

# Psychologie der Nahrungsaufnahme in Fliegen und Menschen

R. Bader, C. Melcher, S. Buch, M. Bülow, M. Peters, M. Glöck, M. Bauer, B. Pankratz, A. Schröck, S. Kurzhals, S. Walther, O. Simakov, M. Pankratz, ITG

## Einleitung

Die Nahrungsaufnahme ist eine der grundlegendsten Aktivitäten im Tierreich. Wann, wieviel und wie oft gegessen wird, Jagdstrategien und Nahrungspräferenzen haben sich zwischen den Spezies zwar unterschiedlich entwickelt, aber eine Gemeinsamkeit bleibt: Nahrung muss die Anforderungen an Wachstum, Überleben und Reproduktion erfüllen. Das hat unter anderem dazu geführt, dass sich innerhalb des Tierreiches verschiedene, hoch spezialisierte Verhaltensmuster der Nahrungsaufnahme entwickelt haben. Diese sind sowohl vom Nahrungsangebot der Umwelt, als auch vom Ernährungszustand des Körpers abhängig. Viele Verhaltensweisen, wie zum Beispiel die Nahrungssuche bei Hunger, sind offensichtlich. Andere wiederum beinhalten raffiniertere oder schwierigere Entscheidungen, wie beispielsweise die Entscheidung zwischen ähnlichen Nahrungsquellen oder zwischen fressen, oder von einem möglichen Jäger gefressen zu werden. Von besonderem biologischem Interesse ist daher die Frage, wie unser zentrales Nervensystem (ZNS) relevante Informationen verarbeitet, um geeignete Entscheidungen zu treffen.

Dieser Sachverhalt ist nicht nur für die biologische Grundlagenforschung von Interesse, sondern hat auch großen Einfluss auf Medizin und Landwirtschaft. Das vielfältige Nahrungsangebot in modernen Industriestaaten zusammen mit einem bequemen Lebensstil haben dazu beigetragen, dass immer mehr Menschen von Krankheiten wie Diabetes und Fettleibigkeit be-

troffen sind. Das zentrale Nervensystem, das sich im Laufe der Evolution unter den Bedingungen von Nahrungsknappheit entwickelt hat, muss nun mit dem Überangebot an Nahrung zurechtkommen.

In diesem Bericht geht es um die Untersuchung eines nahrungsabhängigen neuronalen Schaltkreises in der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*. Die kurze Generationszeit, die Entschlüsselung des Genoms und das leicht zugängliche ZNS, sowie geeignete molekularbiologische und genetische Methoden, haben *Drosophila* zu einem aussagekräftigen Modellorganismus für die Untersuchung neuronaler Schaltkreise gemacht. Durch die Untersuchung von Mutanten mit verändertem Fressverhalten und genomweiten Expressionsanalysen (Bauer et al., 2002) konnte das Neuropeptid kodierende Gen *Hugin* identifiziert werden. Die Zellen, in denen das Genprodukt hergestellt wird, sind am Fressverhalten von *Drosophila* beteiligt. Außerdem ist es nicht spezifisch für Fliegen sondern besitzt mit Neuropeptid *U* ein homologes Neuropeptid in Säugetieren (Melcher et al., 2006). Die Fruchtfliege ist daher ein optimaler Modellorganismus für die Erforschung der biologischen Grundlagen der Nahrungsaufnahme.

## Lage und Projektion der Hugin-Neurone

Das Gen *Hugin* kodiert für ein Vorläuferpeptid, das in mindestens zwei aktive Peptide gespalten wird. *Hugin<sub>γ</sub>*, eines der Peptide, weist Ähnlichkeit zu einem Protein auf, das für die Häutung der *Drosophila*-Larve verantwortlich ist. Das

