

**Sperrfrist bis Freitag, 20 Oktober 2017 11:00 Uhr, MEZ**

Lugano, 20 Oktober 2017

Supercomputer auf der Suche nach «Gedächtnismolekülen»

Die Suche nach Genen, die in Bezug zum Gedächtnis stehen, glich bis anhin jener nach der Suche der berühmten Nadel im Heuhaufen. Wissenschaftler der Universität Basel haben nun mit Hilfe des CSCS-Supercomputers «Piz Daint» im menschlichen Genom Zusammenhänge entdeckt, die die Suche nach «Gedächtnismolekülen» vereinfachen könnte. Mittelfristig könnte das auch Menschen zu einer besseren medikamentösen Behandlung von Erkrankungen verhelfen, die mit Gedächtnisstörungen einhergehen.

Die körperliche und psychische Konstitution eines jeden Menschen ist das Resultat eines komplexen Zusammenspiels zwischen Umweltfaktoren und unserer Erbsubstanz (DNA). Unser Genotyp, der vollständige Satz an Genen mit der darauf gespeicherten Erbinformation, beeinflusst beispielsweise unser Gedächtnis und damit die Fähigkeit sich Dinge zu merken. Neben der Codierung der DNA spielen bei der Merkfähigkeit aber auch Faktoren wie Ernährung, Schule und Elternhaus eine wichtige Rolle.

Was macht das Gedächtnis aus?

An dem Prozess der Merkfähigkeit sind Wissenschaftler der Transfakultären [Forschungsplattform](#) Molekulare und Kognitive Neurowissenschaften der Universität Basel interessiert: Sie erforschen die molekularen Grundlagen des Gedächtnisses. «Das Fachgebiet der molekularen Neurowissenschaften ist ein sehr dynamisches Forschungsgebiet, an dem weltweit Forscher verschiedener Disziplinen, von der Mathematik und Computerwissenschaften bis hin zur angewandten Psychologie, arbeiten», erklärt Annette Milnik, Postdoktorandin in der Forschungsgruppe von Professor Andreas Papassotiropoulos, Co-Leiter der Plattform. Ziel der Forschung von Milnik ist, in den Genen nach Hinweisen zu suchen, was das Gedächtnis ausmacht, wie es funktioniert und was es beeinflusst. «Es gibt nicht „das“ Gedächtnisgen, sondern zahlreiche Varianten im Genom und zudem viele weitere Faktoren die zusammenkommen und unser Gedächtnis formen», sagt Milnik.

Für die Erforschung des Gedächtnisses messen Mediziner, Psychiater, Psychologen und Biologen die Gehirnströme, nutzen Gedächtnistests und bildgebende Verfahren während derer das Gehirn verschiedenen Stimuli ausgesetzt wird. Auch Tiermodelle, sowie genetische und epigenetische Studien werden hinzugezogen. Letztere erforschen Phänomene und Mechanismen die chemischen Veränderungen an den Chromosomen und Genen bewirken, ohne dabei die DNA-Abfolge zu verändern.

Eine Billiarde Tests

Um die molekularen Grundlagen des Gedächtnisses entschlüsseln zu können, «zoomen» die Forscher tief in die menschliche DNA hinein. Milnik untersucht hierfür bestimmte Abschnitte der Gene und deren Varianten. Die studierte Psychologin und Humanmedizinerin hat ihre



Kariere als Ärztin vor rund fünf Jahren gegen die Forschung und die damit verbundenen statistischen Analysen eingetauscht. Die angefallenen statistischen Tests in ihrer aktuellen Arbeit beliefen sich auf eine Billiarde (10^{15}). Ohne einen Supercomputer wie «Piz Daint» wäre eine derartige Datenmenge nicht zu analysieren, hält die Wissenschaftlerin fest. Doch das nun erzielte Resultat könnte die Analysen der umfangreichen Datenmengen auf der Suche nach den «Molekülen des Gedächtnisses» deutlich vereinfachen.

