



# Blick in die Wissenschaft 38

Forschungsmagazin der Universität Regensburg

## STRESS · ANGST DEPRESSION

Graduiertenkolleg erforscht Neurobiologie emotionaler Dysfunktionen:

**Vom Molekül zum Verhalten**

**Mitochondrien – Kleine Kraftwerke**

**Astrozyten – Leuchtende Sterne im Gehirn**

Wir blicken in **Heideggers Schwarze Hefte**, erklären, was es mit **Strategic Litigation** an deutschen Gerichten auf sich hat und fragen nach der **Bundslade** und den Jägern dieses „verlorenen Schatzes“

Außerdem in dieser Ausgabe:

**Digitales Papier**

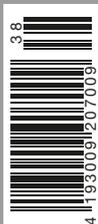
**Feinmotorik und kognitive Entwicklung von Kindern**

**Wie wir chemische Reaktionen verstehen und beschreiben**

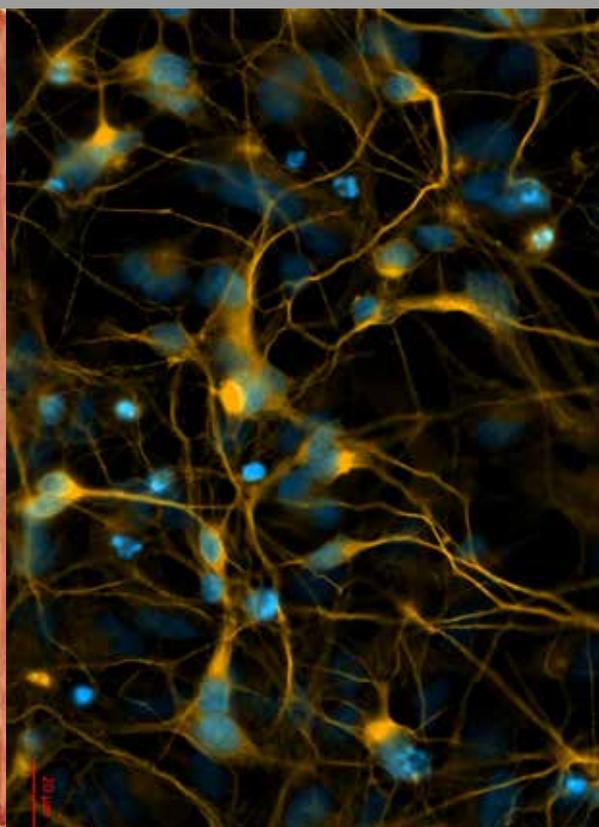
**Spotlight zu**

Wildpflanzen – Die **Echte Arnika**

Heft 38 | 27. Jahrgang 2018 | € 7,00 | ISSN 0942-928-X



Edvard Munch: The Scream © Borre Høstland, Nasjonalmuseet, Norway



Neurone © UR / Arbeitsgruppe Wetzel

**Blick in die Wissenschaft  
Forschungsmagazin  
der Universität Regensburg**

ISSN 0942-928-X

Heft 38

27. Jahrgang

**Herausgeber**

Prof. Dr. Udo Hebel

Präsident der Universität Regensburg

**Redaktionsleitung**

Prof. Dr. rer. nat. Ralf Wagner

**Redaktionsbeirat**

Prof. Dr. jur. Christoph Althammer

Prof. Dr. rer. nat. Ferdinand Evers

Prof. Dr. rer. nat. Bernd Ammann

Prof. Dr. rer. nat. Mark W. Greenlee

Prof. Dr. theol. Andreas Merkt

Prof. Dr. phil. Omar W. Nasim

Prof. Dr. rer. nat. Klaus Richter

Prof. Dr. rer. pol. Daniel Rösch

Prof. Dr. med. Ernst Tamm

Prof. Dr. paed. Oliver Tepner

Prof. Dr. phil. Isabella von Treskow

**Editorial Office**

Dr. phil. Tanja Wagensohn

Universität Regensburg

93040 Regensburg

Telefon (09 41) 9 43-23 00

Telefax (09 41) 9 43-33 10

**Verlag**

Universitätsverlag Regensburg GmbH

Leibnizstraße 13, 93055 Regensburg

Telefon (09 41) 7 87 85-0

Telefax (09 41) 7 87 85-16

info@univerlag-regensburg.de

www.univerlag-regensburg.de

Geschäftsführer: Dr. Albrecht Weiland

**Abonnementservice**

Oliver Hundsrucker

o.hundsrucker@univerlag-regensburg.de

**Anzeigenleitung**

Larissa Nevecny

MME-Marquardt

info@mme-marquardt.de

**Herstellung**

Universitätsverlag Regensburg GmbH

info@univerlag-regensburg.de

**Einzelpreis € 7,00**

**Jahresabonnement**

bei zwei Ausgaben pro Jahr

**€ 10,00 / ermäßigt € 9,00**

für Schüler, Studierende und Akademiker/innen im Vorbereitungsdienst (inkl. 7 % MwSt) zzgl. Versandkostenpauschale € 1,64 je Ausgabe. Bestellung beim Verlag.

Für Mitglieder des **Vereins der Ehemaligen Studierenden der Universität Regensburg e.V.** und des **Vereins der Freunde der Universität Regensburg e.V.** ist der Bezug des Forschungsmagazins im Mitgliedsbeitrag enthalten.

