

Kleine Elite im Gehirn

Small elite in the brain

**Tatiana Korotkova untersucht, wie Neurone
miteinander kommunizieren**

*Tatiana Korotkova is studying how neurons
communicate with each other*

Text: Ute F. Wegner
Fotos: Matthias Heyde

Dr. Korotkova konzentriert sich im Rahmen des Exzellenzclusters »NeuroCure – Neue Perspektiven in der Therapie neurologischer Erkrankungen«, einem gemeinsamen Forschungsverbund universitärer und außeruniversitärer Partner an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, dabei auf zwei Hirnregionen, die entwicklungsgeschichtlich zu den älteren Hirnbereichen gehören. Im so genannten Hippocampus, einem Bereich, der für das Lernen und die räumliche Orientierung wichtig ist, untersucht die 33-Jährige auf molekularer Ebene, wie die Neuronen gleichzeitig miteinander kommunizieren. In der Fachsprache nennt man das »neuronale Oszillation«.

Schließlich ist es ein Wunder, wie die verschiedenen Nervenzellen der Gehirnbereiche zusammenarbeiten, ohne dass Chaos im Hirn ausbricht. Doch wer hält die Fäden im Hirn zusammen? Die Antwort darauf liefert eine kleine Gruppe von Nervenzellen, tief im Inneren des Gehirns, die ihre Signale in alle Bereiche

des Gehirns schicken. Sie liegen im Hypothalamus, der Hirnregion, die Energieverbrauch, Schlaf-Wachrhythmus und Nahrungsaufnahme kontrolliert. Im Interesse der Forscherin, die im März dieses Jahres den Forschungspreises für Nachwuchswissenschaftler des Human Frontier Science Programms (HFSP) erhalten hat, sind diese Nervenzellen, eine kleine Elitetruppe sozusagen, die den Botenstoff Orexin bilden. Sie werden auch Orexin-Neurone genannt, senden Signale in fast alle Hirnbereiche und sorgen dafür, dass manche ihre Aktivität hochfahren, andere sie unterdrücken.

Diese molekularen Mechanismen von Synchronisation und Oszillation neuronaler Zellen liegen im Fokus der Arbeit von Tatiana Korotkova, die auch am Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP) forscht. »Vom Hungergefühl bis zum Griff

100 Milliarden

Nervenzellen »funken« im Gehirn, damit wir laufen, essen, schlafen, ja sogar fühlen können. Über verzweigte Netzwerke sind sie miteinander verbunden, koordinieren Körper, Denken und Fühlen. Dr. Tatiana Korotkova hat das Organ, die Schaltzentrale allen tierischen Lebens, von Anfang an fasziniert: »Als ich im ersten Jahr meines Biologiestudiums eine Vorlesung über die Physiologie des Gehirns hörte, war mir klar, dass ich Neurowissenschaftlerin werden will.« Ihre Augen blitzen, wenn sie über ihre Arbeit spricht. Die gebürtige Russin, die an der Staatlichen Lomonossow-Universität in Moskau studiert hat, sitzt in einem Berliner Café und erzählt über ihre Forschung. Sie ist der Sprache der Nervenzellen auf der Spur, genauer gesagt, wie Neurone auf molekularer Ebene miteinander kommunizieren.



Tatiana Korotkova begeistert sich von Kindesbeinen an für die Prozesse des Lebens. Im Rahmen von NeuroCure untersucht sie Orexin-Neurone und ihre Mutationen, die beispielsweise Narkolepsie auslösen können – plötzliches, nicht kontrollierbares Einschlafen. Andere Mutationen dieser Neurone sind für ein gestörtes Essverhalten und massives Übergewicht verantwortlich.

Ever since childhood, Tatiana Korotkova has been excited about the processes of life. At NeuroCure she is engaged in research into orexin neurons and their mutations, which can trigger narcolepsy – sudden, uncontrollable attacks of deep sleep. Other mutations of these neurons are responsible for eating disorders and massive obesity.

in den Kühlschrank kommuniziert eine ganze Reihe von Nervenzellgruppen«, erklärt sie. Sinkt beispielsweise der Blutzuckerspiegel im Körper, »merken« das bestimmte Rezeptoren im Hypothalamus. Sofort funken sie Signale in andere Hirnareale, insbesondere in die Hirnrinde und das limbische System, deren Nervenzellen den Wunsch aufkeimen lassen, etwas zu essen. Sie motivieren, das gemütliche Sofa zu verlassen und den Weg zum Kühlschrank anzutreten. Aber wie kommunizieren die Orexin-Neurone miteinander, was genau steuert sie? Das versucht die junge Wissenschaftlerin, die schon bevor sie eingeschult wurde, wusste, was Gasdiffusion ist, so begeistert war sie von Kindesbeinen an für die Prozesse des Lebens, herauszufinden. Dabei wird ihre Arbeit als erfolgreiche Nachwuchsgruppenleiterin von der Frauenförderung des Exzellenzclusters NeuroCure immer wieder tatkräftig unterstützt. »Ich finde das fantastisch und bin dafür sehr dankbar.«

