

INSTITUT FÜR BIOLOGIE

Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 55001, Fax +49 (0)391 67 55002
katharina.braun@ovgu.de

1. Leitung

Prof. Dr. Anna Katharina Braun

2. Hochschullehrer

Prof. Dr. Anna Katharina Braun

Prof. Dr. Jochen Braun

Prof. Dr. Oliver Stork

Prof. Dr. Fred Schaper

Prof. Dr. Frank Ohl

Prof. Dr. Wolfgang Marwan

3. Forschungsprofil

- Einfluss der Eltern/Vater-Kind-Beziehung auf die Entwicklung von Gehirn und Verhalten
- Auswirkungen von perinatalem Stress, frühkindlicher Deprivation und Traumata auf die synaptischen Verschaltungsmuster des limbischen Cortex: Tiermodelle zur Psychopathologie (ADHD, Depression, PTSD, Autismus)
- Ontogenese assoziativen Lernens
- Zelluläre und molekulare Mechanismen der erfahrungs- und lerninduzierten Plastizität von Spinessynapsen
- Softwareentwicklung zu dreidimensionalen Rekonstruktion und Vermessung von Neuronen und dendritischen Spines
- Untersuchungen zu den zellulären und molekularen Grundlagen des Fragile X mental retardation -Syndroms an kultivierten Hippocampusneuronen
- Auswirkung genetischer und epigenetischer Faktoren auf die Steuerung emotionalen Verhaltens und die Gedächtnisbildung:
- Molekulare Prozesse in GABAergen Interneuronen von Amygdala und Hippokampus
- Kontrolle der Genexpression in spezifischen Neuronenpopulationen
- Molekulare und genetische Faktoren der Zytoskelettdynamik und ihre Bedeutung für die Entwicklung und Plastizität neuronaler Zellen
- Entwicklung von experimentellen Modellen der Posttraumatischen Belastungsstörung und Posttraumatischen Depression
- Systembiologie molekularer Netzwerke der Signaltransduktion und zellulärer Regulation
- Molekulare Mechanismen der Signaltransduktion entzündungsrelevanter Zytokine
- Cross-talk von Zytokin-Signaltransduktionswegen
- Koordination von Signaltransduktionen durch Adapterproteine
- Sensorische Kontrolle der Sporulation von *Physarum polycephalum*
- Phototaxis von *Halobacterium salinarum*
- Visual psychophysics and neural population codes
- Visual attention and its relation to visual grouping

- Bistable perception, its history-dependence, causes of its instability
- Learning of goal-directed behaviour, reinforcement models
- Neuromorphic engineering, correlation based learning, associative learning
- Neuronale Dynamik auf verschiedenen räumlichen und zeitlichen Skalen während Perzeption, Kognition und Lernen
- Mechanismen audiovisueller Integration in Tiermodell und beim Menschen
- Entwicklung einer Interaktiven Neuroprothese für den auditorischen Cortex
- Neuronale Grundlagen funktioneller Hemisphärenasymmetrie
- Elektrophysiologie der Reizbewertung und Motivation

4. Methoden und Ausrüstung

in vivo Elektrophysiologie

funktionelles Imaging (2FDG, SPECT)

quantitative Neuroanatomie und div. histologische Methoden

3D Rekonstruktion von Neuronen, Spinesynapsen, Autoradiographie-Serienschnitte

Verhaltenstests (emotionales Verhalten, Lerntests)

2 Photonen-Lasermikroskop

3 Setups für in vivo Mikrodialyse (Monoamine, Aminosäuren, Acetylcholin)

Biomek NX, Liquid handling Robot

Capillary-Sequencer CEQ8800

FACS Canto II, Fluoreszenz activated cell sorting

Infinite M200 ELISA reader, Biolumineszenz Detektor

LAS 4000 mini, Quantitative Gelauswertung

Li-Cor Odyssey, Quantitative Gelauswertung

LSM 700 Zeiss Laserscanningmikroskop, Konfokale Laserscanningmikroskopie mit life-cell imaging Möglichkeit

Mehrkanalmesssysteme für Mikroelektroden

Nucleofector, Elektroporator

Operationsmikroskop

PALM Laser Capture, System zur Laser-gesteuerten Mikrodissektion von histologischen Präparaten

Phosphorimager

Rotor-Gene, Real time PCR mit Robotereinheit

Ultrazentrifuge

2 Ultramikrotome

3 HPLCs (Monoamine, Aminosäuren)

5. Kooperationen

- Bardoni, Prof. Barbara, CNRS Valbonne, Frankreich
- Bode, Prof. Johannes G., Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
- Deco, Prof. Gustavo, Computational Neuroscience, ICREA, Barcelona, Spanien
- DeI Giudice, Prof. Paolo, Computational Neuroscience, ISS, Rome, Italien
- Diamond, Prof. Mathew, Tactile Perception and Learning, SISSA, Trieste, Italien
- Diana, Prof. Dr. Giovanni, Istituto Superiori di Sanità, Rom, Italien
- Dierssen, Dr. Mara, Center for Genomic Regulation, Spanien
- Feldman, Prof. Ruth, Bar-Ilan University, Israel
- Feller, PD Dr. Stephan, University Oxford, UK
- Fiorentini, Prof. Dr. Carla, Istituto Superiori di Sanità, Rom, Italien
- Haan, PD Dr. Claude, Haan, Prof. Serge, Universität Luxemburg, Luxemburg
- Heinemann, Prof. Uwe, Charité, Deutschland
- Klampt, Dr. Steffen, Max-Planck-Institut, Magdeburg

- Korkmaz, Prof. Kemal, Egde University, Türkei
- Leshem, Prof. Micah, University Haifa, Israel
- Lubec, Prof. Gert, Universität Wien, Österreich
- Marom, Prof. Shimon, Network Biology Research, Technion, Haifa, Israel
- Mönningmann, Prof. Martin, Ruhr-Universität Bochum
- Nass, Prof. Richard, Indiana University, Indianapolis, USA
- Oitzl, Prof. Melly, University of Amsterdam, Niederlande
- Poeggel, Prof. Gerd, Universität Leipzig
- Richter-Levin, Prof. Gal, Haifa University, Israel
- Schüffny, Prof. Rene, Hochparallele VLSI-Systeme und Neuromikroelektronik, TU Dresden
- Segal, Prof. Menahem, Weizmann Institute, Rehovot, Israel
- Trautwein, Prof. Christian, RWTH Aachen
- Weinstock, Prof. Marta, Hebrew University Jerusalem, School of Pharmacy, Israel
- Willemsen, Prof. Rob, Erasmus Rotterdam, Niederlande
- Yanagawa, Prof. Dr. Yuchio, Gunma University, Maebashi, Japan

6. Forschungsprojekte

Projektleiter: Prof. Dr. Anna Katharina Braun

Projektbearbeiter: Prof. Dr. Anna Katharina Braun

Förderer: Helmholtz Gemeinschaft; 01.01.2010 - 31.12.2013

Early challenges of modulatory systems and consequences on Alzheimer pathology and rescue of learning

Scientific problem and state of the art. Early emotional challenges to modulatory brain systems (e.g. by stress and traumatic experiences) not only seriously affect the developmental maturation of the brain and may cause emotional and cognitive deficits, but are also thought to contribute to the rapid functional loss and/or degenerative vulnerability of the aged brain.

Pertinent previous work at MID. We and other laboratories have shown in rodents that such challenges cause imbalances between excitatory and inhibitory connectivities in dopaminergic and serotonergic afferent systems³. The South American semi-precocial Octodon degus was established in our lab as an early challenge model⁴, since it displays some striking similarities with human development. It is the only known rodent which naturally displays histological Alzheimer pathology (?- 11 APP⁶⁹⁵, deposits of human-like amyloid ?-peptide, tau proteine tangles and ubiquitin) in the aged brain¹. Goals. This finding opens up new possibilities for exploring (1) whether the age-related pathology correlates with cognitive and learning deficits of these animals, (2) whether potential deficits can be reversed by training of specific skills or in discrimination learning, and (3) whether early challenges are linked to late Alzheimer-like pathology.

Work plan. Methods for imposing early challenges (social deprivation), immunohistochemical analyses of brains³ and conventional training methods¹ are established for these animals, and a published brain atlas is available. A new facet to the training potential of these highly intelligent animals will be an automated self-training system (Intelligence-System).

As a further focus of the studies, early deprived and non-deprived animals at a later age will be analyzed with microdialysis in prefrontal cortex for differences in dopamine release during training. The animal will also serve as a model in attempts to image Alzheimer pathology in the brain in vivo with MR- and SPECT-based new techniques.

Projektleiter: Prof. Dr. Anna Katharina Braun

Projektbearbeiter: PD Dr. Jörg Bock

Kooperationen: Korkmaz, Prof. Kemal, Egde University, Türkei

Förderer: Bund; 01.06.2011 - 31.05.2014

Epigenetische Histonmodifikationen in einem Tiermodell für Depression: Chromatin-Remodelling nach frühen Stresserfahrungen

The general aim of this project is to unravel the epigenetic and molecular mechanisms underlying perinatal stress-induced dendritic and synaptic maturational changes in prefrontal and limbic brain regions, which are assumed

to represent the neuronal substrate for stress-induced behavioral dysfunctions, including anxiety and depression. We will test the hypothesis that prenatal stress exposure induces chromatin remodeling, including changes in histone acetylation, which are assumed to play a key role in both the etiology and treatment of depression. We will focus on epigenetic modifications, which particularly affect gene expression and the synthesis of synaptic and cytoskeletal proteins, which are likely candidates to mediate the stress-induced dendritic and synaptic changes in the prefrontal cortex, hippocampus and the amygdala. Because many of the mental disorders associated with prenatal stress exhibit a sex bias, the molecular analysis of how sex-specific susceptibility arises will improve our mechanistic insight and lead to the identification of novel targets for protective and therapeutic development. Thus, another aim will be the identification sex-specific differences in chromatin remodeling in response to prenatal stress, which we assume to underlie the previously observed stress-induced sex-specific behavioral, molecular, dendritic and synaptic changes.

Projektleiter: Prof. Dr. Anna Katharina Braun

Projektbearbeiter: Prof. Anna Katharina Braun

Förderer: DFG; 01.01.2008 - 31.12.2011

Einfluß frühkindlichen Lerntrainings auf adulte Lernleistungen bei Nagern

Die Ontogenese des Lernens im Zusammenhang mit der funktionellen Reifung der hirnbioologischen Korrelate ist noch weitgehend unerforscht. Basierend auf unseren bisherigen Untersuchungen läßt sich die Hypothese ableiten, daß im juvenilen, noch unreifen Gehirn im Verlauf eines Lerntrainings Teil- oder auch ganzheitliche Lösungen einer Lernaufgabe generiert und im Langzeitgedächtnis konsolidiert werden, die erst im adulten Gehirn abgerufen und in einen Lernkontext integriert werden können. Mittels funktionellem und molekularem Imaging sollen Aktivierungsmuster der bei Acquisition und Abruf des Kurz- bzw. des Langzeitgedächtnisses beteiligten Hirngebiete (medialer Präfrontalcortex, anteriorer cingulärer Cortex, Hippocampus, Amygdala) bei juvenil vortrainierten und nicht vortrainierten Tieren während des adulten Lerntrainings quantitativ verglichen werden. Auf struktureller und neurochemischer Ebene soll mittels quantitativer Immunocytochemie und in vivo Mikrodialyse die Hypothese geprüft werden, ob das juvenile Lerntraining zu einer vermehrten Bahnung dopaminerger Afferenzen im Präfrontalcortex führen, die über eine potenzierte Dopaminausschüttung dem adulten Gehirn ein effizienteres Turbo-Lernen ermöglicht.

Projektleiter: Prof. Dr. Jochen Braun

Projektbearbeiter: Prof. Jochen Braun, Ph.D.

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 07.11.2008 - 07.11.2012

A short-term memory of multi-stable perception.

It is well known that pauses in the presentation of an ambiguous display may stabilize its perceptual appearance. Here we show that this stabilization depends on an extended history spanning several dominance periods, not merely on the most recent period. Specifically, appearance after a pause often reflects less recent (but longer) dominance periods rather than more recent (but shorter) periods. Our results imply the existence of a short-term memory for perceptual appearance that builds up over seconds, decays over minutes, and is robust to perceptual reversals. Although this memory is most evident in paused displays, it influences perceptual reversals also when display presentation continues: while the memory of one appearance prevails over that of the other, successive dominance durations are positively correlated. This highly unusual successive dependence suggests that multi-stable perception is not the memoryless renewal process as which it has long been regarded. Instead, a short-term memory of appearance must be added to the multiple processes that jointly produce reversals of perceptual appearance.

Projektleiter: Prof. Dr. Jochen Braun

Förderer: EU - Forschungsrahmenprogramm; 01.01.2011 - 31.12.2014

CORONET - Neuartige Schnittstellen zwischen Gehirn und Computer

Schnittstellen zwischen dem Gehirn und elektrischen Schaltkreisen in technischen Geräten oder Computern eröffnen neue Perspektiven für Grundlagenforschung und medizinische Anwendung, z.B. bei der therapeutischen Hirnstimulation oder der Neuroprothetik. Das neue EU-Projekt CORONET wird die technologischen und theoretischen Voraussetzungen für solche zukünftigen "bio-hybriden" Schnittstellen zwischen natürlichen und künstlichen neuronalen Schaltkreisen schaffen.

Die Europäische Kommission unterstützt das Projekt mit 2.7 Millionen aus dem 7. Rahmenprogramm. CORONET

erreichte die beste Bewertung aller 39 Projektvorschläge in der Kategorie "Brain-inspired Computing?". Die Grundidee von CORONET ist, die komplexe spontane Aktivität des lebenden Nervengewebes zu nutzen, statt gegen sie zu arbeiten. Zunächst soll die spontane Aktivität durch kontinuierliche, aber schwache, elektrische Stimulation "sanft" in eine gewünschte Richtung gesteuert werden. Dann soll das Nervengewebe an künstliche, elektronische Netzwerke gekoppelt werden, die ähnlich komplex reagieren wie das Gehirn. Mithilfe dieser Kopplung sollen bestimmte, sich spontan herausbildende Aktivitätszustände des Nervengewebes "ausgelesen" werden.

Als künstliche Netzwerke sollen zunächst Computer-Simulationen von neuronalen Netzen eingesetzt werden. In einem zweiten Schritt sollen dazu echte, elektronische integrierte Schaltkreise gebaut werden, die nach den Prinzipien der Hirnfunktion arbeiten ("Neuromorphic VLSI"). Das Fernziel des Projekts ist die nahtlose Kommunikation zwischen elektronischen Schaltkreisen und lebendem Nervengewebe.

Sechs etablierte Wissenschaftler aus Magdeburg, Dresden, Trieste, Rom, Haifa, und Barcelona beteiligen sich an dieser europäischen Kooperation unter der Leitung von Prof. J. Braun (Otto-von-Guericke Universität Magdeburg). Die geplanten Arbeiten bauen auf Vorarbeiten der Bernstein Gruppe Magdeburg auf, die ebenfalls von Prof. Braun geleitet und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützt wurde.

Weitere Informationen

<http://kobi.nat.uni-magdeburg.de> - Arbeitsgruppe Kognitive Biologie

<http://www.bgcn.ovgu.de/> - Bernstein Gruppe Magdeburg

Projektleiter: Prof. Dr. Jochen Braun

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 07.11.2008 - 07.11.2012

Cortical response to task-relevant stimuli outside the focus of attention.

Selective visual attention enhances the neural response to task-relevant visual items. Responses to task-irrelevant and therefore presumably unattended items are not enhanced, or even suppressed relative to baseline. However, it is unknown what happens to items outside the focus of attention that are nevertheless relevant for the task at hand. We studied the retinotopic neural correlates of such processing with a dual-task fMRI-experiment. An attention-demanding central task was combined with one of two peripheral tasks concerning the same visual stimulus; one posing low and the other high attentional demands. Task-relevance increased BOLD-responses to the peripheral stimulus in the context of both task. For the low-demand task, this increase was accompanied by good behavioral performance. For the high-demand task, performance remained near chance. When the focus of attention was allowed to shift to the peripheral stimulus, neural responses increased even further. In a control experiment, we observed the differential persistence in iconic memory of visual attributes relevant to high- and low-demand tasks, respectively. We conclude that, in the dual-task situation, the focus of attention initially remains on the central task, but subsequently shifts to the former location of the peripheral target. This belated shift to an iconic memory explains the enhanced BOLD-response observed with both tasks. Differential iconic persistence accounts for the disparate behavioral performance. Our results suggest that attentional modulation, but not behavioral performance, is consistently associated with an enhanced BOLD-response.

Projektleiter: Prof. Dr. Wolfgang Marwan

Projektbearbeiter: Markus Durzinsky, Mary-Ann Blätke

Förderer: Bund; 01.01.2010 - 31.12.2011

Automatic Network Reconstruction

Das Ziel des beantragten Projekts ist, einen Algorithmus zur Rekonstruktion von Netzwerken anhand experimenteller Daten zu entwickeln und zu implementieren. Die bisherigen theoretischen Vorarbeiten haben das prinzipielle methodische Vorgehen festgelegt und den Beweis der Korrektheit des Verfahrens für die Klasse von Probleminstanzen erbracht, deren (zugrunde liegende) regulatorische Struktur durch einfache Platz-Transitions-Netzwerke beschrieben werden kann. Das Verfahren wurde auf mehrere konkrete Beispiele aus der Praxis erfolgreich angewandt. Als Fortführung des Projekts sind der Ausbau und die Anpassung des Funktionsumfangs auf weitere Probleminstanzen geplant. Die jeweilig aktuelle Version des Algorithmus wird auf konkrete Beispiele mit unterschiedlichen biomedizinischen Problemstellungen angewendet. Der kommerzielle Einsatz in Form einer servicebasierten Expertenlösung ist mittelfristig angestrebt.

Projektleiter: Prof. Dr. Wolfgang Marwan

Projektbearbeiter: Dr. Xenia Hoffmann, Regina Pflug

Förderer: Bund; 01.01.2010 - 31.12.2011

Cell Differentiation in a Eukaryotic Model System: Control of Sporulation in Physarum Polycephalum

Das Projekt beschäftigt sich mit der Analyse der Struktur und Dynamik des molekularen Netzwerkes, das die Entscheidung einer eukaryontischen Physarum polycephalum Zelle zur Differenzierung steuert. Zur systematischen Identifizierung der Bausteine des Netzwerkes wird eine Gene Discovery Pipeline aufgebaut und kontinuierlich betrieben werden. Die funktionelle Wechselwirkung der identifizierten Gene wird durch zeitaufgelöste somatische Komplementationsanalyse charakterisiert, und die Struktur des Netzwerkes in Form eines hierarchischen, stochastischen Petri-Netzes rekonstruiert, welches die Simulation dynamischer Prozesse ermöglicht. Die durch Petri-Netz-Modellierung und Simulation erhaltenen Ergebnisse sollen mit Hilfe eines mathematischen Verfahrens zur automatischen Netzwerkrekonstruktion validiert, erweitert und verbessert werden. Das Projekt soll außerdem Daten liefern, um die automatische Netzwerkrekonstruktion anhand auftretender praktischen Probleme und Fragestellungen weiterzuentwickeln und zu erproben.

Projektleiter: Prof. Dr. Wolfgang Marwan

Projektbearbeiter: Wolfgang Marwan (Scientific coordinator)

Förderer: Bund; 01.01.2007 - 31.12.2011

Magdeburg Centre for Systems Biology

The goal of the Magdeburg Center for Systems Biology is to establish a Systems Biology Research Centre at the Otto-von-Guericke-University of Magdeburg. The main part of the research program is dedicated to the development of new theoretical methods and their application to the analysis and reconstruction of molecular networks involved in cellular sensing and response. The research program covers a large range of biological complexity, starting from bacterial organisms (*Escherichia coli* and *Rhodospirillum rubrum*), via eucaryotic model systems (*Physarum polycephalum* and *Saccharomyces cerevisiae*) to mammalian cells (T-cells, epithelial cells, neural cells) and complex processes like infection and cell differentiation (T-cells or epithelial cells infected with *Helicobacter pylori* or a influenza virus). Each of these topics will be addressed in a multi-disciplinary approach with combined efforts of experimental and theoretical methods. The variety of model systems is a helpful condition for identification of basic physiological principles and the development of systems-theoretical concepts with general relevance for biological systems. The Systems Biology Research Centre is embedded into the stimulating scientific and educational environment provided by the Otto-von-Guericke-University of Magdeburg and the Max-Planck-Institute for Complex Dynamical Systems and is intended to provide a breeding point for young researchers working in the field of Systems Biology.

Projektleiter: Prof. Dr. Wolfgang Marwan

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.01.2010 - 31.12.2011

Mechanismen der zellulären Reprogrammierung

Das Projekt basiert auf einem experimentell etablierten Verfahren, plasmodiale Riesenzellen durch Fusion mit einem Testerplasmodium zu reprogrammieren. Mit Hilfe von Komplementations- und Fusionsexperimenten und quantitativen Untersuchungen des Transkriptoms und später des Phosphoproteoms im Wildtyp und in verschiedenen Mutanten der Zelldifferenzierung soll der Übergang zwischen verschiedenen, experimentell kontrollierbaren stabilen Zuständen untersucht und Netzwerkmodule mit nichtlinearem Verhalten identifiziert werden, die für die Reprogrammierung der Zellen verantwortlich sind. Ziel des Projektes ist die Erforschung grundlegender Mechanismen der zellulären Reprogrammierung. Dieses Phänomen spielt eine zentrale Rolle bei der transdifferenzierung eukaryotischer Zellen und resultiert in einer vielversprechenden Zukunftsperspektive für die regenerative Medizin.

Projektleiter: Prof. Dr. Wolfgang Marwan

Förderer: Bund; 01.02.2009 - 31.01.2012

Modelling Pain Switches; Teilprojekt

Ziel des Vorhabens im Rahmen des Teilprojektes ist die Erstellung eines prädiktiven Modells des kausalen Netzwerkes der Nociception, welches bekannte sowie neu zu etablierende molekulare und physiologische Mechanismen der Schmerzempfindung wiedergibt. Das Modell wird in Form eines stochastischen Petri-Netzes erstellt, welches eine Mehrebenenmodellierung, Modellanalyse und Simulation erlaubt. Das Modell soll zu einem besseren Verständnis der

molekularen und physiologischen Mechanismen der Nociception führen, sowie helfen, erfolgversprechende Targets zur spezifischen therapeutischen Intervention zu identifizieren.

Projektleiter: Prof. Dr. Wolfgang Marwan

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.01.2010 - 31.12.2011

Phototaxis von Halobacterium Salinarum

Durch Quantifizierung von Verhaltensreaktionen auf Reizmuster unterschiedlicher Qualität, Quantität und zeitlicher Verteilung in Kombination mit mathematischer Modellierung und Simulation sollen die molekularen Mechanismen von Excitation, Adaptation, Integration und Amplifikation bei der Signalverarbeitung der halobakteriellen Photo- und Chemotaxis aufgeklärt werden. Ziel ist ein molekulares Modell des Signalverarbeitungsnetzwerkes, das die funktionelle Verknüpfung seiner Komponenten und ihre dynamische Wechselwirkung beschreibt und das Verhalten der Zellen auf komplexe, über verschiedene Rezeptoren eingespeiste Reizmuster quantitativ korrekt vorhersagt.

Projektleiter: Prof. Dr. Frank Ohl

Förderer: DFG; 01.07.2009 - 30.06.2013

Interaction of bottom-up and top-down processes in cortical processing of frequency-modulated signals

An act of perception recruits several sub-processes, like the constitution of a perceptual object from features or the attentional selection of an object or of features. These are examples of what frequently are called "bottom-up" or "top-down" processes, respectively. Sensory systems have to simultaneously serve both types of functions. The aim of this project is to uncover neural mechanisms underlying the interaction of bottom-up and top-down processes during perception of frequency-modulated tones, a stimulus class for which auditory cortex has been demonstrated to operate as a critical interface between both processes. Using a combination of anatomical (neuronal tract tracing, immunohistochemistry), physiological (single cell recording, parallel multichannel single cell recording, pharmacological manipulation) and behavioral (stimulus detection and discrimination, feature selection) approaches we aim at establishing a model for the interaction between bottom-up and top-down processes which is explicit with relation to (a) its anatomical substrate, (b) the physiological mechanisms, and (c) the computational principles implemented.

Projektleiter: Prof. Dr. Frank Ohl

Kooperationen: Leibniz-Institut für Neurobiologie Magdeburg

Förderer: DFG; 01.01.2008 - 31.12.2011

Interaction of sensory and reinforcement-evaluating systems during learning

Neurophysiologische Mechanismen, die motiviertem Verhalten und Lernen (also Änderungen motivierten Verhaltens) zu Grunde liegen werden zur Zeit in zwei historisch getrennten Forschungsdisziplinen untersucht. Das Gebiet der sensorischen Lernplastizität untersucht, wie Verstärker (z.B. Belohnungen oder Bestrafungen) die Repräsentation von Reizen (z.B. von akustischen oder visuellen Signalen) im Gehirn verändern können. Das Gebiet der Physiologie der Verstärkung untersucht die Wirkung und Repräsentation der Verstärker selbst. Während das erstgenannte Forschungsgebiet traditionell auf die sensorischen Systeme, vor allem die sensorischen Cortices, fokussiert, hat das zweite Gebiet eine Reihe corticaler und subcorticaler Systeme als Verstärker-evaluierende Systeme identifizieren können. Ziel des vorliegenden Forschungsprojektes ist die Integration dieser beiden, bisher noch nicht aufeinander bezogenen, Forschungsdisziplinen in experimenteller und theoretischer Hinsicht. Zentral ist in diesem Projekt die experimentelle Untersuchung des Einflusses klassischer Modellparameter von Verstärkungs-Theorien (Polarität und Intensität des Verstärkers, sowie Abweichung von erwarteten Werten oder Attributen des Verstärkers) im sensorischen System (auditorischer Cortex), sowie die Untersuchung der neuronalen Interaktion zwischen sensorischen und Verstärker-evaluierenden Systemen (insbes. Striatum und orbitofrontaler Cortex). Hierzu werden elektrophysiologische Ableitungen von lokalen Feldpotentialen und Multiunit-Aktivitäten in den genannten Hirnstrukturen bei wachen, sich verhaltenden, Wüstenrennmäusen durchgeführt. Zwei weitere Ziele des Projektes sind die Übertragung der etablierten und hier weiterentwickelten Verhaltensparadigmen (im Gesamtantrag als integratives Paradigma bezeichnet) auf die Spezies Maus und die Zurverfügungstellung der Gewebe für die protomischen Untersuchungen im Rahmen des

Teilprojektes Z1.

Projektleiter: Prof. Dr. Frank Ohl

Förderer: DFG; 01.01.2009 - 31.12.2012

SFB-TR 62 "A companion technology for technical communication systems". Project "Neurophysiology of strategy-change".

Neurophysiologie der Reizbewertung und des Strategiewechsels

Inhalt

Im interaktiven Dialog zwischen Nutzer und Companion ist die Fähigkeit zum Strategiewechsel auf beiden Seiten Grundlage einer erfolgreichen Kommunikation. Hierbei wird unter Strategiewechsel eine Änderung in Handlungsplanung und/oder -ausführung bei Beibehaltung der übergeordneten Zielstellung verstanden. Die physiologischen (in biologischen Systemen) bzw. algorithmischen Grundlagen (in technischen Systemen) des Strategiewechsels sind weitgehend ungeklärt. Grundlage für Strategiewechsel ist die Fähigkeit, sensorische Information im Lichte gemachter Erfahrungen bewerten zu können. Die Fähigkeit der Reizbewertung ist für biologische kognitive Systeme typisch, doch auch hier sind die ihr zu Grunde liegenden Mechanismen kaum verstanden. Ziel dieses Teilprojektes ist es, die physiologischen Grundlagen der Reizbewertung und des Strategiewechsels aufzuklären und sie für technische Systeme nutzbar zu machen.

Hierzu soll ein Tiermodell verwendet werden, in welchem neuronale Mechanismen von Reizbewertung und Strategiewechsel in hinreichend komplexen, aber der präzisen physiologischen Analyse zugänglichen, Dialog-ähnlichen Verhaltenssituationen erforscht werden können: Das Diskriminationslernen in einem etablierten Go/NoGo-Paradigma erlaubt die Abbildung zweier klassischer Szenarien zum Strategiewechsel, nämlich veränderte Merkmals-Selektion und veränderte Handlungs-Zusweisung in ein solches Tiermodell. Im Szenario der veränderten Merkmals-Selektion ist ein Dialogpartner gezwungen, andere als die bisher dienlichen Merkmale von Reizen des eingehenden Informationsstroms zu verwenden, um Handlungsentscheidungen zu treffen. Im Szenario der veränderten Handlungs-Zusweisung müssen unveränderten Merkmalen eintreffender Reize nunmehr andere als die bisherigen Handlungen zugeordnet werden. Ein prototypisches Beispiel für veränderte Handlungs-Zusweisung ist die Kontingenz-Umkehr, bei der zwei Reizen, die bisher mit zwei verschiedenen Bedeutungen assoziiert waren, die gleichen Bedeutungen aber in umgekehrter Zuordnung zugewiesen werden. In beiden Szenarien erhält das handelnde Subjekt über die Rückkopplung aus der Umwelt (inklusive etwaiger Dialogpartner) Information über die Konsequenzen der aktuell eingeschlagenen Handlungsstrategie. Die zeitliche Struktur dieser Rückkopplung und ihre Bedeutung für erfolgreiche Strategiewechsel sind weitere Schwerpunkte dieses Teilprojektes.

Projektleiter: Prof. Dr. Fred Schaper

Kooperationen: Prof. Dr. Rolf Findeisen, Institut für Automatisierungstechnik, OvGU; Prof. Dr. Steffen Klamt, Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme, Magdeburg

Förderer: Bund; 01.02.2010 - 31.12.2011

Adapter proteins as a central regulator of the dynamics of cytokine signaling

Adapter proteins involved in signal transduction fulfil their cellular functions by bringing signalling molecules together and by targeting these signalling components to defined compartments within the cell. Furthermore, adapter proteins represent a molecular platform from which different signalling pathways are initiated. Gab1 is an adapter which recruits the p85 subunit of the phosphatidylinositol 3-kinase, the adapter Grb2, the adapter and phosphatase SHP2 and the GTPase-activating protein Ras-GAP. By this, Gab1 contributes to the activation of the PI3K cascade and the MAPK cascade by growth factors and cytokines. A contribution of Gab1 to the signal transduction of EGF, PDGF, HGF and IL-6 has been demonstrated. The recruitment of Gab1 to phosphatidylinositol-3,4,5-tris-phosphate within the plasma membrane by its pleckstrin homology domain is regarded as a major crucial step for the regulation of Gab1. We identified a novel and more complex mechanism for Gab1 translocation induced by IL-6, which involves and depends on the activation of ERK. This mechanism represents a new mode of regulation for the function of PH domains. Although the proposed mechanism suggests a positive feedback regulation, a detailed analysis of the influence of Gab1 on the kinetics and mutual regulation of the Gab1-dependent but STAT-independent signalling pathways initiated by IL-6 remains to be determined. Qualitative and quantitative differences are expected for the individual cytokines and growth factors utilizing Gab1 for signal transduction. The long term aim of our activities at the newly established chair for system

biology at the OvGU is to gain detailed knowledge on the regulatory function of adapter proteins in cytokine signalling and its impact on the balance and dynamics of signal transduction and consequently on gene expression, cell proliferation and other biological responses. Here, we will focus on the regulatory circuits of Gab1-regulated signal transduction pathway and their impact for the dynamics of signal transduction.

Projektleiter: Prof. Dr. Fred Schaper

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 23.07.2010 - 31.12.2011

Balance of MAPK-activation and the initiation of the JAK/STAT pathway in interleukin-6 signal transduction

Interleukin-6 (IL-6) signals through a receptor complex which contains the signal transducing subunit gp130 and initiates the JAK/STAT pathway as well as the MAPK cascade. The tyrosine motif 759 within the cytoplasmic part of gp130 exerts a dual function to control both pathways reversely. In the frame of this project we start off to transform our rather qualitative molecular view of this dual function to a more detailed quantitative view on the balance of both pathways. In parallel to our experiments in cell culture the model-based interpretation of our data will also shift from a qualitative to a quantitative view by using the methods developed by partners from the systems theory

Projektleiter: Prof. Dr. Fred Schaper

Projektbearbeiter: Fred Schaper, Johannes G. Bode

Kooperationen: PD Dr. Heike M. Hermanns, Rudolf-Virchow-Zentrum für Experimentelle Biomedizin, Würzburg;
Prof. D. Johannes G. Bode, Klinik für Gastroenterologie und Infektiologie,
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Förderer: DFG; 01.07.2008 - 30.06.2011

Cross-talk von NF- κ B, Glucokortikoiden und STAT3 während der Akut-Phase Reaktion

Unter der Akutphase Reaktion werden die Prozesse zusammengefasst, mit welchen der betroffene Organismus auf pathogene Noxen reagiert. Ein wesentliches Charakteristikum der Akutphase Reaktion ist der Anstieg der Blutkonzentration von einer Gruppe von Proteinen, die auch als Akutphase Proteine bezeichnet werden. Das Projekt befasst sich mit der Aufklärung der Signalmechanismen, über die Botenstoffe wie Interleukin-6, Interleukin-1 und Glucokortikoide die Synthese dieser Proteine im Hepatozyten kontrollieren.

Projektleiter: Prof. Dr. Fred Schaper

Projektbearbeiter: Fred Schaper / Martin Mönningmann

Kooperationen: Prof. Dr. Martin Mönningmann, Ruhr Universität, Bochum

Förderer: DFG; 01.10.2007 - 30.09.2011

Funktionsdefinition der Protein-Tyrosinphosphatase SHP2 in der Interleukin-6 Signaltransduktion

Die Signaltransduktion der Zytokine (Interleukine, Interferone, Wachstumsfaktoren und Chemokine) wird auf verschiedenen Ebenen negativ reguliert. Neben den Zytokin-induzierten SOCS feedback-Inhibitoren spielen hierbei Protein-Tyrosinphosphatasen, die am Rezeptorkomplex oder im Zellkern wirken, eine entscheidende Rolle. Wir konnten bereits die Inhibition der IL-6 Signaltransduktion durch die Rekrutierung von SOCS3 und SHP2 an den Rezeptorkomplex nachweisen. Offen geblieben ist aber die Frage nach der genauen Funktion von SHP2. Mit diesem Forschungsvorhaben sollen zwei alternative Funktionen von SHP2 geprüft werden: 1) SHP2 wirkt nach Aktivierung der Signal--transduktion als feedback-Inhibitor. Während diese Vorstellung zurzeit weitgehend akzeptiert ist, gibt es erste experimentelle Hinweise, die sie in Frage stellen. 2) SHP2 fungiert entsprechend dem von uns neu formulierten Modell als basaler Repressor der Signaltransduktion, der nach Zytokinstimulation inaktiviert wird und erst so die Signaltransduktion zulässt (De-Repression). Mittels molekularbiologischer, biochemischer und systembiologischer Ansätze soll entschieden werden, welche dieser beiden alternativen Funktionen SHP2 tatsächlich erfüllt. Die zu erwartenden Ergebnisse werden auch über das IL-6-System hinaus für das Verständnis der Signaltransduktion weiterer Wachstumsfaktoren und Interleukine, an denen Protein-Tyrosinphosphatasen beteiligt sind, von Bedeutung sein.

Projektleiter: Prof. Dr. Fred Schaper

Kooperationen: PD Dr Stephan Feller, Weatherall Institute of Molecular Medicine, Oxford, UK

Förderer: DFG; 01.07.2008 - 31.01.2011

IL-6-vermittelte, STAT-unabhängige Signalwege

Im TP B2 soll der neu entdeckte Aktivierungsmechanismus des Adapterproteins Gab1, welches für die Aktivierung der STAT-unabhängigen Signalwege, wie der PI3K- und MAPK-Kaskade, eine zentrale Rolle einnimmt, analysiert werden. Darüber hinaus sollen krankheitsrelevante Mutanten der Protein-Tyrosinphosphatase SHP2, die ebenfalls an der Induktion der STAT-unabhängigen Signaltransduktion beteiligt ist, biochemisch untersucht werden. Basierend auf unseren Ergebnissen zur Inhibition der MAPK-Kaskade durch Prostaglandin, soll nun auch die Beeinflussung der IL-6-Signaltransduktion durch Glukagon analysiert werden.

Projektleiter: Prof. Dr. Oliver Stork

Projektbearbeiter: Jorge Ricardo Bergado-Acosta

Kooperationen: Prof. Dr. Yuchio Yanagawa, Gunma University, Maebashi, Japan; Prof. K. Braun, Fakultät für Naturwissenschaften

Förderer: Weitere Stiftungen; 01.01.2010 - 31.12.2011

Epigenetische Mechanismen der Posttraumatischen Belastungsstörung

In diesem Forschungsprojekt sollen an genetischen Mausmodellen grundlegende molekulare Mechanismen der posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) erarbeitet werden. Als Verhaltensparadigma wird dabei die klassische Furchtkonditionierung eingesetzt, die in den vergangenen Jahren wichtige Erkenntnisse über zelluläre und molekulare Mechanismen der neuronalen Informationsspeicherung geliefert hat. Die Furchtkonditionierung erfüllt essentielle Validitätskriterien für ein PTBS Tiermodell und lässt sich durch Variationen des Trainingsparadigmas für eine gezielte Untersuchung spezifischer PTBSSymptome einsetzen. In unseren vorangegangenen Arbeiten haben wir bereits einige der molekularen Prozesse identifiziert, die der Konsolidierung von Furchtgedächtnissen zugrunde liegen. Dabei fokussierten wir uns auf die Funktion lokaler inhibitorischer Interneurone des Mandelkerns (lat. Amygdala) und des in diesen Neuronen produzierten Neurotransmitters gamma-Aminobuttersäure (GABA). Konzeptionell fußt unser Projekt auf der Dauerhaftigkeit der PTBS und ihrer Disposition durch zum Teil weit zurückliegende Stresserfahrungen. Wir stellen die Hypothese auf, dass epigenetische Mechanismen wie DNA-Methylierung und Histonazetylierung hieran wesentlichen Anteil haben. Tatsächlich haben erste Studien bereits eine Auswirkung von epigenetisch wirkenden Pharmaka auf die Furchtkonditionierung belegen können. Weiterhin ist bekannt, dass die Expression der 67kD Isoform des Schlüsselenzyms der GABA Synthese, Glutamat Decarboxylase (GAD), im Gehirn durch Promotormethylierung unterdrückt werden kann. Daher sollen nun epigenetische Prozesse in GABAergen Interneuronen aufgeklärt werden, die der Regulation von GAD im Kontext der Furchtkonditionierung und damit potentiell der Entstehung der PTBS zugrunde liegen. Wir erwarten aus diesen Untersuchungen entscheidende neue Erkenntnisse bezüglich der Bedeutung der epigenetischen GAD (insbesondere der GAD67) Regulation für die Entstehung einer PTBS. Wir werden ihren Beitrag zu entwicklungsbiologischen Aspekten der prätraumatischen Dispositionierung, zur Traumawirkung und zur Responsivität auf pharmakologische und nicht-pharmakologische Behandlungen gezielt anzugehen. Es ist zu erwarten, dass dies über die Klärung der an der PTBSÄtiologie beteiligten neuronalen Prozesse hinaus zu einer Entwicklung neuer therapeutischer Strategien führen wird.

Projektleiter: Prof. Dr. Oliver Stork

Kooperationen: Dr. Gerard Ramakers, Universität Amsterdam, Amsterdam; Dr. Mara Dierssen, Centre for Genomic Regulation, Barcelona; Prof. Dr. Giovanni Diana & Prof. Dr. Carla Fiorentini, Istituto Superiore di Sanità, Rom; Prof. Dr. Barbara Bardoni, IPMC-CNRS, Valbonne

Förderer: EU - Forschungsrahmenprogramm; 01.05.2010 - 30.04.2013

E-RARE Verbund: Rho Signalwege als Ziel neuer therapeutischer Strategien im fragilen X-Syndrom. Auswirkungen pharmakologischer Interventionen auf die Gedächtnisbildung und -speicherung im genetischen Mausmodell (CURE-FXS), Teilprojekt Magdeburg

Im Verbundprojekt CURE-FXS werden Ansätze zur Verbesserung kognitiver Funktionen im Fragilen X Syndrom mentaler Retardierung erarbeitet. Dabei fokussieren sich die Konsortialpartner auf das therapeutische Potential von Aktivatoren der sogenannten Rho-GTPasen und der von ihnen kontrollierten intrazellulären Signalwege. Dem Magdeburger Teilprojekt kommt in diesem koordinierten Forschungsvorhaben eine zentrale Rolle bei der Evaluierung der von unseren Partnern entwickelten Substanzen zu. So sollen 1) die Wirksamkeit von Rho Aktivatoren als Stimulatoren hippokampus- und kortexabhängiger kognitiver Funktionen bestimmt, 2) die Applikationsform optimiert und 3) weitere potentielle pharmakologische Ziele in den nachgeschalteten Signalwegen identifiziert werden. Zu diesem Zweck wird zunächst die Wirksamkeit chronischer intrazerebroventrikulärer Applikation der Rho Aktivatoren in einem Mausmodell des Fragilen X Syndroms untersucht. