

Mit oder ohne Schlaf: Die Aktivität eines Schlafneurons steigert die schützende Genexpression und fördert das Überleben

Am Beispiel des Wurmes *C. elegans* zeigen Dresdner Forschende, dass die Aktivität des Schlafneurons die Expression von Schutzgenen während des Schlafes steuert. Ein gestörter Schlaf führt zu einer Überaktivierung des Schlafneurons, wodurch die schützende Genexpression weiter gefördert wird.

Schlaf fördert die Erholung des Gehirns und des Körpers, indem er schützende Veränderungen in der Genexpression hervorruft. Störungen des Schlafs lösen eine Stressreaktion aus, die ebenfalls Schutzgene aktiviert. Bisher war unklar, wie Schlaf oder Schlafentzug zu diesen Veränderungen der Genexpression führen können. Forschende unter der Leitung von Prof. Henrik Bringmann am Biotechnologischen Zentrum (BIOTEC) der TU Dresden haben am Beispiel des Wurmes *C. elegans* gezeigt, dass die schützende Genexpression während des Schlafes durch die Aktivität des Schlafneurons gesteuert wird und dass bei Schlafentzug eine Überaktivierung des Schlafneurons diesen Schutzprozess verstärkt. Ihre Ergebnisse stellen einen potenziellen Paradigmenwechsel für das Verständnis der Folgen von Schlafverlust auf die Genexpression dar. Die Studie wurde in der Fachzeitschrift *Current Biology* am 2. Mai veröffentlicht.

Schlaf ist ein wesentlicher Prozess, der alle Gewebe und Systeme in unserem Körper beeinflusst. Auf molekularer Ebene regt der Schlaf die Expression von Genen an, die zur Erhaltung von Gehirn und Körper beitragen. Eine fehlende Nacht Schlaf ist eine enorme Herausforderung für den Körper und aktiviert Gene, die eine Stressreaktion auslösen und den Körper vor den Folgen des Schlafmangels schützen. Teil dieser Stressreaktion ist die Aktivierung von Schutzgenen aus dem so genannten FOXO-Signalweg. Dieser Signalweg ist an einer Vielzahl von zellulären Prozessen beteiligt, die insgesamt zur Erholung, zum Überleben und zur Langlebigkeit beitragen. Wie Schlaf und Schlafmangel diese Veränderungen in der Genexpression auslösen, war bisher nicht bekannt. Um diese seit langem bestehende Frage zu klären, untersuchten Forschende am Biotechnologischen Zentrum (BIOTEC) der TU Dresden unter der Leitung von Prof. Henrik Bringmann den Schlaf in *C. elegans*-Würmern.

„Um den Schlaf auszulösen, muss unser Körper die Wachsamkeit abschalten. Dafür gibt es eine spezielle Gruppe von Schlafneuronen, die diese Aufgabe übernehmen. Diese Schlafneuronen senden Signale, die andere, für das Wachsein verantwortliche Neuronen ausschalten, und so den Schlaf fördern. Beim Menschen gibt es Tausende dieser Schlafneuronen, die sich in verschiedenen Zentren des Gehirns befinden“, sagt Prof. Henrik Bringmann. „Was *C. Elegans* zu einem wunderbaren Minimalmodell für die Untersuchung des Schlafs macht, ist, dass er nur ein einziges schlafaktives Schlüsselneuron hat, das den Schlaf einleitet.“

Es dreht sich alles um das Schlafneuron

Das Bringmann-Team wollte untersuchen, wie dieses Schlafneuron die Veränderungen der Genexpression während des Schlafs beeinflusst. „Schlafneuronen sind während des Schlafs aktiv, und sie werden bei Schlafentzug noch stärker aktiviert. Das mag auf den ersten Blick widersinnig

klingen, aber das liegt daran, dass unser Körper als Homöostat funktioniert. Wenn etwas aus dem Gleichgewicht gerät, versucht unser Körper, dies auszugleichen, um das Gleichgewicht wiederherzustellen. In diesem Fall führt die Störung des Schlafs dazu, dass der Körper die Schlafneuronen immer mehr aktiviert, um den Schlaf zu erzwingen“, erklärt Prof. Bringmann.

Das Team hat den *C. elegans* genetisch verändert. Sie entwickelten zwei Versionen der Würmer: bei der einen Version war das Schlafneuron dauerhaft ausgeschaltet, bei der anderen dauerhaft aktiv. „Beide Extremsituationen führten zum Verlust des Schlafes. Das war für uns ein experimenteller Vorteil, denn wir konnten testen, ob das Schlafneuron die Genexpression unabhängig vom Schlaf steuert“, sagt Prof. Bringmann.

Als Ergebnis beobachteten die Forschenden, dass die Expression von Stressreaktions- und Schutzgenen abnahm, wenn das Schlafneuron ausgeschaltet war. Dagegen stieg die Expression dieser Gene an, wenn das Schlafneuron permanent aktiv war. „Diese Ergebnisse zeigen, dass die Expression von Schutzgenen eine Funktion der Aktivität des Schlafneurons ist“, erklärt Prof. Bringmann.

Die Ergebnisse liefern eine neue Interpretation der Folgen einer Schlafstörung bei *C. elegans*. „Unsere Experimente deuten darauf hin, dass die stressschützende Genexpressionsreaktion, die bei Schlafstörungen beobachtet wird, nicht durch den eigentlichen Schlafverlust verursacht wird, sondern durch die Überaktivierung des Schlafneurons“, sagt Prof. Bringmann.

Lektionen vom Wurm

Die Ergebnisse stellen eine unerwartete Verbindung zwischen der Aktivität von Schlafneuronen und der Genexpression her. Die Ergebnisse stammen zwar aus dem Wurm *C. elegans*, stellen aber einen potenziellen Paradigmenwechsel für das Verständnis der Folgen von Schlafentzug und Schlaflosigkeit auch bei anderen Tieren dar.

„Es ist bekannt, dass ein gestörter Schlaf bei vielen Tieren eine Überaktivierung schlafaktiver Neuronen verursacht“, fügt Prof. Bringmann hinzu. „Es könnte sein, dass die Aktivität der schlafaktiven Neuronen die Stressreaktion und die schützende, mit Langlebigkeit verbundene Genexpression auch bei anderen Tieren und vielleicht sogar beim Menschen kontrolliert. Diese Fragen stellen ein interessantes Thema für weitere Studien dar.“

Über das Biotechnologische Zentrum (BIOTEC)

Das Biotechnologische Zentrum (BIOTEC) wurde 2000 als zentrale wissenschaftliche Einrichtung der TU Dresden mit dem Ziel gegründet, modernste Forschungsansätze in der Molekular- und Zellbiologie mit den in Dresden traditionell starken Ingenieurwissenschaften zu verbinden. Seit 2016 ist das BIOTEC eines von drei Instituten der zentralen wissenschaftlichen Einrichtung Center for Molecular and Cellular Bioengineering (CMCB) der TU Dresden. Das BIOTEC nimmt eine zentrale Position in Forschung und Lehre im Forschungsschwerpunkt Molecular Bioengineering ein und verbindet zellbiologische, biophysikalische und bioinformatische Ansätze miteinander. Es trägt damit entscheidend zur Profilierung der TU Dresden im Bereich Gesundheitswissenschaften, Biomedizin und Bioengineering bei.

www.tu-dresden.de/cmcb/biotec

<http://www.tu-dresden.de/cmcb>

Originalpublikation:

Anastasios Koutsoumparis, Luisa M. Welp, Alexander Wulf, Henning Urlaub, David Meierhofer, Stefan Börno, Bernd Timmermann, Inka Busac, Henrik Bringmann: Sleep neuron depolarization

promotes protective gene expression changes and FOXO activation. Current Biology (May 2022)
Link: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.04.012>