Man weiß heute, dass Mutationen, winzige Änderungen im Erbgut der Orexin-Neurone, Narkolepsie auslösen können. Bei dieser Erkrankung schlafen die Betroffenen plötzlich ein, ohne dass sie etwas dagegen tun können, sei es am Steuer im Auto, im Büro oder in einer wichtigen Konferenz. Andere Mutationen dieser Neurone sind für ein gestörtes Essverhalten verantwortlich, der Ursache von Adipositas, wie das starke Übergewicht bezeichnet wird. »Es ist bekannt, dass Mutationen der Orexin-Neurone zu diesen Störungen führen, aber man weiß nicht warum«, sagt die Mutter von zwei kleinen Kindern. »Ich bin dem »Warum« auf der Spur.«

Doch wer hält die Fäden im Hirn zusammen? Die Antwort darauf liefert eine kleine Gruppe von Nervenzellen

But who pulls the strings in the brain? The answer comes from a small group of nerve cells

Für ihre Forschung steht ihr ein neues Handwerkszeug zur Verfügung: die Optogenetik. Dafür werden Nervenzellen im Gehirn von Mäusen gentechnisch mit Genen für Lichtsensorproteine ausgestattet. Resultat: Man kann die Neurone mit Licht bestrahlen und dadurch aktivieren. Auf diese Weise können die Forscherin und ihre Mitarbeiter ganz gezielt spezielle Neuronengruppen in den Mäusehirnen anregen und dabei das Verhalten der Nagetiere bei bestimmten Lernaufgaben beobachten.

Eines der Ziele des Exzellenzclusters NeuroCure ist es, in den Tiefen des Gehirns den Schlüssel für neue Therapien von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen zu finden. Tatiana Korotkova ist dem neurowissenschaftlichen Schlüssel für die damit häufig einhergehenden Schlafstörungen und dem massiven Übergewicht auf der Spur. Eine kleine Gruppe von Nervenzellen scheint ihn bereits zu kennen.





100 billion nerve cells in the brain

»fire off« so that we can walk, eat, sleep – even feel. They are connected with each other via branched networks, coordinating the body, thoughts and feelings. Dr Tatiana Korotkova has always been fascinated by this organ, the nerve centre of all animal life: »When I heard a lecture on the physiology of the brain in the first year of my biology course, I knew I wanted to be a neuroscientist.« Her eyes flash when she talks about her work. The Russian-born scientist, who studied at the State Lomonosov University in Moscow, is sitting in a Berlin café, talking about her research. She is trying to trace the language of nerve cells, or, more precisely, how neurons communicate at the molecular level.

Within the excellence cluster called NeuroCure (New perspectives on the treatment of neurological diseases), a joint research network of university and non-university partners at Charité-Universitätsmedizin Berlin, Dr Korotkova is concentrating on two regions of the brain which phylogenetically belong to the older brain areas. In the hippocampus, a region that is important for learning and spatial orientation, the 33-year-old is studying – at the molecular level – how the neurons communicate with each other simultaneously. The technical term here is »neural oscillation.«

After all, it's amazing how the different nerve cells in the regions of the brain work together without unleashing chaos in the brain. But who pulls the strings in the brain? The answer comes from a small group of nerve cells deep inside the brain that send their signals to all areas of the brain. They are located in the hypothalamus, the region that controls energy consumption, the sleep-wake rhythm and food intake. Dr Korotkova, who won the Young Investigator Award from the Human Frontier Science Programme (HFSP) in March this year, is interested in these nerve cells. They form a small, elite group, so to speak, and make the

Man weiß heute, dass winzige Änderungen im Erbgut der Orexin-Neurone Narkolepsie auslösen können. Bei dieser Erkrankung schlafen die Betroffenen plötzlich ein, andere Mutationen dieser Neurone sind für ein gestörtes Essverhalten verantwortlich

It is now known that mutations, tiny changes in the genetic material of the orexin neurons, can trigger narcolepsy, which causes those affected to suddenly fall asleep, other mutations of these neurons are responsible for disturbed eating behaviour

neurotransmitter orexin, also known as orexin neurons, which send signals to almost all the areas of the brain, activating some and deactivating others.

