

KUNDEN MAGAZIN FÜR NEUROWISSENSCHAFTEN

reSOLUTION

Immer der Nase nach

Prof. Marc Spehr über das neue Verständnis der olfaktorischen Neurosensorik

SUPPLEMENT

Prof. Marc Spehr über das neue Verständnis der olfaktorischen Neurosensorik

Immer der Nase nach

Anja Schué, Leica Microsystems



Patrick Süskind hat in seinem Roman „Das Parfum – die Geschichte eines Mörders“ die Macht der Düfte in Worte gefasst, wie es bis dahin noch niemandem gelungen war. So faszinierend die Vorstellung auch sein mag: Den ultimativen Duft, der Menschen unwiderstehlich attraktiv macht, wird es sicher niemals geben. In der Tierwelt sind Geruchssignale dagegen ein essentieller Bestandteil der sozialen Kommunikation. Doch wie komplex und funktional differenziert der Geruchssinn bei Säugetieren ist, beginnen wir gerade erst zu verstehen. Professor Marc Spehr leitet seit 2009 die Abteilung Chemosensorik an der RWTH Aachen, wo er die neuronalen Mechanismen der olfaktorischen Wahrnehmung und Signalverarbeitung am Mausmodell erforscht. In seinen Experimenten versuchen er und sein Team zu entschlüsseln, wie Substanzen für die soziale Interaktion wahrgenommen werden und wie daraus ein bestimmtes Verhalten generiert wird.



Abb. 1: Prof. Marc Spehr hat das neue Fixed-Stage-Mikroskop Leica DM6000 FS bereits vor der Markteinführung getestet: „Wir sind mit dem Gerät in punkto Optik und Stabilität sehr zufrieden. Auch der große Arbeitsabstand und der Freiraum um die Probe überzeugen uns. Die Zugänglichkeit des Probenbereichs ist für uns Neurophysiologen extrem wichtig, da wir viele Peripherie-Geräte benötigen.“

Herr Prof. Spehr, wie kommt es, dass die Nase zunehmend in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt ist?

Eine Art Initialzündung war die Entdeckung der Multigenfamilie der Riechrezeptoren durch Linda B. Buck und Richard Axel 1991, wofür beide 2004 den Nobelpreis erhielten. Seitdem ist die Nase regelrecht „en vogue“, insbesondere die molekulare Chemosensorik. Hinzu kommen Erkenntnisse, die unser bisheriges Verständnis des Geruchssinns bei Säugetieren gründlich auf den Kopf gestellt haben. Früher dachten wir, das Riechsystem bestünde lediglich aus zwei anatomisch und funktional getrennten Teilen: aus der Nasenschleimhaut oder dem hauptolfaktorischen System, das für die konventionelle Geruchswahrnehmung zuständig ist, und dem Vomeronasalorgan (VNO) oder akzessorischem olfaktorischen System, das sozial relevante Chemosignale, auch Pheromone genannt, aufnimmt und weiterleitet.

Inzwischen wurden mit dem Septalorgan und dem Grüneberg-Ganglion nicht nur zwei weitere olfaktorische Subsysteme entdeckt bzw. wiederentdeckt. Wir wissen heute auch, dass die funktionale Struktur des Geruchssinns weitaus komplexer und differenzierter ist, als wir früher dachten. Beispielsweise werden soziale Signale ebenso über die Nasenschleimhaut wahrgenommen wie Gerüche über das VNO. Innerhalb der Subsysteme sind verschiedene Neuronengruppen auf bestimmte sensorische Sti-

muli spezialisiert und weisen charakteristische axonale Projektionsmuster auf. Gerade in den letzten fünf Jahren wurden bahnbrechende molekularbiologische Erkenntnisse über Nervenzellen in der konventionellen Riechschleimhaut gewonnen, die ein ganz anderes Repertoire an Signalproteinen besitzen als die Riechzellen, die wir seit langem kennen. In kürzlich erschienenen Arbeiten wurde beispielsweise gezeigt, dass die Sensoren des Grüneberg-Ganglions wahrscheinlich gleichzeitig Geruchs- und Kältesensoren sind.