Mit dem World Mental Health Day rückt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) gemeinsam mit der World Federation for Mental Health (WFMH) jedes Jahr ein ausgewähltes Thema aus dem Umfeld psychischer Erkrankungen in den gesundheitspolitischen und gesellschaftlichen Fokus. Am 10. Oktober dieses Jahres endete eine anlässlich des World Mental Health Days' 2017 ausgerufene Kampagne der WHO, die vor allem einen adäquaten Umgang von Betroffenen, Arbeitgebern und Öffentlichkeit mit dem Thema Depressionen und Angststörungen zum Ziel hatte. Mehr als 300 Millionen Menschen weltweit leiden an Depression, 260 Millionen Menschen an Angststörungen – gemeinsam die häufigste Ursache für gesundheitliche Beeinträchtigung und Erwerbsunfähigkeit. Die Tendenz ist steigend. Neben dem Leid für die Betroffenen schätzt die WHO einer aktuellen Studie zufolge die durch Depression und Angststörungen bedingten globalen Produktivitätsverluste auf eine Billion US-Dollar.

Weltweit wird mit erheblichem, auch finanziellem Aufwand, daran geforscht, die Funktionsweisen und molekularen Abläufe unseres Gehirns besser zu verstehen, nicht zuletzt um daraus Therapieansätze zur Behandlung von psychischen Störungen abzuleiten.

Auch an der Universität Regensburg forschen interdisziplinäre Teams mit Mitgliedern aus der Psychologie, Humanmedizin und Neurobiologie zu den Grundlagen psychischer Dysfunktionen. Flankiert von dem durch das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) als Teil des Forschungsnetzes „Psychische Erkrankungen“ geförderten Verbundes „Depression“ (koordiniert von Rainer Rupprecht) und auf der Grundlage eines ersten Elite-Masterstudienganges *Clinical Neurosciences* nahm 2017 das von Inga D. Neumann vertretene Graduiertenkolleg *Neurobiology of Emotion Dysfunctions* an der Universität Regensburg seine Arbeit auf. Dabei werden Nachwuchswissenschaftler/innen im Rahmen ihrer Promotion geschult, mit modernsten molekular- und zellbiologischen Verfahren die biochemischen Grundlagen für die klinischen Manifestationen von Depression und Angsterkrankungen zu erarbeiten. Diese Ausgabe stellt drei faszinierende Projekte des Kollegs vor: Die Beiträge „Vom Molekül zum Verhalten“, „Mitochondrien - kleine Kraftwerke für gesunden Geist und Körper“ und „Astrozyten: Leuchtende Sterne im Gehirn“



© UR/Editorial Office

ergründen die jeweils unterschiedlichen psychopathologischen Phänomene von Depression und Angsterkrankungen.

Das Gehirn aus anderer Perspektive untersuchen Heidrun Stöger und Sebastian Suggate: In ihrem Beitrag „Nimble hands, nimble minds“ beschreiben sie eindrucksvoll die Bedeutung der Feinmotorik für die kognitive Entwicklung von Kindern, beispielsweise die Ausprägung von Intelligenz, mathematischen Kompetenzen und lexikalischen Entwicklungen. Schließlich blicken wir in dieser Ausgabe gemäß unserer Intention auch in andere Fakultäten und Forschungsgebiete unserer Universität: So finden Sie unter anderem eine kritische Auseinandersetzung von Judith Werner mit Heideggers *Schwarzen Heften* sowie einen Beitrag der Rechtswissenschaftler Christian Helmrich und Alexander Graser zur US-amerikanischen Praxis der „strategic public interest litigation“, bei der das Gericht zur „internationalen Protestbühne“ wird. Weitere spannende Beiträge kommen aus Katholischer Theologie, Biologie, Chemie und Medienwissenschaft.

In diesem Sinne wünsche ich Ihnen eine anregende und ertragreiche Lektüre.

Prof. Dr. Ralf Wagner  
(Redaktionsleitung)

# Vom Molekül zum Verhalten

## Die Rolle kodierender und nicht-kodierender Ribonukleinsäuren bei sozialer Angst

Melanie Royer, Anna Bludau, Gunter Meister, Inga D. Neumann

Jeder kennt diese eigenartigen Momente. Momente, die in einem Unwohlsein auslösen: der nächtliche Nachhauseweg entlang dunkler, verlassener Gassen, die große schwarze Spinne über dem Bett oder das Halten einer Rede vor größerem Publikum. All diese Situationen können Unbehagen, Furcht oder sogar Angst hervorrufen. Die verständliche Konsequenz daraus lautet: Solche Situationen umgehen und möglichst meiden! Tritt dieses Vermeidungsverhalten jedoch sehr häufig auf oder wird die Situation nur unter starker Furcht ertragen, kann dies ein Indiz für eine psychische Störung darstellen. Aktuelle medikamentöse Therapieansätze für Angsterkrankungen, insbesondere für soziale Angst, sind wenig spezifisch und haben unerwünschte Nebenwirkungen, sodass wir die zugrundeliegenden Mechanismen hinter diesen pathologischen Verhaltensweisen besser verstehen müssen. Erste Versuche deuten darauf hin, dass bei sozialen Ängsten vor allem das Oxytocin-System und spezielle RNA-Moleküle – welche vor einigen Jahren noch als funktionsloser „Müll“ der Zelle betrachtet wurden – involviert sind.