These molecular mechanisms of synchronisation and oscillation by neuronal cells are at the focus of the work being done by Dr Tatiana Korotkova, who is also engaged in research at the Leibniz Institute for Molecular Pharmacology (FMP). »Between feeling hungry and our actually opening the fridge, a whole series of nerve-cell groups communicate with each other,« she explains. If, for example the blood-sugar levels in the body falls, this is »noticed« by certain receptors in the hypothalamus. They immediately send signals to other brain areas, particularly to the cerebral cortex and the limbic system, whose nerve cells generate the desire to eat something. They generate the motivation to leave the cosy sofa and start walking to the fridge. But how do the orexin neurons communicate with each other? What exactly do they control? This is what the young scientist is trying to find out. Even as a child,



NeuroCure

Von der Grundlagenforschung in die klinische Anwendung und wieder zurück ins Labor *From basic research to clinical application – and back to the laboratory*

www.neurocure.de

NeuroCure wird auch in der zweiten Runde der Exzellenzinitiative bis 2017 weitergefördert: Das Cluster der Humboldt-Universität, der Freien Universität Berlin und der Charité sowie drei außeruniversitärer Partner erforscht Krankheitsmechanismen des zentralen Nervensystems. Hierbei liegt der Forschungsfokus auf neurologischen Erkrankungen wie Schlaganfall, Multiple Sklerose und Epilepsie. Darüber hinaus forschen die Wissenschaftler aber auch an psychiatrischen Erkrankungen wie Alzheimer, Autismus, Depressionen und Schizophrenie.

Das Besondere dabei ist, neurowissenschaftliche Erkenntnisse der Grundlagenforschung werden in die klinische Anwendung übertragen und umgekehrt. Diese Translation wird durch klinische Studien ermöglicht, die sowohl von Grundlagenwissenschaftlern als auch von Klinikern initiiert werden können.

NeuroCure legt besonderen Wert auf Aspekte der Gleichstellung und fördert den wissenschaftlichen Nachwuchs. In den ersten vier-

einhalb Jahren konnte der Anteil von Professorinnen innerhalb des Clusters auf 25 Prozent verdoppelt werden. Dies liegt deutlich über dem deutschen Durchschnitt in der Medizin und in den Naturwissenschaften.

An NeuroCure sind neben den universitären Partnern auch das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin Berlin-Buch (MDC), das Leibniz-Institut für Molekulare Pharmakologie (FMP) und das Deutsche Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ) beteiligt.

Funding for NeuroCure is to be continued up until 2017 in the second round of the Excellence Initiative. The cluster brings together Humboldt-Universität, Freie Universität Berlin, Charité-Universitätsmedizin Berlin and three non-university partners to conduct research into disease mechanisms of the central nervous system. The focus of this research lies on such neurological diseases as stroke, multiple sclerosis and epilepsy. However, the scientists are also

studying psychiatric disorders such as Alzheimer's disease, autism, depression and schizophrenia.

The special feature at NeuroCure is that neuroscientific findings of basic research are translated into clinical applications and vice versa. This translation is made possible by clinical studies, which can be initiated both by basic scientists and by clinicians.

NeuroCure attaches particular importance to gender equality and seeks to promote young scientists. The proportion of female professors within the cluster has doubled to 25 percent during the first four and a half years of its existence. This is well above the national average in medicine and the natural sciences.

In addition to the universities, NeuroCure's partners include the Max Delbrück Centre for Molecular Medicine Berlin-Buch (MDC), the Leibniz Institute for Molecular Pharmacology (FMP) and the German Rheumatism Research Centre Berlin (DRFZ).

before starting school, she knew what gas diffusion was, so excited was she about finding out the processes of life. Her work as a successful research group leader receives regular, active support from the Gender Equality Office at the NeuroCure cluster of excellence. »I think that's fantastic and I'm very grateful for it.«

It is now known that mutations, tiny changes in the genetic material of the orexin neurons, can trigger narcolepsy, which causes those affected to suddenly fall asleep without being able to do anything about it – whether it's at the wheel of their car, in the office or in the middle of an important conference. Other mutations of these neurons are responsible for disturbed eating behaviour, the cause of obesity. »We know that mutations in the orexin neurons lead to these disorders, but we don't know why,« says the mother of two small children. »I'm trying to track down that »why.«

A new hand tool is now available for her research: optogenetics. In this new procedure, nerve cells in the brains of mice are genetically equipped with genes for light-sensor proteins. As a re-

sult, the neurons can be activated by irradiating them with light. In this way, the researcher and her colleagues target and stimulate specific groups of neurons in the mice's brains and then observe how the rodents behave in relation to certain learning tasks.

One of the NeuroCure excellence cluster's aims is to find – in the depths of the brain – the key for new ways of treating neurological and psychiatric diseases. Tatiana Korotkova is on the track of the neuroscientific key to the sleep disorders and massive obesity frequently associated with these diseases. A small group of nerve cells seem to be already aware of it.