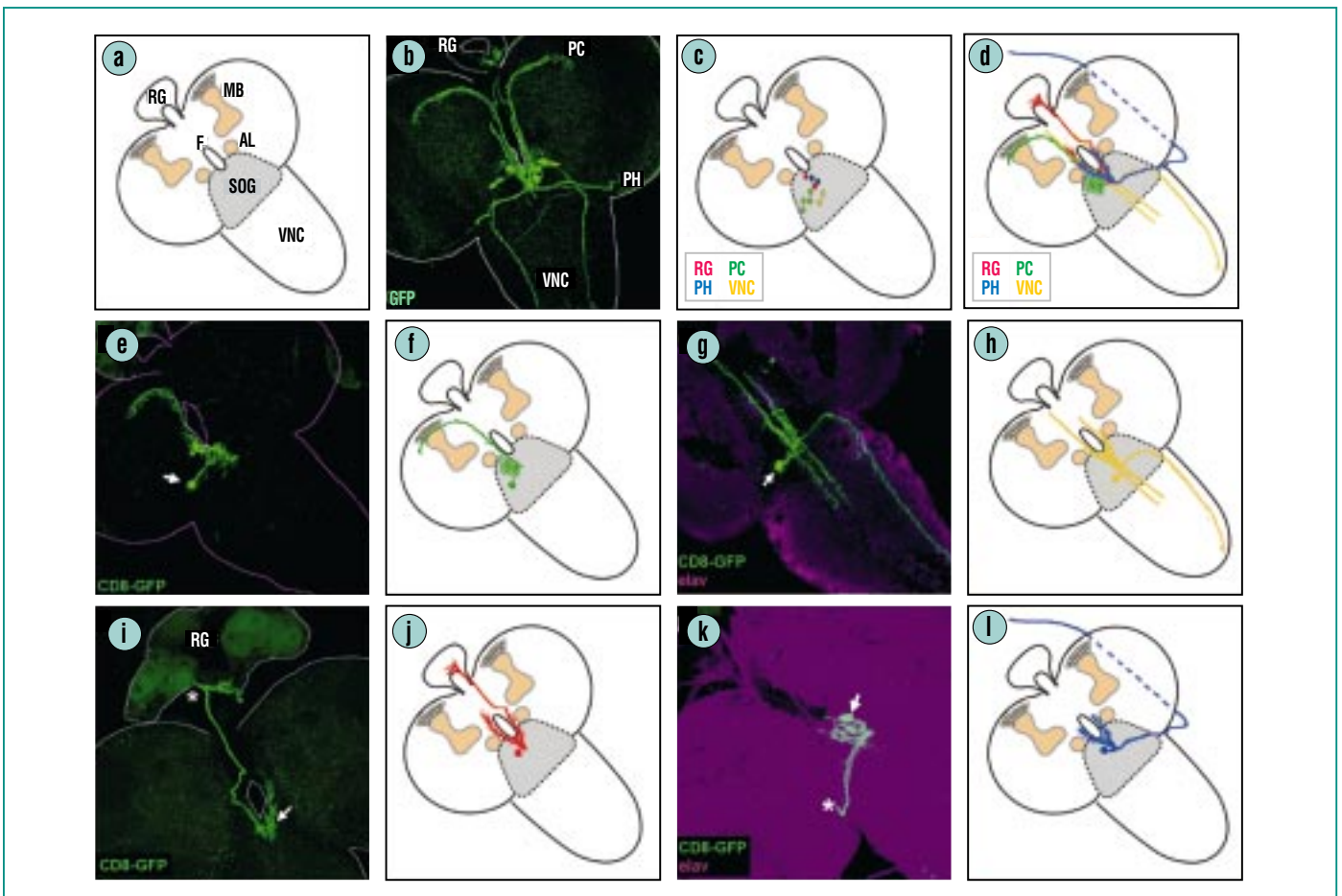
zweite Peptid, *PK-2* (*Drosophila melanogaster* Pyrokinin) scheint ein Protein mit muskelstimulatorischer Wirkung zu sein (Meng et al., 2002). Die Produkte des *Hugin*-Gens werden in bestimmten Neuronen im Unterschlundganglion (engl. suboesophageal ganglion (SOG)) produziert. Das SOG gilt als primäres Zentrum für die Verarbeitung von Informationen, welche die Nahrungsaufnahme betreffen. Es hat eine analoge Funktion zum Hypothalamus der Säugetiere. Vom SOG aus senden die *Hugin*-Neurone Nervenfasern, so genannte Neuriten oder Axone, in vier verschiedene Zielgebiete. Zum einen in die Ringdrüse, welche in der Larve das wichtigste Organ zur Freisetzung von im Gehirn produzierten Substanzen ist; zum anderen in das Protocerebrum, welches als höheres Gehirnzentrum für komplexe Verhaltensweisen, sowie Erinnerung und Lernen verantwortlich ist. Die *Hugin*-Neurone senden des Weiteren Nervenfasern in die Mundhakenmuskulatur, welche für die physische Nahrungsaufnahme verantwortlich ist, sowie in das ventrale Nervensystem, welches hauptsächlich die Körpermuskulatur kontrolliert. Die rezeptiven Strukturen der *Hugin*-Zellen erhalten Informationen von Nervenfasern, die direkt von den Geschmackssinnesorganen ausgehen.