Angsterkrankungen machen circa 30 Prozent der psychiatrischen Erkrankungen aus. Dazu zählen zum Beispiel generalisierte Angststörungen, Panikstörungen, spezifische Phobien und soziale Phobien. Patienten mit sozialer Angst fürchten sich davor, im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit zu stehen und negativ bewertet zu werden, etwa beim Reden vor Publikum oder während direkter sozialer Kontakte, und werden versuchen, solche Situationen, wenn möglich, konsequent zu meiden. Wirklich

spezifische Behandlungsstrategien gibt es für diese Menschen diesbezüglich noch nicht. Gegenwärtig werden solche Patienten vor allem mit einer Kombination aus kognitiver Verhaltenstherapie, angstlösenden und antidepressiven Medikamenten behandelt, welche oft unerwünschte Nebenwirkungen zeigen oder deren Wirkung erst spät einsetzt oder rasch nachlässt. Diese Tatsache macht die Erforschung neuer Behandlungsstrategien notwendig. Leider scheitert die Entwicklung spezifischerer Medikamente oft am Fehlen passender Tiermodelle, um die Symptome der Erkrankungen entsprechend nachbilden zu können. Vor diesem Hintergrund haben wir ein Tiermodell für soziale Angst etabliert (Zoicas et al., 2014).

Labormäuse zeigen normalerweise ein ausgeprägt soziales Verhalten gegenüber ihren Artgenossen. In unserem Modell für

soziale Angst erhält das Versuchstier während der sozialen Angstkonditionierung eine milde Bestrafung, wenn es einen Artgenossen beschnüffelt. Als Folge dessen wird das Versuchstier fortan ein soziales Vermeidungsverhalten, interpretiert als soziale Angst, an den Tag legen. Während der „Angstlöschung“ (Extinktion), welche beim Menschen einer Konfrontationstherapie entspricht, lernen die Labormäuse nun, dass die Bestrafung bei sozialem Kontakt ausbleibt – ihre bestehende soziale Angst wird somit gelöscht [1]. Mithilfe dieses Modells können wir daher genau untersuchen, welche neuronalen und molekular-genetischen Prozesse einer sozialen Angst zugrunde liegen. Insbesondere interessiert uns in diesem Zusammenhang auch der neuronale Botenstoff Oxytocin, welcher in der Öffentlichkeit oftmals als „Kuschelhormon“ bezeichnet wird – und das nicht ganz



Foto: UR / Lehrstuhl Inga Neumann

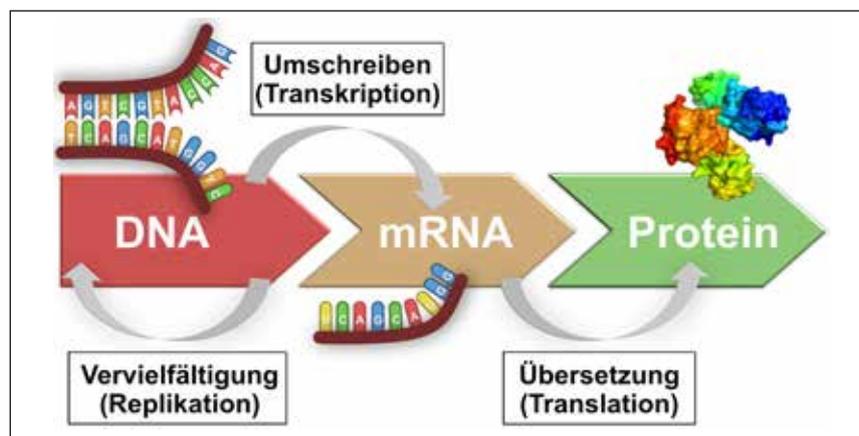
1 Auch Labormäuse zeigen ein starkes Sozialverhalten. Hier erkundet ein geschlechtsreifes CD1-Männchen während des Extinktionstrainings einen Artgenossen, der in einem kleinen Käfig selbst nicht aktiv interagieren kann.

zu Unrecht! Denn Oxytocin fördert soziales Verhalten, wie zum Beispiel Mutter-Kind-Interaktionen, die Paarbindung und auch Sexualverhalten. Interessanterweise fördert es aber auch soziale Beziehungen über die Artgrenzen hinaus. So fand man zum Beispiel heraus, dass das körpereigene Oxytocin-System bei intensivem sozialen Kontakt zwischen Mensch und Hund aktiviert wird.

Im Maus-Modell der sozialen Angstkonditionierung konnten wir so zeigen, dass Oxytocin in einer Region des limbischen Systems des Gehirns (dem sogenannten Septum pellucidum), welches maßgeblich Emotionalität und Sozialverhalten reguliert, soziale Angst vollständig auslöschen kann. Wie ist das möglich?

