

## Ein denkwürdiger Strandspaziergang



Von John E. Lisman

Meine Abschlussarbeit schrieb ich bei Joel Brown am MIT über die Physiologie von Fotorezeptoren. Danach erhielt ich eine Postdoktorandenstelle bei George Wald, der für seine biochemische Charakterisierung von Rhodopsin den Nobelpreis erhalten hatte. Ich war fasziniert von der Problematik der visuellen Informationsübertragung und war mir absolut sicher, dass ich mich in meiner gesamten Karriere diesem Thema widmen würde.

Aber nach etwa zehn Jahren Lehrtätigkeit an der Brandeis University führte eine Reihe von Ereignissen dazu, dass ich mich dem mir völlig neuen Gebiet der Gedächtnisforschung zuwandte.

Meine laufenden Arbeiten über Rhodopsin hatten mein Interesse an Proteinkinasen geweckt. Rhodopsin ist ein molekularer Schalter, der durch Lichteinwirkung angeschaltet wird. Gerade war festgestellt worden, dass Licht auch eine Phosphorylierung von Rhodopsin bewirkt und dass dies dazu beiträgt, Rhodopsin wieder abzuschalten. Bei meinen Literaturrecherchen über Kinasen stieß ich auf eine sonderbare Tatsache: Einige Kinasen phosphorylieren sich in einem als Autophosphorylierung bezeichneten Prozess selbst.

In diesem Jahr hielt ich den Einführungskurs in Neurowissenschaften, von dem ein beträchtlicher Teil auch dem Gedächtnis gewidmet war. Jahrelang hatte ich das Gebiet der Gedächtnisforschung nur am Rande verfolgt. Tatsächlich aber waren für Besucher der Tagung der *Society für Neuroscience* die Vorträge am interessantesten, die sich mit dem Gedächtnis befassten, insbesondere die Arbeiten über *Aplysia* von Eric Kandel. Ich bemerkte aber auch den „Neuankömmling“ auf dem Gebiet der Gedächtnisforschung, das Teilgebiet der Langzeitpotenzierung im Hippocampus von Wirbeltieren. Zu jener Zeit arbeiteten nur wenige Labors an der LTP, machten dabei jedoch interessante Entdeckungen. So wurde beispielsweise deutlich, dass die Neuronen des Hippocampus Tausende von dendritischen Dornfortsätzen aufweisen, an denen die einzelnen Synapsen sitzen. Bemerkenswerterweise schien es, als könne jede dieser Synapsen *unabhängig* eine LTP durchmachen.

Im Frühjahr 1984, kurz bevor der Gedächtnisteil meines Einführungskurses beginnen sollte, besuchte ich die Tagung der *Association for Research in Vision and Ophthalmology* in dem hübschen Badeort Sarasota in Florida. Zwischen den Vorträgen blieb Zeit für Strandspaziergänge. Trotz der zahlreichen visuellen Ablenkungen schweiften meine Gedanken gelegentlich in die Wissenschaft ab. In dem Bewusstsein, nach meiner Rückkehr nach Brand-

eis Vorlesungen über das Gedächtnis halten zu müssen, dachte ich über deren Inhalt nach. Ich war beeindruckt von Kandels Forschungen, die von ihm für *Aplysia* entwickelten Ideen schienen jedoch einfach nicht auf die LTP anwendbar zu sein. Seiner Ansicht nach war Lernen eine Form der Differenzierung; damit läge das Geheimnis des Gedächtnisses in der Kontrolle der Gene. Mir leuchtete allerdings nicht ein, wie sich die Kontrolle der Gene im Zellkern differenziell auf jede einzelne der Tausenden von Synapsen im Hippocampus auswirken könnte, die über den Dendritenbaum verteilt sind. Es schien sehr viel logischer, dass die Speicherung von Erinnerungen in den einzelnen Synapsen stattfindet. Das war jedoch ein ketzerischer Gedanke: Wenn sich in jedem Dornfortsatz eine Speichermöglichkeit befand, dann konnte diese nicht aus DNA, sondern musste wahrscheinlich aus einem Protein bestehen. Kovalente Modifikationen von Proteinen sind allerdings instabil, und selbst wenn man sich eine stabile Modifikation hätte vorstellen können, wäre das Protein selbst schließlich im Laufe des Protein-Turnover verschwunden. Dann wäre alles wieder gelöscht. Wie konnten instabile Molekülveränderungen die Grundlage für ein stabiles Gedächtnis bilden?

Mein entscheidendes „Heureka!“ kam mir bei diesem Spaziergang am Strand. Kern meiner Idee war, dass eine Gruppe zur Autophosphorylierung fähiger Kinasen in einer Synapse einen stabilen Schalter bilden könnte. Während der Auslösung der LTP würden diese Moleküle phosphoryliert und dadurch aktiviert. Wenn nun ein solches Kinase-molekül im Laufe des Proteinumsatzes dephosphoryliert oder ersetzt wurde, konnte es durch andere Mitglieder der Gruppe wieder phosphoryliert werden. Dadurch konnte der „Schalter“ möglicherweise unendlich lange angeschaltet bleiben und erwies sich damit als Möglichkeit, wie instabile Moleküle für eine stabile Informationsspeicherung sorgen können.

Zu jenem Zeitpunkt, als mein erster Artikel veröffentlicht wurde, war bekannt, dass CaMKII an den Synapsen in höherer Konzentration vorkommt. Bei meinen hoch interessanten Besuchen an den Labors von Jimmy Schwartz und Mary Kennedy, die sich mit diesem Enzym befassten, erfuhr ich von der neu entdeckten Fähigkeit von CaMKII zur Autophosphorylierung. Dies legte die Vermutung nahe, dass CaMKII so als Schalter funktionieren könnte wie von meinem Modell vorhergesagt. Heute, 20 Jahre später, ist diese zentrale Rolle von CaMKII eindeutig nachgewiesen, und es gibt überzeugende Beweise an Mausmutanten, dass die Autophosphorylierung dieses Enzyms auch für das Lernen von entscheidender Bedeutung ist. Die richtungsweisende Frage lautet nun, ob CaMKII nur in den ersten Phasen der Gedächtnisbildung wichtig ist oder ob sie während des gesamten Prozesses der Ausbildung eines Gedächtnisses erforderlich ist. Die Klärung dieser Frage zu verfolgen verspricht eine spannende Angelegenheit zu werden.