Zudem konnte gezeigt werden, dass eine einzelne Zelle immer nur in eine bestimmte der vier möglichen Zielregionen projiziert. Daraus ergibt sich die Einteilung der *Hugin*-Neurone in vier Gruppen. Zusätzliche Zielregionen konnten identifiziert werden. Außerdem gibt es eine Überschneidung der Projektio-

nen verschiedener Hugin-Zellen in einer bestimmten Region des ZNS seitlich des ösophagealen Foramens. Das ösophageale Foramen ist der Durchgang, durch welchen

die Speiseröhre das Gehirn passiert. Dieser Bereich könnte eine bisher unbekannte Region für die Freisetzung von Neuropeptiden sein, welche für das Fressverhalten verant-

wortlich sind. In Abb. 1 sind die vier verschiedenen Gruppen von Hugin-Neuronen dargestellt, sowie schematisch aufgearbeitet. Pro Gehirnhemisphäre projizieren zwei



**Abb. 1:** Lage und Projektion einzelner Hugin-Zellen. (a) zeigt eine schematische Darstellung des zentralen Nervensystems (ZNS) einer Drosophila-Larve mit den wichtigen Regionen: Ringdrüse (RG); Pilzkörper/Protocerebrum (MB); Foramen (F); Antennal-Loben (AL); Subösophageales Ganglion (SOG); ventrales Nervensystem (VNC). In (b) ist ein gefärbtes Gehirn einer Larve zu sehen, in der das Fluoreszenz Protein GFP in den Hugin-Zellen hergestellt wird. Die Projektionen zu den vier verschiedenen Hauptzielen sind gut sichtbar. (c) zeigt die ungefähre Lage der Zellkörper der Hugin-Zellen. In (d) sind die Nervenfasern der vier verschiedenen Gruppen von Hugin-Zellen, farblich voneinander getrennt, sichtbar. In (e) ist eine Hugin-Zelle zu sehen, die in das Protocerebrum projiziert, der Pfeil markiert den Zellkörper, (f) ist die schematische Aufarbeitung. (g) zeigt eine Hugin-Zelle, die in das VNC projiziert, der Pfeil verdeutlicht den Zellkörper, (h) zeigt eine schematisierte Darstellung der Zelle. (i) zeigt eine Hugin-Zelle aus der Klasse der Zellen, die in die Ringdrüse projizieren, der Pfeil markiert den Zellkörper, der Stern verdeutlicht die Verästelungen des Projektionsendes beim Eintritt in die Ringdrüse, (j) ist eine schematische Verdeutlichung dieser Gruppe von Zellen. (k) zeigt eine Zelle, die in den Pharynx projiziert. Die Nervenfasern wurde bei der Präparation des ZNS durchtrennt. Deshalb wird der Austritt der Nervenfasern aus dem ZNS durch einen Stern verdeutlicht. Der Pfeil deutet auf den Zellkörper. (l) ist eine schematische Darstellung einer Zelle aus dieser Gruppe.

Zellen zu der Ringdrüse, zwei zur Mundhakenmuskulatur, zwei in das ventrale Nervensystem und vier in das Protocerebrum. Die vier Zellen, die in das Protocerebrum projizieren, haben seitlich des Foramens feine Verzweigungen, die als rezeptive Strukturen fungieren könnten. Nervenzellen aus den Geschmackssinnesorganen senden Nervenfasern in diese Region. Drei der vier zuvor genannten Gruppen projizieren in eine Region lateral des Foramens, in die Nähe der Antennal-Loben, welche als primäres Zentrum für die Verarbeitung von Geruchsreizen fungieren (Melcher und Pankratz, 2005; Bader et al., 2007). Diese Ergebnisse sind in Abb. 1 zusammengefasst.

