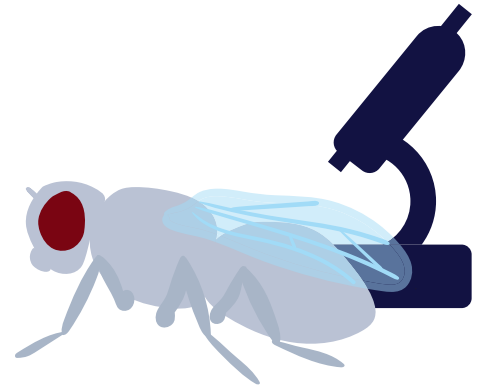


Vertiefung

## Fallbeispiel: Wie Fliegen sehen



### Zeitaufwand

ca. 20 Minuten plus Zeit  
für Vorstellung und Diskussion

### Vorkenntnisse

- Aufbau der DNA und RNA
- Proteinbiosynthese
- Aufbau von Nervenzellen

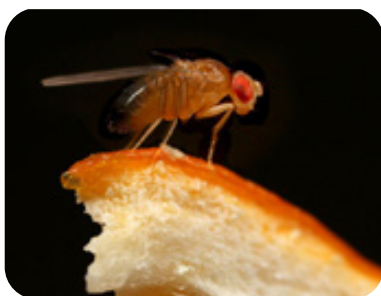
### Die Fruchtfliege *Drosophila* als Modellorganismus zur Erforschung neuronaler Informationsverarbeitung

Der Sehsinn ist für den Menschen und auch für viele Tiere einer der wichtigsten Sinne. Die Wahrnehmung einer Bewegung ist ein komplizierter Vorgang, bei dem nicht nur die Augen, sondern vor allem die beteiligten Nervenzellen zum und im Gehirn eine bedeutende Rolle spielen. Um die Vorgänge auf Ebene einzelner Zellen und Schaltkreise verstehen zu können, braucht es einen Modellorganismus, dessen Gehirn visuelle Eindrücke effizient verarbeitet, aber nicht zu komplex ist.

Am Max-Planck-Institut für biologische Intelligenz\* untersuchen die Wissenschaftler:innen am Modell der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*, wie ein Gehirn Informationen verarbeitet. Dabei untersuchen die Forschenden, wie eine visuelle Information der Umwelt, die von den Lichtsinneszellen im Auge nur als punktuelle Helligkeitsänderung wahrgenommen wird, vom Gehirn zum Beispiel in die Bewegung eines Objekts in eine bestimmte Richtung umgerechnet wird. Die dazu nötigen Berechnungen finden sowohl auf Ebene einzelner Nervenzellen als auch auf der Ebene von Zellschaltkreisen statt. Das Zusammenspiel der Zellen und neuronaler Schaltkreise zum Erkennen von Bewegungen kann nur im lebenden Organismus untersucht werden. Dass Fliegen hierfür ein hervorragendes Modell sind wird spätestens dann klar, wenn wir versuchen eine zu fangen.

Im Folgenden werden einige Methoden beschrieben, die faszinierenden Einblicke in die visuelle Welt der Fliegen ermöglichen.

### Die Fruchtfliege als Modellorganismus



© Max-Planck-Gesellschaft

Uns fällt sie meist nur auf, wenn sie lästig um den Obstkorb herumfliegt. Für die Wissenschaft hat sie jedoch große Bedeutung: die Frucht- oder Taufliege *Drosophila melanogaster*. Diese Winzlinge sind nur 3 mm groß und ihr Gehirn ist mit rund 220.000 Nervenzellen relativ überschaubar. Aber genau das macht sie so interessant für die Forschung. Denn das Fliegengehirn lässt sich im Vergleich zum menschlichen Gehirn, das aus geschätzten 90 Milliarden Nervenzellen besteht, relativ einfach studieren. Trotz des Unterschieds in der Anzahl der Nervenzellen gibt es verblüffende Parallelen.

\* in Gründung; bis zu seiner offiziellen Gründung wird das Institut rechtlich durch seine Vorläuferinstitute, dem MPI für Neurobiologie in Martinsried und dem MPI für Ornithologie in Seewiesen, vertreten

Ungefähr 60 Prozent der Fliegen-Gene kommen beim Menschen in ähnlicher Form vor. Zudem finden sich rund 75 Prozent der Gene, die beim Menschen als Ursache einer Erkrankung bekannt sind, auch in ähnlicher Form auch in der Fliege.

Das Erbgut der Fruchtfliege wurde als eines der ersten Organismen vollständig entschlüsselt. Darauf aufbauend entwickelten Forschende immer neue genetische Varianten der Tiere, um an ihnen bestimmte Fragestellungen gezielt untersuchen zu können. Heute gibt es weltweit mehrere zehntausend genetisch veränderte *Drosophila*-Stämme – viel mehr als von jedem anderen Organismus. Dabei gelten Experimente mit *Drosophila* rechtlich gesehen nicht als Tierversuche.

Grundsätzlich schützt das Tierschutzgesetz alle Tiere. Niemand darf einem Tier, egal welcher Art, ohne vernünftigen Grund Schmerzen, Leiden oder Schäden zufügen. Für Wirbeltiere und Kopffüßler (Cephalopoden, z.B. Tintenfische) und Zehnfüßkrebse (Dekapoden, z.B. Hummer und Langusten) sieht das Tierschutzgesetz aufgrund ihres komplexen Nervensystems und der damit verbundenen Fähigkeit Schmerzen und Leid zu empfinden, besondere Schutzmaßnahmen vor. Für diese Tiergruppen müssen tierexperimentelle Vorhaben daher von den zuständigen Behörden genehmigt werden. Auch ihre Haltungs- und Pflegebedingungen werden staatlich kontrolliert.

## **Angewandte Methoden, bei denen Tiermodelle verwendet werden**

### ***Verhaltensexperimente mit sich bewegenden Fliegen***

Das Erkennen von Bewegungen ist selbst im Gehirn einer Fliege noch ein sehr komplexer Vorgang. Dies, und die Winzigkeit des Gehirns, macht die experimentelle Forschung durchaus zur Herausforderung für die Wissenschaftler:innen. Die Forschenden haben den Tieren daher eine Art "Fliegenkino" gebaut, in dem sie den Tieren verschiedene, bewegte Muster vorspielen können. Die am Rücken fixierten Fliegen können währenddessen mit den Beinen einen kleinen Ball bewegen. Mit entsprechenden Kameras können die Wissenschaftler:innen mögliche Reaktionen der Fliegen auf die verschiedenen Muster beobachten und auswerten. Eine mögliche Bewegungsreaktion auf die bewegten Muster ist die optomotorische Reaktion, mit der die Fliegen zum Beispiel ein Abdriften vom Kurs durch eine Windbö ausgleichen können.<sup>1</sup>



© Max-Planck-Gesellschaft

In genetisch veränderten Fliegen können bestimmte Neurone im Bereich der visuellen Verarbeitung zum Beispiel durch Änderung der Raumtemperatur an- oder abgeschaltet werden. Dies kann zu Veränderungen im Verhalten führen, die dann wiederum Rückschlüsse darauf geben, was die Tiere wahrnehmen und welche Nervenzellen und Schaltkreise beteiligten sein können. Die Kombination aus Verhaltensbeobachtungen und Neurogenetik, also der Verwendung genetisch veränderter Organismen, bietet somit eine Möglichkeit für nicht-invasive Manipulationen und Untersuchungen sowohl auf Zellebene als auch in komplexen Schaltkreisen. So kann beispielsweise das Zusammenspiel der verschiedenen Nervenzellen eines Schaltkreises näher analysiert werden.

<sup>1</sup> Von der Wahrnehmung zur Verhaltensänderung: <https://www.bi.mpg.de/optischerfluss>

Ein Beispiel aus der Forschung: Relative Wahrnehmung der Welt ([https://www.bi.mpg.de/1939847/news\\_publication\\_9766868\\_transferred](https://www.bi.mpg.de/1939847/news_publication_9766868_transferred))

### **Elektrophysiologie**

Nervenzellen kommunizieren mit Hilfe von elektrischen Signalen, hervorgerufen durch selektive Ionenströme durch die Zellmembran. Basierend auf dieser Beobachtung entstand Anfang des 20. Jahrhunderts die Disziplin der Elektrophysiologie. Hierbei können mithilfe von Elektroden Ströme direkt im Gehirn untersucht werden. Spannungsänderungen wurden zunächst außerhalb der Zellen (extrazellulär) mit Hilfe von Wolfram-Elektroden gemessen. Mit Entwicklung winziger (Glas)Elektroden konnten auch Signale aus dem Inneren einzelner Nervenzellen (intrazellulär) ausgelesen werden.

Neben vielen Erkenntnissen zur Funktionsweise der Nervenzellen konnten Pioniere der Elektrophysiologie zeigen, dass die im Elektroenzephalogramm (EEG) beobachteten Signale auf der Kopfhaut ihren Ursprung in der elektrischen Aktivität vieler Nervenzellen der Hirnrinde haben. Mit Hilfe der später entwickelten Patch-Clamp-Methode konnte der Strom dann ganz lokal an der Membran lebender Zellen gemessen werden (für die Entwicklung der Methode erhielten Erwin Neher und Bert Sakmann im Jahr 1991 den Nobelpreis). Die dazu angesetzten Elektroden messen die elektrischen Impulse sehr isoliert, sogar bis hin zu einzelnen Ionen-Kanälen. Heute ist die Technik eine der wichtigsten neurophysiologischen Arbeitsmethoden und ermöglicht es die Aktivität einzelner Zellen mit einer Genauigkeit von weniger als einer Millisekunde selbst im Gehirn von Fruchtfliegen zu messen. So können die Reaktionen einzelner Nervenzellen im visuellen System der Fliege auf unterschiedliche visuelle Reize untersucht werden.

Diese klassische Technik kann jetzt mit Methoden der Gentechnik kombiniert werden. So können zum Beispiel einzelne Nervenzellen oder Gene „stummgeschaltet“ werden. Mit elektrophysiologischen Methoden kann dann bestimmt werden, ob und worauf diese oder benachbarte Nervenzellen noch reagieren. So können Rückschlüsse auf die Funktion und Aufgaben der betroffenen Gene und Nervenzellen für einen Bewegungsablauf gezogen werden.

### **Molekulare Charakterisierung**

Heute steht der Forschung eine Vielzahl molekularer Werkzeuge zur Verfügung. Einige werden hier exemplarisch beschrieben.

#### *RNA-Sequenzierung*

Die RNA<sup>2</sup> stellt den Vermittler zwischen der DNA und den Proteinen während der Proteinbiosynthese dar. Sie ist damit ein Ausdruck, welche Gene in einer bestimmten Zelle tatsächlich abgelesen und damit in Information übersetzt wird. Die RNA-Sequenzierungen, also die Bestimmung der Nukleotid-Abfolge der RNA, ist die Voraussetzung für weitergehende Analysen. Diese Technik wurde aus der ursprünglichen Technik zur Analyse der DNA weiterentwickelt.

#### *Transkriptionsanalyse*

Bei der Fruchtfliege können die Forschenden inzwischen mehrere Nervenzellkategorien unterscheiden, die an der Wahrnehmung von Bewegung maßgeblich beteiligt sind. Die T4- und T5-Neuronen spielen dabei eine besondere Rolle. Die eine Gruppe (T4-Zellen) reagiert nur auf einen bewegten Übergang von dunkel zu hell, die andere Gruppe (T5-Zellen) wird umgekehrt nur bei Hell-Dunkel-Kanten aktiv. Innerhalb jeder Gruppe gibt es vier Untergruppen, die jeweils nur auf Bewegungen in eine bestimmte Richtung ansprechen – nach rechts, links, aufwärts oder abwärts. Was die Wissenschaftler:innen besonders interessiert ist die Lage und Verteilung von Synapsen in diesen Zellen.