Oxytocin ist ein kleines Eiweißmolekül, welches aus neun Aminosäuren besteht (Nonapeptid) und in Nervenzellen des Hypothalamus des Gehirns produziert wird. Diese Nervenzellen haben lange Fortsätze (Axone), die bis zur Hirnanhangsdrüse (Neurohypophyse) ziehen und ihr Produkt bei Bedarf in die Blutbahn freisetzen. Dies geschieht zum Beispiel während der Geburt, um eine Verstärkung der Wehen zu erzielen, oder auch während der Laktation, um die Milchfreisetzung aus den Milchdrüsen zu stimulieren. Oxytocin-Neuronen des Hypothalamus projizieren jedoch auch zu zahlreichen Regionen des Gehirns, zum Beispiel zur Hirnrinde (Cortex), zum Hirnstamm sowie zu Regionen des limbischen Systems. Die Fasern solcher Oxytocin-Neuronen lassen sich auch im Septum finden. Zudem konnten wir zeigen, dass während sozialer Interaktionen Oxytocin im Septum freigesetzt wird (Zoicas et al., 2014). In diesen Regionen befinden sich rezeptive Strukturen (Rezeptoren) auf der Oberfläche von Neuronen oder Gliazellen (siehe dazu den Beitrag „Astrozyten“ in dieser Ausgabe), die den Neuromodulator Oxytocin erkennen und ihrerseits durch veränderte zelluläre Aktivität darauf reagieren. Eine komplexe neuronale Vernetzung verschiedener Nervenzelltypen und Gehirnregionen ermöglicht dann eine fein abgestimmte und adäquate Verhaltensantwort, zum Beispiel eine Stress- oder Furchtantwort, Flucht, Erstarren oder Aggression.

Fehlregulation der neuronalen Vernetzung und der Wirkung von Oxytocin scheint ein wichtiger Faktor bei der Entstehung von sozialer Angst zu sein. So konnten wir zeigen, dass Angstkonditionierung zu einer starken Aktivierung der Nervenzellen des Septums führt, und dass in diesen Tieren die lokale Oxytocin-Freiset-



2 Zentrales Dogma der Molekularbiologie: Die genetische Information (DNA) wird während der Zellteilung vervielfältigt (Replikation). Zur Herstellung von Proteinen wird die DNA zuerst in eine mRNA-Sequenz umgeschrieben (Transkription), welche anschließend in ein Protein, bestehend aus Aminosäuren, übersetzt wird (Translation). *Quelle/Grafik:* Melanie Royer, Anna Bludau, Gunter Meister, Inga Neumann

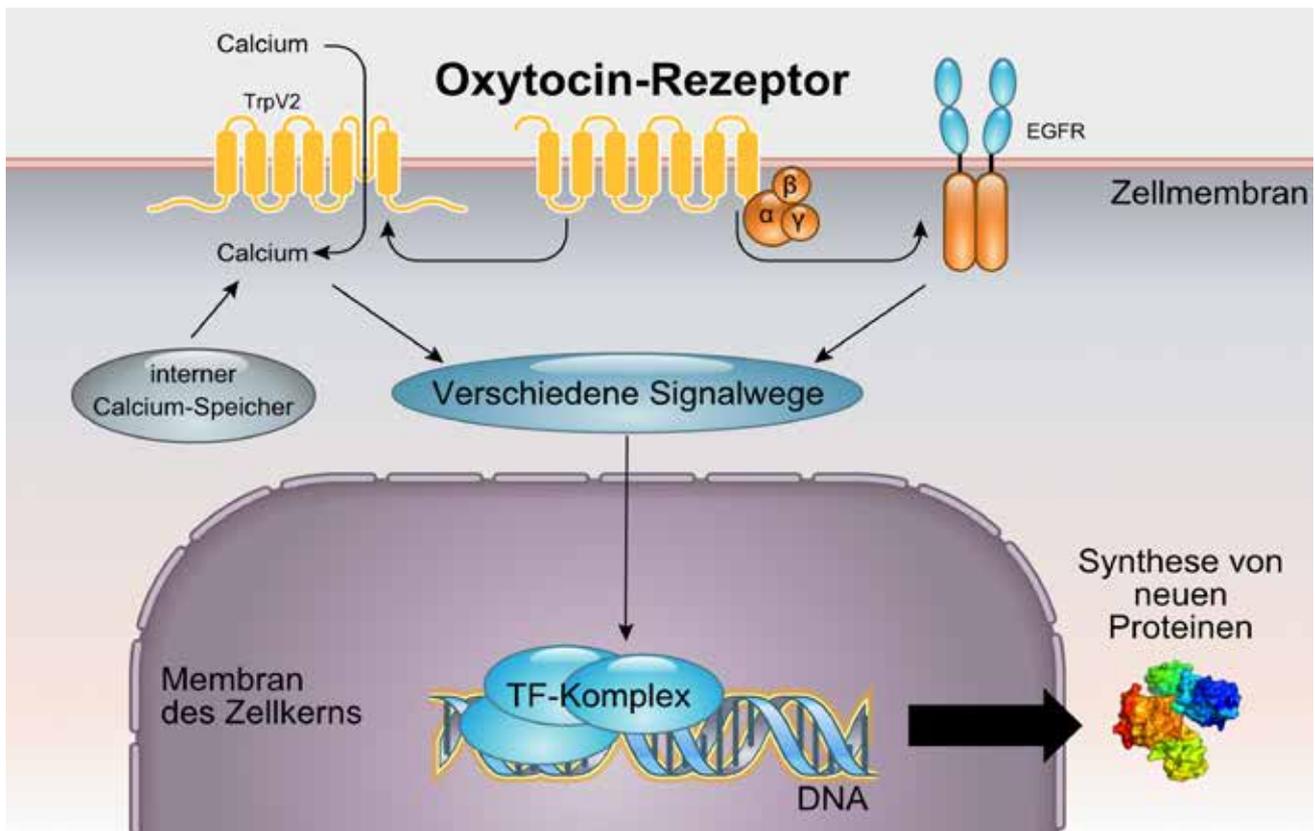
zung vermindert ist (Menon et al., 2018). Verabreicht man nun geringste Mengen synthetischen Oxytocins in das Septum der Versuchsm Maus, so kann damit eine bestehende soziale Angst komplett ausgelöscht werden – auch ohne Extinktionstraining! In diesem Zusammenhang ist besonders interessant zu beobachten, dass säugende Tiere (mit deutlich aktiviertem Oxytocin-System des Gehirns) kaum Anzeichen von konditioniertem Angstverhalten zeigen. Wir konnten auch hier belegen, dass Oxytocin der entscheidende Faktor ist.