### Auswirkungen der Hugin-Neurone auf das Fressverhalten

Die Funktion der Hugin-Neurone wurde in erwachsenen Fliegen erforscht. Wenn man durch genetische Manipulation die Produktion des Nervengifts Tetanus-Toxin in den Hugin-Neuronen anregt, unterbindet dieses die neuronale Aktivität der Hugin-Zellen. Das erste auffallende Ergebnis war, dass die Fliegen, bei denen die neuronale Aktivität der Hugin-Neurone unterbunden ist, viel früher mit der Nahrungsaufnahme beginnen, wenn man sie auf eine neue Futterquelle setzt. Im Gegensatz dazu scheinen die nicht manipulierten Kontrollfliegen die

neue Futterquelle zunächst einmal zu evaluieren, bevor sie mit der Nahrungsaufnahme beginnen. Dieser Prozess wird bei den experimentellen Fliegen unterdrückt. Dieses Verhaltensmuster kann sonst nur bei Fliegen beobachtet werden, die sich in einem Hungerzustand befinden. Die Hugin-Zellen fungieren also möglicherweise als Relais, welches die Geschmacksinformation aus den externen und internen Geschmackssinnesorganen aufnimmt. Diese wird in den Hugin-Zellen verschaltet und zu den Zielregionen weitergeleitet. Die Konnektivität und die Auswirkungen von Hugin-Zellen auf das Verhalten sind in Abb. 2 schematisch dargestellt.

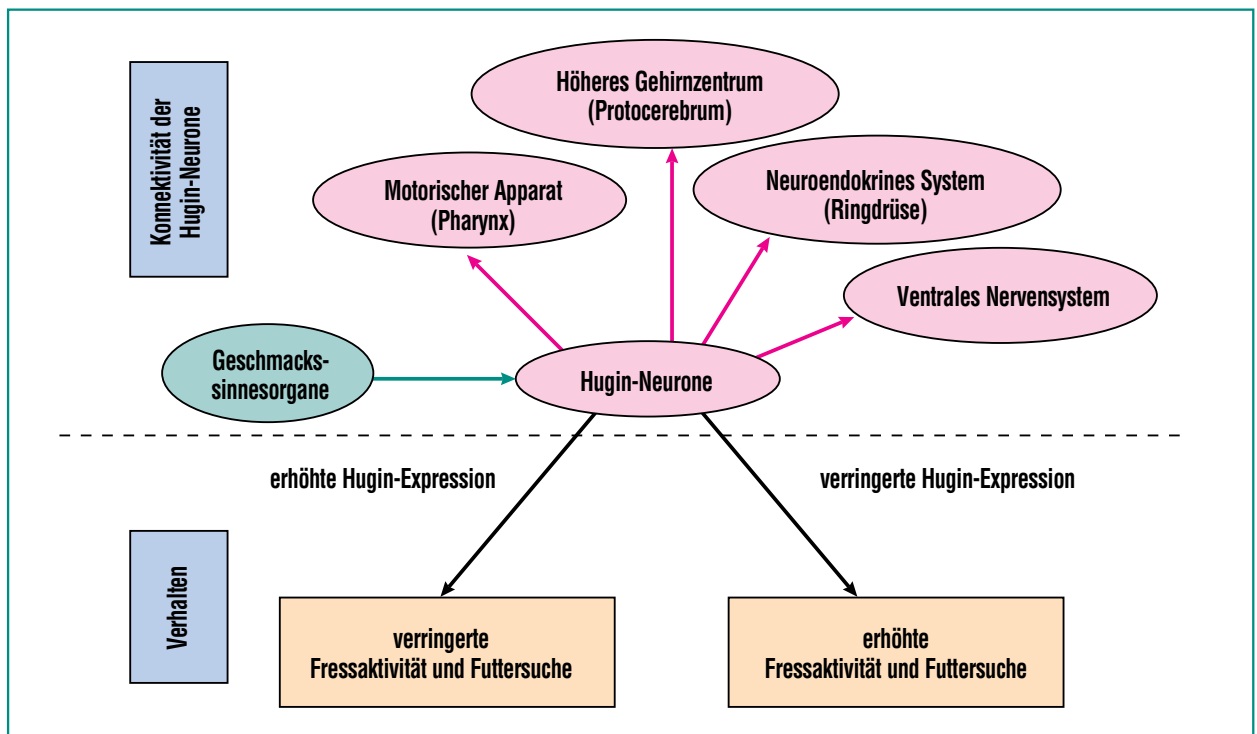


Abb. 2: Modell der Hugin-Neurone als Modulator für Fressverhalten. Die Hugin-Neurone, welche die Geschmackssinnesorgane über das SOG mit der Fressmuskulatur, der Ringdrüse und dem Protocerebrum verbinden, modulieren chemosensorisch abhängiges Verhalten. Erhöhte Hugin-Aktivität verursacht eine verringerte Fressaktivität und Futtersuche, während verringerte Hugin-Aktivität zu einer erhöhten Fressaktivität und zu erhöhter Futtersuche führt.

## Homologie zum Menschen

Hugin kodiert also für ein Prä-Pro-peptid welches eine Rolle bei nahrungsabhängigem Verhalten spielt. Doch wie sieht es bei uns Menschen aus? Gibt es in Säugetieren ein Neuropeptid mit ähnlichen Eigenschaften? Erst kürzlich konnten wir ein homologes Neuropeptid beschreiben (Melcher et al., 2006). Dabei handelt es sich um das in Menschen und Säugetieren vorkommende Neuromedin U (NmU). Die Annahme, dass dies das homologe Molekül ist, basiert zum einen auf einer Sequenzhomologie von NmU8 und PK-2, vor allem in dem für die Bindung an den Rezeptor wichtigen Teil, sowie der gleichen Anzahl an Aminosäuren (Abb. 3). Außerdem weisen die Rezeptoren für beide Peptide eine hohe Sequenzhomologie auf. Ein

weiterer Punkt ist die Organisation der Vorläuferpeptide von PK-2 und NmU8. Beide haben mögliche Schnittstellen, an denen bestimmte Enzyme binden und das Vorläuferpeptid durch verschiedene Modifikationen aktivieren können. Außerdem weisen NmU8 und PK-2 funktionelle Homologien auf. Aus der Literatur ist bekannt, dass Ratten, denen NmU8 verabreicht wurde, zu reduzierter Nahrungsaufnahme neigen, während Mäuse, denen das NmU-Gen fehlt, eine deutliche Fresssucht aufweisen.

## Ausblick

*Drosophila* zeigt eine bemerkenswerte Ähnlichkeit zu Menschen, wenn es um das Fressverhalten geht. Scheinbar gibt es Reizschwellen für Aufnahme von neuem oder schlecht schmeckendem

Futter. Werden die Tiere gehungert, wird diese Reizschwelle gesenkt. Sobald man den gehungerten Tieren jedoch eine schlecht schmeckende Nahrungsquelle anbietet wird diese Reizschwelle wieder etwas angehoben. Die Länge des Fastens und die Nahrungsqualität sind offensichtlich die Faktoren für diese Reizschwelle. Solange ausreichend Nahrung vorhanden ist, kann man sehr wählerisch sein. Befindet man sich jedoch in einem Hungerzustand, wird gegessen was man bekommt, wenn auch mit weniger Genuss.

Was bisher noch nicht diskutiert wurde ist die Tatsache, dass adulte Fliegen klare geschlechtsspezifische Nahrungspräferenzen zeigen. Weibchen bevorzugen wegen der ständigen Eiproduktion proteinreiche Nahrung, während Männchen Zucker präferieren. Zu-

Säugetiere	Mensch NmU-25	FRVDEEFQSPFASQSRG	YFLFRPRN	25
	Mensch NmU-8		YFLFRPRN	8
	Maus NmU-23	FKA EYQSPSVGQSKG	YFLFRPRN	23
	Mensch NmS	ILQRGSGTAAVDFTKKDHTATWGRPF	FLLFRPRN	33
	Maus NmS	LPRLRLRDSRMATVDFPKKDPTTSLGRPF	FLLFRPRN	36
<i>Drosophila melanogaster</i>	Drm-PK-2 (von hugin)		SVPFKPRL	8
	Drm-Capa-3 (von capa)	TGPSASSGLWFG	GPRL	15
andere Insekten	<i>P. americana</i> (Pk-2)		LVPFRPRL	8
	<i>H. zea</i> PBAN	LSDDMPATPADQEMYRQDPEQIDSRTKYF	SPRL	33
	<i>H. zea</i> PGN-8		TMNFS PRL	8
	<i>Bombyx</i> DH	TDMKDES DRGAHSER	GALWFGPRL	26