<sup>2</sup> <https://www.max-wissen.de/max-hefte/biomax-25-ribosom/>

Dies ermöglicht Aussagen über die Verrechnung der Signale der untersuchten Zellen. Die Technik der Transkriptionsanalyse kann hier weiterhelfen. Dabei wird die Gesamtheit aller in eine RNA-Sequenz übersetzten Informationen analysiert. Bei der Untersuchung von fünf verschiedenen Stadien der Puppenentwicklung der Fliege fanden die Forschenden beispielsweise, dass die vier anatomisch unterschiedlichen T4/T5-Untergruppen während der Entwicklung ein eindeutiges, jeweils typisches Transkriptionsprofil aufweisen. So lassen sich die jeweiligen T4/T5-Untergruppen definieren und deren Rolle bei der Entwicklung ihrer typspezifischen Morphologien untersuchen.

### *Überexpression*

Eine künstliche Überexpression bestimmter Gene (also die verstärkte Bildung des Gens) führt zu einer erhöhten Synthese des Proteins, das durch dieses Gen codiert wird. Die Idee ist, zu schauen was passiert, wenn ein Protein in einer zu großen Menge vorhanden ist. Dadurch kann die Eigenschaft des überexprimierten Proteins und sein Einfluss auf den Organismus analysiert werden.

### **Ausblick**

Ein Verständnis für die neuronalen Zusammenhänge des visuellen Sinns zu bekommen, befriedigt nicht nur die Neugier von Wissenschaftlern:innen. Es liefert uns wichtige Einblicke, wie sich bewegungssensible Schaltkreise entwickelt haben und wie sie funktionieren. Darauf aufbauend können weitere weiterführende Studien geplant werden.

Für die Fragestellungen müssen neue Techniken gefunden oder etablierte Methoden weiterentwickelt werden. Leistungsstarke, genetische Werkzeuge wie das An- und Abschalten einzelner Gene, die für *Drosophila* verfügbar sind, beim Menschen jedoch aus ethischen Gründen nicht angewendet werden können, helfen die molekularen Grundlagen besser zu verstehen.

Bei dem beschriebenen Forschungsbereich handelt es sich um „klassische Grundlagenforschung“. Die Ergebnisse sind jedoch auch für den Menschen interessant, denn so groß ist der Unterschied zwischen Mensch und Fruchtfliege gar nicht. Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass Fruchtfliegen optische Informationen ganz ähnlich verarbeiten, wie alle bisher untersuchten Wirbeltiere.

In welche Richtung kann diese Forschung führen? Neben einem grundsätzlichen Verständnis, wie Informationsverarbeitung in Nervenzellen funktioniert, kann das Wissen zu den Vorgängen beim Bewegungssehen zum Beispiel auch bei technischen Entwicklungen nützlich sein.

### Beantworten Sie folgende Fragen

- 1 Welchen Vorteil haben Fruchtfliegen als Modellorganismus für den hier vorgestellten Forschungsbereich?
- 2 Beschreiben Sie stichwortartig die drei beschriebenen Methoden.
- 3 Stellen Sie Ihr Fallbeispiel in einem Kurzvortrag der Klasse vor.
- 4 Recherchieren Sie die grundlegenden Kriterien zum Schutz von Tieren. Diskutieren Sie das Für und Wider dieser Kriterien.
- 5 Diskutieren Sie die Notwendigkeit von Modellorganismen für die neurobiologische Forschung. Welche Gründe sprechen für und gegen diese Art der Forschung? Bilden Sie dazu eine Pro- und Contra Gruppe.