Was genau Oxytocin jedoch in den Nervenzellen bewirkt, gilt weitestgehend als unbekannt. Gesichert ist, dass es die Aktivität (Expression) zahlreicher Gene regulieren kann. Hierzu können Gene aus- und angeschaltet werden, indem die Transkription (ein Vorgang, bei dem die genetische Information der DNA in messenger RNA, kurz mRNA, eine für Protein kodierende RNA, umgeschrieben wird) initiiert oder verhindert wird [2]. Man spricht hierbei von transkriptioneller Regulation. Des Weiteren kann Oxytocin nach erfolgter Transkription auch auf die Stabilität und Übersetzung der mRNA wirken. Man spricht dann von post-transkriptioneller Regulation. Beispielsweise kann das Übersetzen des genetischen Codes der mRNA in die Aminosäureabfolge des Eiweißes (Protein) – ein Prozess, der als Translation bezeichnet wird – biochemisch beeinflusst werden. Bei eben dieser post-transkriptionellen Regulation spielen sogenannte nicht-kodierende RNA-Moleküle eine entscheidende Rolle. Da auf diesem Gebiet zahlreiche innovative Therapiemöglichkeiten denkbar sind, werden nicht-kodierende RNAs und ähnliche Me-

chanismen, welche die Transkriptions- und Translationsrate beeinflussen, gegenwärtig intensiv erforscht. Unter anderem beschäftigen sich zwei Doktorandinnen des Regensburger Graduiertenkollegs Neurobiologie emotionaler Dysfunktionen mit der Rolle von RNAs – insbesondere den nicht-kodierenden RNAs – im Zusammenhang mit sozialer Angst und deren Regulation durch das Oxytocin-System im Septum.

## Wie kommt das Oxytocin-Signal in die Zelle?

Die Wirkung von Oxytocin wird entsprechend durch den Oxytocin-Rezeptor vermittelt. Dieser ist in vielen Regionen des limbischen Systems, wie beispielsweise dem Septum oder der Amygdala (unserem Angstzentrum) zu finden. Der Oxytocin-Rezeptor gehört zu den sogenannten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, welche durch sieben Zellmembran-durchspannende Teilbereiche mit der Zelloberfläche verbunden sind und innerhalb der Zelle ein sogenanntes G-Protein gebunden haben. Diese G-Proteine bilden einen dreiteiligen Komplex, der aus einer alpha-, beta- und gamma-Einheit besteht. Je nach Gehirnregion und Nervenzelltyp ist dabei eine bestimmte Art der alpha-Einheit präsent, welche entweder aktivierende oder hemmende Wirkungen für die Zelle zur Folge hat. Bindet nun Oxytocin an seinen Rezeptor, so wird die alpha-Einheit vom beta/gamma-Komplex abgespalten. Selbiger vermittelt anschließend die Aktivierung der sogenannten Second Messenger. Gemeint



Quelle/Grafik: Benjamin Jurek, Inga Neumann

**3** Schema der Signalweiterleitung des Oxytocin-Signals. Oxytocin von außerhalb der Zelle bindet an den Oxytocin-Rezeptor in der Zellmembran. Dies führt zu erhöhtem intrazellulärem Calcium durch erhöhten Calcium-Einstrom (über sogenannte TrpV2-Kanäle) und Freisetzung aus intrazellulären Speichern sowie Aktivierung des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR). Beide Möglichkeiten führen zu einer Aktivierung verschiedener Signalwege innerhalb der Zelle, die letztendlich zur Bildung eines Transkriptionsfaktor (TF)-Komplexes im Zellkern führen. Dieser Komplex reguliert hier Genaktivität (Transkription) und somit die Synthese von neuen Proteinen.

sind Moleküle und Enzyme, welche als sekundäre Botenstoffe das Signal von Oxytocin in das Zellinnere weiterleiten. Oftmals hat dies eine Erhöhung der Calcium-Konzentration in der Zelle, zum Beispiel durch Calcium-Einstrom oder durch Freisetzung von Calcium aus Speicherorten der Zelle, zur Folge. Eine erhöhte Calcium-Konzentration aktiviert weitere Signalwege der Zelle. Parallel kann die Aktivierung des Oxytocin-Rezeptors auch die Aktivierung eines weiteren Rezeptors (EGFR), der eigentlich das Signal des epidermalen Wachstumsfaktors vermittelt, zur Folge haben. Die hier genannten Beispiele stellen nur wenige Signalwege dar, wie die Information des Botenstoffs Oxytocin zu seinen gewünschten Zielgenen innerhalb der Zelle gelangt [3]. Durch diese Art der Signalübertragung ist eine fein abgestimmte Antwort jeder einzelnen Zelle auf verschiedene Reize möglich, woraus letztendlich die entsprechenden physiologischen Anpassungen und damit verbundene Verhaltensänderungen resultieren.