Welche neuen Erkenntnisse haben Sie über die Riechrezeptoren gewonnen?

Wir konnten im Jahr 2009 in Zusammenarbeit mit Prof. Ivan Rodriguez von der Universität Genf zeigen, dass es im VNO neben den beiden bekannten V1R- und V2R-Rezeptorfamilien noch eine dritte Gruppe gibt, die Formylpeptid-Rezeptoren (FPR). Zwei andere Vertreter dieses Typs sind aus der Immunologie bekannt, wo sie maßgeblich an der chemotaktischen Reaktion der Immunzellen auf eine bakterielle Infektion oder Entzündung beteiligt sind. Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass die FPR die Erklärung für eine bereits bekannte Sinnesleistung bei Mäusen sein könnten: Mäuse riechen, ob Artgenossen gesund oder krank sind.

Wir stehen mit unserem Wissen über die molekularen Prozesse des Geruchssinns und die Kodierungslogik sozialer chemischer Signale noch ziemlich am Anfang. Doch das neugewonnene Verständnis für die olfaktorischen Systeme führt auch zu neuen, spannenden Fragestellungen. Gelingt es uns, die unterschiedlichen Rezeptortypen und deren Signalübertragungsstrategien im neuronalen Netzwerk zu entschlüsseln, werden wir die neurophysiologischen Grundlagen des Sozialverhaltens bei Säugetieren besser verstehen.

An welchen Fragestellungen arbeiten Sie zur Zeit?

Zur Zeit untersuchen wir unter anderem, was in der Nervenzelle passiert, wenn ein FPR eine aktivierende Substanz gebunden hat, d.h. wie dieses chemische Bindungssignal in Aktionspotenziale der Nervenzellen übersetzt wird. Die biochemische Übersetzung der Geruchswahrnehmung in die Sprache des Gehirns ist ein wichtiger Schwerpunkt unserer Experimente.

Ein weiteres Thema ist die Signalverarbeitung im so genannten akzessorischen olfaktorischen Bulbus, dem Teil des Riechhirns, der Informationen aus dem

VNO erhält. Dort versuchen wir zu verstehen, wie erregende und hemmende Zellen interagieren, wie die Information entsteht, die letztendlich Hormonspiegelveränderungen bzw. Verhaltensreaktionen auslöst.

Könnten diese chemosensorischen Erkenntnisse in Zukunft auch klinisch relevant werden?

An der RWTH Aachen haben wir engen Kontakt zu den Kollegen der Psychiatrie. Es ist bekannt, dass neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinson oder Alzheimer mit einer Schädigung des Geruchssinns einhergehen. Der genaue Zusammenhang ist noch unklar, doch wir wissen, dass dies ein sehr frühes Symptom ist. Deshalb wäre es vorstellbar, dass dies in der Frühdiagnostik eine Rolle spielen könnte. Ebenfalls sehr weit in die Zukunft gedacht, aber vielleicht nicht ganz abwegig, wäre die Idee eines künstlichen VNO, wo FPR für die Diagnostik als eine Art Krankheitssensor dienen.

Können die Erkenntnisse aus den Tiermodellen auch auf den Menschen übertragen werden?

Das ist nur bedingt möglich, denn der Geruchssinn hat bei vielen Tierarten eine noch größere Bedeutung als beim Menschen. Das ist schon an der Anzahl der relevanten Gene erkennbar. Eine Maus besitzt ungefähr 1200 Gene, die ausschließlich Geruchsrezeptoren kodieren. Beim Menschen sind nur noch etwa ein Drittel dieser Gene funktionsfähig. Wir Menschen sind nicht mehr monomodal, wie Tiere es manchmal sein können. Wir verarbeiten verschiedene Sinneseindrücke gleichzeitig und orientieren uns dabei in erster Linie an visuellen Eindrücken. Beim Menschen lassen sich zwar ebenfalls durch Geruchswahrnehmung ausgelöste Verhaltensweisen beobachten. Allerdings wurde bisher noch kein einziges menschliches Pheromon molekular identifiziert.