Abb. 3: Homologie von PK-2 zu NmU8. Darstellung der Reihenfolge der Aminosäuren einiger homologer Neuropeptide aus Säugetieren und Insekten. Ähnlicher Aufbau lässt den Schluss auf eine ähnliche Funktion zu. Vor allem der Teil, der bei der Bindung an den Rezeptor eine wichtige Rolle spielt, ist konserviert. Er weist die gemeinsame Sequenz FxPRx auf, wobei F, P und R für die Aminosäuren Phenylalanin, Prolin und Arginin stehen. X steht für eine beliebige Aminosäure. Da dieses Motiv in allen dargestellten Neuropeptiden vorkommt, geht man von einer ähnlichen Funktion aus. Die konservierten Aminosäuren sind rot unterlegt.

dem müssen sie neben Hungergefühl und Nahrungsangebot auch die Entscheidung zwischen Nahrungsaufnahme und Reproduktion treffen. Ebenfalls erwähnenswert ist die Tatsache, dass sich entwickelnde *Drosophila*-Larven ein weitaus robusteres Fressverhalten zeigen, als erwachsene Individuen. Dies lässt darauf schließen, dass das Nahrungsbedürfnis einen so hohen Stellenwert hat, dass andere Bedürfnisse in den Hintergrund rücken und die Nahrungsaufnahme konstant aufrechterhalten wird.

Bei uns Menschen gibt es so etwas wie Essen aus Genuss, auch bekannt als „hedonic-feeding“. Dies zeigt sich vor allem darin, dass wir manchmal fortfahren wohlschmeckende Speisen zu essen, obwohl wir bereits satt sind (also alle Nahrungsanforderungen bereits erfüllt wurden). Wahrscheinlich haben unsere Vorfahren, nachdem sie ein Tier erlegt haben, so viel wie möglich in einer relativ kurzen Zeit gegessen. Nicht nur weil es schwierig war das Fleisch haltbar zu machen, sondern auch wegen des

fraglichen Erfolges der nächsten Jagd. Abschließend lässt sich sagen, dass uns die Erforschung, wie Fliegen nahrungsabhängige Entscheidungen treffen, durchaus helfen kann, etwas über dieses sehr menschliche Verhalten zu lernen.

## Literatur

- [1] R. Bader, J. Colomb, B. Pankratz, A. Schröck, R.F. Stocker, M.J. Pankratz, *Genetic dissection of a neural circuit underlying feeding behavior in Drosophila: distinct classes of hugin expressing neurons*, *Journal of Comparative Neurology*, 502 (2007) S. 848–56
- [2] M. Bauer, J. Katzenberger, I. Zinke, C. Melcher, C. Schütz, A. Gähler, M. Ritter, M. Pankratz, *Mutanten, Moleküle und Mikroarrays, Dem Appetit auf der Spur*, *Nachrichten - Forschungszentrum Karlsruhe*, 34 (2002) S.49–54
- [3] C. Melcher, R. Bader, S. Walther, O. Simakov, M.J. Pankratz, *Neuromedin U and its putative Drosophila homolog hugin*, *PLoS Biology*, 4 (2006) S. 316
- [4] C. Melcher, M.J. Pankratz, *Candidate gustatory interneurons modulating feeding behavior in the Drosophila brain*, *PLoS Biology*, 3 (2005) S. 1618–29
- [5] X. Meng, G. Wahlstrom, T. Immonen, M. Kolmer, M. Tirronen, R. Predel, N. Kalkkinen, T.I. Heino, H. Sariola, C. Roos, *The Drosophila hugin gene codes for myostimulatory and ecdysis-modifying neuropeptides*, *Mechanisms of Development*, 117 (2002) 117 S. 5–13