### Wie wird das Oxytocin-System kontrolliert?

Für ein funktionierendes Oxytocin-System muss einerseits die Produktion von Oxytocin und andererseits dessen Freisetzung ausbalanciert und fein reguliert sein. Doch auch die Menge des Oxytocin-Rezeptors in bestimmten Zelltypen und Gehirnregionen ist von großer Bedeutung. Dies alles wird durch genetische Elemente, wie beispielsweise Transkriptionsfaktoren, oder auch epigenetische Mechanismen beeinflusst, die im Folgenden beschrieben werden.

Transkriptionsfaktoren sind Proteine, die an bestimmte regulatorische Abschnitte eines Gens, das heißt in der sogenannten Promotorregion (ein Bereich vor der kodierenden Sequenz), binden können. Werden diese Faktoren aktiviert und binden an die regulatorischen Genabschnitte, so wird die Transkription dieses Gens in eine mRNA und die Translation in ein Protein veranlasst. Dieser generelle Mechanismus trifft natürlich auch für das Oxytocin- und Oxytocin-Rezeptor-Gen zu. Auch hier fungieren Transkriptionsfakto-

ren als Kontrolleure der Genaktivität und regulieren die Transkription dieser Gene. Die Oxytocin-Rezeptor-Proteine werden anschließend in die Zellmembran integriert, binden Oxytocin und aktivieren so die oben erwähnten Signalwege. Auf diesem Wege kontrollieren Transkriptionsfaktoren die Reaktion der Nervenzelle auf Oxytocin.

**Epigenetik** bezeichnet generell Mechanismen und Modifikationen, welche die Transkription und Translation beeinflussen, ohne jedoch die Nukleotidabfolge der DNA selbst zu verändern. Epigenetische Modifikationen werden oftmals von Umweltfaktoren hervorgerufen und können durch eine langfristige Manifestation die Genexpression über Jahre hinweg regulieren. So können zum Beispiel traumatische Ereignisse im Kindesalter sowie eine enge oder auch fehlende Mutter-Kind-Bindung noch das Verhalten im Erwachsenenalter beeinflussen, indem die Expression bestimmter Gene durch epigenetische Mechanismen verändert wurde. Ebenso können selbige Veränderungen über eine oder gar mehrere Generationen hinweg weitergegeben werden und nachweislich die Genexpres-

sion und das Verhalten der Nachkommen beeinflussen.

Epigenetische Mechanismen im Zellkern beeinflussen die Zugänglichkeit von Transkriptionsfaktoren zur Promotorregion der Ziel-Gene und somit auch die Syntheserate der Genprodukte, was auch bei Oxytocin und dem Oxytocin-Rezeptor der Fall ist.

Bei der Regulation der Translation, der Übersetzung der mRNA in ein Protein, im Zytoplasma spielen vor allem nicht-kodierende RNAs als epigenetische Komponenten eine Rolle. Nicht-kodierende RNAs sind RNA-Moleküle, die nicht für ein Protein kodieren und somit nicht übersetzt werden. Sie werden anhand ihrer Länge unterteilt. So genannte lange nicht-kodierende RNAs (mehrere Hundert Nukleotide lang) können komplexe Strukturen und Faltungen annehmen, welche wiederum Bindeflächen für Proteine oder eine Plattform zur Bildung funktioneller Komplexe zur Verfügung stellen. Somit können sie bestimmte Komponenten vereinen und über Sequenzkomplementarität (Adenin (A) mit Thymin (T) und Guanin (G) mit Cytosin (C)) an die mRNA transportieren, oder diese Komponenten abfangen. Der Einfluss dieser langen nicht-kodierenden RNAs auf die soziale Angstkonditionierung und Angstlöschung wird in einem Projekt des oben genannten Graduiertenkollegs von der Doktorandin Melanie Royer genau untersucht.

Ein weitaus besser untersuchter Typ nicht-kodierender RNAs sind mikro-RNAs (miRNAs), welche durch eine „kurze Länge“ von 20–25 Nukleotiden charakterisiert sind. Im Menschen wurden bislang mehr als 1 000 verschiedene miRNAs gefunden; ihre Genregulation ist für nahezu alle zellulären Prozesse von Bedeutung. Die miRNAs werden aus Vorläufer-RNAs durch zwei aufeinanderfolgende Schritte hergestellt. Als Produkte dieser katalytischen Prozesse entstehen sogenannte reife miRNAs. Die miRNAs werden in Proteinkomplexe eingebaut, wo sie direkt mit einem sogenannten Argonaute-Protein interagieren (Meister, 2013), und führen diese Proteine nun zu ihren Ziel-mRNAs, die sie durch Sequenzkomplementarität erkennen und binden können. Dies führt letztendlich dazu, dass weitere intrazelluläre Faktoren hinzugezogen werden und die mRNA nicht mehr in Protein übersetzt werden kann. Die miRNAs hemmen also die Expression bestimmter Ziel-Gene durch Hemmung des Translationsprozesses [4]. Ferner wirkt diese Interaktion auch destab-

ilisierend auf die mRNA, welche schließlich abgebaut und aus der Zelle entfernt wird. Gene können dadurch schnell und effizient als Reaktion auf einen Stimulus (zum Beispiel auf Oxytocin) abgeschaltet werden. Die Genregulation durch miRNAs im Kontext der sozialen Angstkonditionierung und der Einfluss von Oxytocin auf eben diese kleinen RNA-Moleküle wird in einem Projekt des Graduiertenkollegs von der Doktorandin Anna Bludau genauer untersucht und in einen verhaltensrelevanten Zusammenhang gebracht.

