Rückenmarkstrauma
A06	Magdalena Götz, Physiologisches Institut, LMU München	Spezifizierung und Konnektivität regenerierter Neurone im primären sensorischen Kortex der Maus
A07	Volker Scheuss, Tobias Bonhoeffer, Abteilung Zelluläre und Systemneurobiologie, MPI für Neurobiologie	Struktur-Funktions-Beziehungen von dendritischen Dornfortsätzen und ihre Rolle im Aufbau und der Plastizität von neuronalen Schaltkreisen
A08	Mark Hübener, Abteilung Zelluläre und Systemneurobiologie, MPI für Neurobiologie	Visualisierung struktureller und funktioneller Plastizität im visuellen Kortex der Maus
B01	Felix Felmy, Department Biologie II, LMU München	Dynamik der synaptischen Transmission und post-synaptischen Integration eines neuronalen Koinzidenzdetektors
B02	Benedikt Grothe, Ida Siveke, Department Biologie II, LMU München	Die Rolle des Timing hemmender Verbindungen bei der Schalllokalisation bei Säugern
B03	Ursula Koch[1], Christian Leibold, Department Biologie II, LMU München	Funktionelle Anpassung neuronaler Schaltkreise: Tonotope Gradienten bei zeitverarbeitenden Neuronen im auditorischen Hirnstamm
B04	Jan Benda[2], Department Biologie II, LMU München	Die Funktion von Adaptation und neuronalem Rauschen bei Populationskodes
B05	Christian Wahl-Schott, Martin Biel, Department Pharmazie, LMU München	Regulation retinaler Netzwerkaktivität durch intrazelluläre Ca^{2+}-Kanaldomänen
B06	Tim Gollisch[3], AG Visuelle Kodierung, MPI für Neurobiologie	Mechanismen der Erzeugung und Regulierung konzertierter Spikemuster im neuronalen Code der Retina
B07	Dierk Reiff[4], Alexander Borst, Abteilung Neuronale Informationsverarbeitung, MPI für Neurobiologie	Neurogenetische Analyse visueller Bewegungsdetektion in der Fruchtfliege Drosophila melanogaster
B09	Veronica Egger, Department Biologie II, LMU München	Integration olfaktorischer Reize
B10	Martin Biel, Department Pharmazie, LMU München	Funktionelle Rollen und Regulation von HCN Kanälen in neuronalen Schaltkreisen
B11	Arthur Konnerth, Jana Hartmann, Institut für Neurowissenschaften, TU München	Mechanismen und *in vivo* Funktion mGluR-vermittelter synaptischer Signale
B12	Hans Straka, Department Biologie II, LMU München	Funktionelle Interaktion zwischen intrinsischen lokomotorischen Efferenzkopien und sensorischen Rückkopplungssignalen für die Blickstabilisierung
B13	Lars Kunz, Benedikt Grothe, Department Biologie II, LMU München	Der MNTB - ein inhibitorischer Schaltknoten im auditorischen Hirnstamm und sein Timing
Z01	Karl-Klaus Conzelmann, Max von Pettenkofer-Institut & Genzentrum, LMU München	Virale Vektoren für die Analyse von neuronalen Schaltkreisen
Z02	Oliver Griesbeck, AG Zelluläre Dynamik, MPI für Neurobiologie	Einzelfluorophor- und FRET-Kalziumbiosensoren für Zelltyp- und Synapsen-spezifische Expression im Nagerhirn
Z03	Dirk Trauner, Department Chemie und Biochemie, LMU München	Funktionelle Manipulation von Glutamatrezeptoren zur Aufklärung neuronaler Schaltkreise

[1] jetzt FU Berlin, [2] jetzt Eberhard-Karls-Universität Tübingen, [3] jetzt Georg-August-Universität Göttingen, [4] jetzt Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

unterschiedlichen zeitlichen und räumlichen Auflösungsvermögen wie (1) dem auditorischen System der Säugetiere, (2) dem visuell-vestibulären System der Amphibien, (3) dem elektro-sensorischen System der Fische, (4) dem visuellen System der Säuger und der Fliegen mit seinen räumlich hoch aufgelösten, rezeptiven Feldern und (5) dem olfaktorischen System.

In den jeweiligen experimentellen Fragestellungen erfahren die Projekte der Subcluster A und B Unterstützung durch die drei Projekte des Subclusters Z wie bei der Manipulation anatomischer Strukturen und physiologischer Prozesse oder bei *in vivo* Applikationen durch virale Vektoren, Kalzium-Biosensoren oder optogenetische Methoden, um weitere Erkenntnisse im Hinblick auf Prozesse der adulten Neurogenese und das Geschick neuronaler Subtypen im Zuge von Entwicklungs- und Regenerationsprozessen zu gewinnen.

Aus den vielfältigen Modellsystem- und Methoden-übergreifenden Fragestellungen, die in den Kollaborationen der Teilprojekte zum Ausdruck kommen, erhoffen sich die Forschergruppen des SFB 870 zum einen, einen Beitrag für die Funktionsbeziehung zwischen der Informationsverarbeitung und den resultierenden Leistungen neuronaler Schaltkreise zu leisten und somit die Lücke zwischen molekularen, zellulären und synaptischen Prozessen einerseits und neuronalen Aktivierungsmustern andererseits zu schließen.

Korrespondenzadresse

Dr. Kristina Vaupel
Collaborative Research Center 870
Ludwig-Maximilians-Universität
Großhaderner Straße 2
82152 Planegg-Martinsried
Tel.: +49 89 2180 74 166
Fax: +49 89 2180 74 321
E-Mail: vaupel@bio.lmu.de
www.sfb870.mcn.lmu.de