Aggressions-, Territorial- oder Sexualverhalten sind bei vielen Säugetieren direkt mit der olfaktorischen Wahrnehmung verbunden. Bei Mäusen beobachten wir Verhaltensweisen, die wir über bestimmte Geruchskomponenten direkt steuern können. Das ist so beim Menschen nicht vorstellbar. Zudem funktioniert soziale Kommunikation auf der Basis von chemischen Signalen vor allem innerartlich. Wenn wir also bei der Maus etwas finden, erhalten wir neue Anhaltspunkte, um beim Menschen nach etwas Ähnlichem zu suchen.

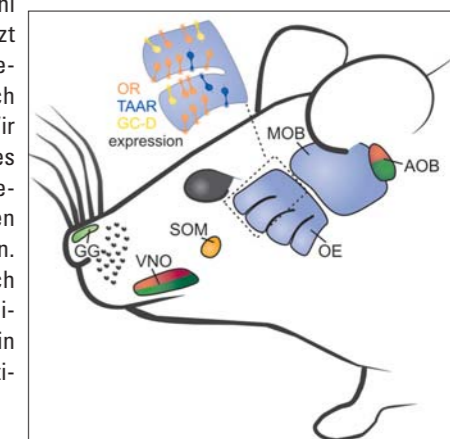


Abb. 2: Schematische Darstellung der olfaktorischen Subsysteme der Maus. Die Übersicht zeigt vier anatomisch klar voneinander abgegrenzte periphere sensorische Gewebe: das hauptolfaktorische Epithel (OE), das Septalorgan von Masera (SOM), das Grüneberg-Ganglion (GG) und das Vomeronasalorgan (VNO). Die 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 von Mitralzellen im akzessorischen olfaktorischen Bulbus (AOB). (Erschienen in Neuroforum 1/2001, Spektrum Akademischer Verlag)

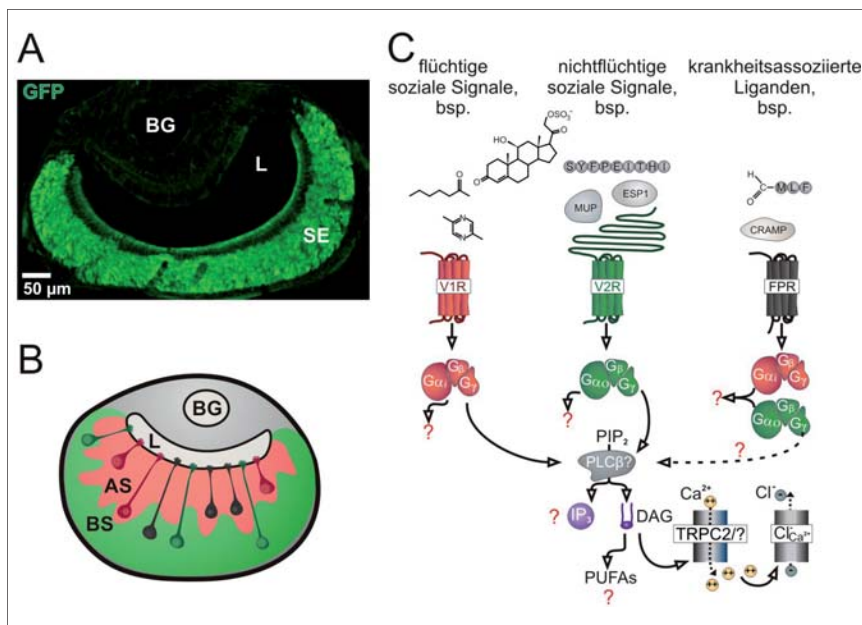


Abb. 3: Gewebearchitektur und Signalübertragungswege im VNO der Maus. A: Konfokalmikroskopische Aufnahme eines coronalen VNO-Kryoschnittes. Differenzierte vomeronasale Neurone exprimieren ein grün fluoreszierendes Protein (GFP). SE Sensorisches Epithel, L Lumen, BG Blutgefäß. B: Schematische Darstellung 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 die Rezeptor-Liganden-Interaktion eine komplexe biochemische Signalkaskade zur Umwandlung des chemischen Bindungssignals in elektrische Impulse. Flüchtige niedermolekulare Substanzen aktivieren V1R-Rezeptoren der apikalen Epithelschicht, während V2R-Rezeptoren der basalen Schicht wahrscheinlich durch nichtflüchtige Makromoleküle stimuliert werden. FPR-Rezeptoren werden durch Pathogen- oder Entzündungs-assoziierte Liganden aktiviert.

Sie nutzen die verschiedensten Verfahren für Ihre Experimente. Welche Rolle spielt die Mikroskopie für Ihre Forschung?

Wir setzen elektrophysiologische Ableitungen und Aktivitätsmessungen, unterschiedliche bildgebende Verfahren, molekularbiologische, biochemische sowie verhaltensanalytische Techniken ein. Die Mikroskopie, insbesondere das Life-Cell-Imaging, ist eine der zentralen Techniken für unsere Forschung. Wir arbeiten hauptsächlich mit Lebendgewebeschnitten aus der Nase, dem VNO und dem Riechhirn. Um elektrophysiologische Messungen mit Bilddaten zu korrelieren, brauchen wir ein gutes Fixed-Stage-Mikroskop mit den entsprechenden optischen Techniken wie DIC sowie viel Freiraum für Manipulations- und Perfusionssysteme sowie Patch-clamp-Vorverstärker. Für diese Art der aufrechten Mikroskopie sind spezielle Wasserimmersionsobjektive, die auch im nahen IR- und UV-Bereich viel Licht durchlassen, sowie hochauflösende Kameras unerlässlich. Neben der Optik und der Zugänglichkeit des Probenraums ist die absolute Stabilität des Mikroskops ein Hauptkriterium. Für unsere unterschiedlichen Imaging-Ansätze arbeiten wir auch mit inversen Mikroskopen und mit Konfokalsystemen.

Das neue Fixed-Stage-Mikroskop Leica DM6000 FS

- Kombiniert Differentiellen Interferenzkontrast (DIC) und Epifluoreszenz mit der Aufnahme oder Synchronisation elektrischer Signale.
- Verhindert alle mechanischen Erschütterungen und elektronischen Störungen und gewährleistet so eine erheblich bessere Stabilität der Experimente.
- Sorgt für mehr Freiraum um die Probe dank des neuen Objektivs für nahen Infrarot-DIC (HCX IRAPO L 25x/0.95 W). Das Objektiv erlaubt einen bestmöglichen Winkel von 41 Grad und den größten uneingeschränkten Arbeitsabstand von 2,5 mm.
- Erzielt selbst bei dicksten Proben unvergleichlich deutlichen Kontrast und hohe Auflösung dank spezieller DIC-Prismen.
- Erlaubt einen berührungslosen Objektivwechsel sowie behutsames Eintauchen der Objektive in wasserhaltige Nährmedien. Der motorisierte Zweifach-Objektivwechsler sorgt automatisch für präzises Refokussieren.
- Bietet außergewöhnlich viel Platz für Peripheriegeräte

Kontakt:

Dr. Marc Spehr
 Lichtenberg-Professor für Chemosensorik
 Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule
 Aachen (RWTH)
m.spehr@sensorik.rwth-aachen.de
www.sensorik.rwth-aachen.de



Copyright © by Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Germany, 2010
 LEICA and the Leica Logo are registered trademarks of Leica Microsystems IR GmbH.

Impressum

Herausgeber
 Leica Microsystems GmbH
 Ernst-Leitz-Straße 17-37
 D-35578 Wetzlar, Germany
www.leica-microsystems.com

Drucklegung: 27. August, 2010

Chefredaktion
 Anja Schué,
 Communications & Corporate Identity
Anja.Schue@leica-microsystems.com

Didier Goor, European Marketing
Didier.Goor@leica-microsystems.com

Layout & Produktion
 Uwe Neumann,
 Communications & Corporate Identity

Titelbild
www.fotolia.com
 ktsdesign/Brazil