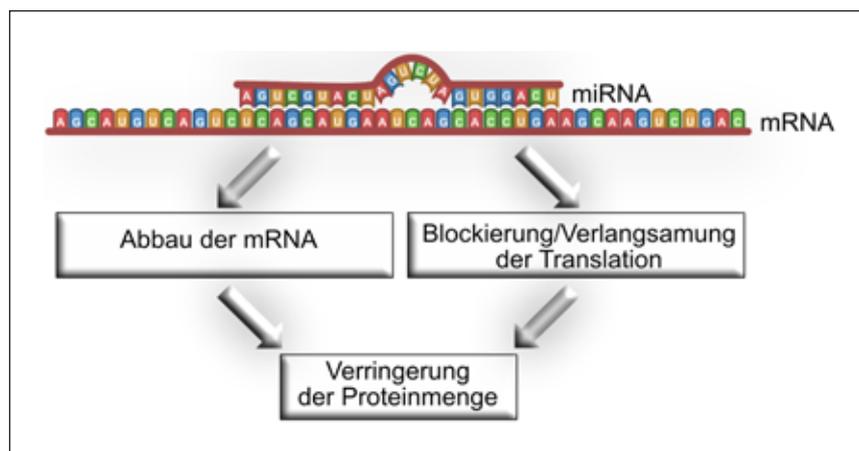
## Wie hängen also RNAs, das Oxytocin-System und soziale Angst zusammen?

Generell sind miRNAs und lange nicht-kodierende RNAs vielversprechende Kandidaten bezüglich der Entstehung und Manifestation sozialer Angst, da bereits bei anderen psychischen Störungen (wie generalisierte Angststörung, Autismus-Spektrum-Störungen oder Schizophrenie) ein essentieller Einfluss von nicht-kodierenden RNAs gezeigt werden konnte. Hinsichtlich des Oxytocin-Systems ist bekannt, dass die Familie der miRNA-200 die Expression des Oxytocin-Rezeptors reguliert. Die miRNAs aus dieser Familie interagieren mit sogenannten Transkriptions-Repressoren, welche die Expression des Oxytocin-Rezeptors vermindern. In Post-mortem-Gewebe des Kortex von autistischen Patienten wurden beispielsweise erhöhte Mengen von miRNAs, wel-

che an die mRNA des Oxytocin-Rezeptors binden und diese somit regulieren, gefunden. Ebenso gibt es erste Hinweise, dass auch die Synthese des Neuropeptids Oxytocin selbst von miRNAs beeinflusst wird: Im Hypothalamus von Mäusen wurde die miRNA-24 als negativer Regulator der Oxytocin-Expression auf Transkript- und Proteinebene nachgewiesen.

In einem Projekt des Graduiertenkollegs, das von Anna Bludau bearbeitet wird, konnten wir bezüglich sozialer Angst zeigen, dass die Extinktion der sozialen Angst mit einer Veränderung der Menge spezieller miRNAs im Septum einhergeht, einer Hirnregion des limbischen Systems, die in die Regulation von Emotionen involviert ist. Hierbei ist uns besonders eine miRNA aufgefallen, die wir nun bezüglich ihrer Funktionalität genauer untersuchen. Wird diese miRNA im Septum gehemmt, verschlechtert sich die Extinktion der sozialen Angst. Zudem wird sogar der Angst auslöschende Effekt von Oxytocin verhindert. Dies suggeriert, dass Oxytocin im Septum die vorhandene Menge dieser miRNA reguliert, die ihrerseits den dämpfenden Effekt von Oxytocin auf soziale Angst vermittelt.

In einem anderen Graduiertenkolleg-Projekt, das von Melanie Royer bearbeitet wird, sollen nun weitere kodierende und nicht-kodierende RNA-Moleküle identifiziert werden, die an sozialer Angst beteiligt sind. Hierzu werden die RNAs aus dem Septum nach sozialer Angstkonditionierung isoliert und anschließend analysiert. Um möglichst alle RNA-Typen (mRNAs, kurze und lange nicht-kodierende RNAs)