Während die DNA – der genetische Code - in allen Zellen fix vererbt ist, regulieren unter anderem epigenetische Prozesse welche Teile dieses Codes zum Ausdruck gebracht, also exprimiert werden. So brauchen beispielsweise Nierenzellen einen anderen Teil des Genoms als Leberzellen. Diese Aufgabe der «funktionellen Zuordnung» übernimmt unter anderem die sogenannte Methylierung. «An den Stellen am menschlichen Genom, an denen die Methylierung stattfindet, kann man sich Flaggen vorstellen», erklärt Milnik. Ein typisches Flaggenmuster eines Gens kennzeichnet somit eine bestimmte Zellfunktion und weist zugleich auf diese hin. Die Zellfunktion wiederum beeinflusst wie die Gene im Detail abgelesen werden. Hinzu komme, so Milnik, dass auch die Umwelt das Flaggenmuster beeinflussen könne. « Wir sehen hier hochkomplexe Zusammenhänge zwischen Genen, der Umwelt und deren Interaktionen. Deshalb möchten wir einen Schritt zurückgehen und ein vereinfachtes Modell dieser Zusammenhänge finden», sagt Milnik.

Einflussreiche Genvarianten

Milnik und ihre Kollegen untersuchten in genetischem Material von gesunden jungen Probanden 500'000 genetische Varianten, sogenannte Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs) – Grundbausteine der Nukleinsäuren – mit 400'000 Flaggenmustern. Ihr Ziel war es, herauszufinden, wie sich diese Variationen im genetischen Code auf die Methylierung auswirken. Laut den Forschern zeigen die Ergebnisse der Studie, dass nicht nur eine einzelne SNP-Variante direkt an einer Flagge das Flaggenmuster (die Methylierung) eines Gens beeinflusst, sondern das auch Kombinationen von Varianten in der Nähe wie auch an weiter entfernten Stellen im Genom sich auf das Flaggenmuster auswirken. «Das zeigt uns, dass es einen komplexen Einfluss der Genvarianten auf die Methylierung gibt», sagt Milnik. Das Flaggenmuster vereint damit den komplexen Einfluss vieler genetischer Varianten in ein Signal.

Für die Forscherin bedeutet das, dass sie eine Art Zwischenfilter gefunden hat, mit dem sich die enormen Datensätze für die Erforschung des Gedächtnisses sinnvoll reduzieren lassen. Bis anhin wurde Gedächtnis mit einer bestimmten SNP-Variante assoziiert. Nun, so Milnik, wisse man, dass sich in den Flaggen viel mehr Informationen eines komplexen Systems von SNP-Effekten akkumulieren. In Zukunft könnten also anstatt all den einzelnen SNPs auch das Flaggenmuster der Methylierung für die Erforschung des Gedächtnisses oder anderer komplexer Merkmale des Menschen genutzt werden.



CSCS

Centro Svizzero di Calcolo Scientifico
Swiss National Supercomputing Centre

Im jetzigen Stadium ist diese Art der Forschung noch Grundlagenforschung. Sobald jedoch auf diese Weise für das Gedächtnis relevante Moleküle identifiziert werden, könnte man in einem nächsten Schritt abklären, ob es bereits Medikamente gibt, die mit den entsprechenden Genprodukten interagieren und Einfluss auf das Gedächtnis nehmen können, erklärt Milnik. Für Erkrankungen die mit Gedächtnisstörungen einhergehen – sei es bei Demenz oder Schizophrenie – wäre das ein Lichtblick.

Literaturhinweis

Egli T et al.: Exhaustive search for epistatic effects on the human methylome, Scientific Reports (2017), DOI: 10.1038/s41598-017-13256-9

Bilder

- **Brain4.png:** Mittels diffusionsgewichteter MRT-Sequenz wurden Nervenbahnen (in Farbe) zwischen Hirnregionen identifiziert. (Bildquelle: MCN Basel)
- **plot_for_publication_mcn.png:** Wissenschaftler der Universität Basel von der Transfakultären Forschungsplattform Molekulare und Kognitive Neurowissenschaften (MCN) untersuchen Gedächtnisleistung (Behavior) in Verbindung mit Hirnfunktionen (Brain) und molekularen Prozessen (Genetics). (Bildquelle: MCN Basel)

Kontakte

Angela Detjen, Kommunikationsverantwortliche

Telefon: +41 91 610 82 34

E-Mail: communication@cscs.ch