4 Wirkungsweise von miRNAs. Die miRNAs binden über Basenkomplementarität an eine bestimmte mRNA. Es entsteht dabei ein zum Teil doppelsträngiges RNA-Molekül, was zum Abbau der Ziel-mRNA führt oder die Translation durch Ribosomen verlangsamt beziehungsweise blockiert. Durch beide Mechanismen kann die Verfügbarkeit, also das Ablesen der mRNA, beeinflusst und damit die Herstellung des Proteins fein reguliert werden. Quelle/Grafik: Melanie Royer, Anna Bludau, Gunter Meister, Inga Neumann

zu erfassen, wird eine innovative Methode, das Sequenzieren von RNA-Molekülen, angewandt. Bei diesem Vorgang wird die Abfolge der Nukleotide einer RNA genauestens bestimmt und die sequenzierten Moleküle durch bioinformatische Analysen einem bestimmten Gen zugeordnet. Somit konnten wir eine große Anzahl an regulierten RNA-Molekülen im Septum ermitteln, welche wir nun durch andere biochemische Methoden bestätigen. Sobald die Validierung abgeschlossen ist, werden die RNAs auf ihre genauen Funktionen und Wirkungsmechanismen hin untersucht, indem zum Beispiel ihre Mengen erhöht oder verringert werden, um so Effekte auf das soziale Angstverhalten zu beobachten. Hierbei werden wir auch Interaktionen mit diversen Partnermolekülen charakterisieren und modulieren, um deren Einwirkung auf die Auslöschung von sozialer Angst zu untersuchen. Ebenso soll der Einfluss von Oxytocin auf diese RNAs beziehungsweise die Effekte der RNAs auf das Oxytocin-System genauer untersucht werden.

Die genaue Kenntnis über involvierte RNAs, deren Funktion und das Zusammenspiel mit anderen Molekülen ist eine essentielle Grundlage, um soziale Angst besser zu verstehen, da die zugrundeliegenden neurobiologischen Mechanismen noch weitgehend unverstanden sind. Die hier aufgeführten Beispiele verschiedener RNA-Moleküle haben aus unserer Sicht jedoch ein immenses Potential in Bezug auf die Entwicklung innovativer Therapieansätze für soziale Angsterkrankungen.

## Literatur

Benjamin Jurek, Inga D. Neumann, The oxytocin receptor: From intracellular signaling to behavior. *Physiological Reviews* 98 (2018), S. 1805-1908.

Sophie Knobloch, Alexandre Charlet et al., Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear. *Neuron* 73 (2012), S. 553-566.

Gunter Meister, Argonaute proteins: Functional insights and emerging roles. *Nature Reviews Genetics* 14 (2013), S. 447-459.

Rohit Menon, Thomas Grund et al., Oxytocin signaling in the lateral septum prevents social fear during lactation. *Current Biology* 28 (2018), S. 1066-1078.

Iulia Zoicas, David A. Slattery, Inga D. Neumann, Brain oxytocin in social fear conditioning and its extinction: Involvement of the lateral septum. *Neuropsychopharmacology* 39 (2014), S. 3027-3035.



© UR / Lehrstuhl Inga Neumann

**Melanie Royer**, M.Sc., geboren in Burglengenfeld/Bayern. Bachelor- und Masterstudium der Biologie an der Universität Regensburg mit den Schwerpunkten Biochemie, molekulare Humananatomie und Humangenetik. Seit März 2017 Doktorandin am Lehrstuhl Biochemie I (Prof. Dr. Gunter Meister) und Lehrstuhl für Tierphysiologie und Neurobiologie (Prof. Dr. Inga Neumann).



© UR / Lehrstuhl Inga Neumann

**Anna Bludau**, M.Sc., geboren in Straubing/Bayern. Bachelor und Masterstudium der Biologie an der Universität Regensburg mit den Schwerpunkten molekulare Humanbiologie, Immunologie und Neurobiologie. Seit August 2015 Doktorandin am Lehrstuhl für Tierphysiologie und Neurobiologie (Prof. Dr. Inga Neumann) in Kollaboration mit dem Lehrstuhl für Biochemie I (Prof. Dr. Gunter Meister).



© UR / Lehrstuhl Inga Neumann

Prof. Dr. rer. nat. **Inga D. Neumann**, geb. in Jena/Thüringen. Studium der Biologie an der Karl-Marx-Universität Leipzig mit anschließender Promotion (1991) zu Neuropeptiden des Gehirns. 1991–1996 postdoktorale Auslandsaufenthalte an der University of Calgary, University of Hershey, Pennsylvania, und University of Edinburgh, UK. 1994–1996 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München. 1997 Heisenberg-Stipendiatin der DFG. Seit 2001 Lehrstuhl für Tierphysiologie und Neurobiologie an der Universität Regensburg. Seit 2017 Leiterin des GRK *Neurobiology of Emotion Dysfunctions* und Dekanin der Fakultät für Biologie und Vorklinische Medizin.

**Forschungsgebiete:** Neurobiologie von Emotionalität, Sozialverhalten und Stress sowie deren neuropeptiderge und molekular-genetische Regulation



© UR / Lehrstuhl Inga Neumann

Prof. Dr. rer. nat. **Gunter Meister**, geboren in Hof. Studium der Biologie an der Universität Bayreuth mit anschließender Promotion (2002) an der Ludwig-Maximilians-Universität München. 2003–2004 postdoktoraler Auslandsaufenthalt an der Rockefeller University, New York, USA in der Arbeitsgruppe von Prof. Thomas Tuschl. 2005–2010 selbstständiger Nachwuchsgruppenleiter am Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried. 2008 Forschungspreis der Peter und Traudl Engelhorn Stiftung und 2011 Verleihung des Young Investigator Awards der Schering Stiftung. Seit 2009 Lehrstuhl für Biochemie I an der Universität Regensburg.

**Forschungsgebiete:** Biochemie von nicht-kodierenden RNAs und RNA-Bindeproteinen (Biogenese, Strukturbiologie, RNA-Modifikationen und deren Funktionen)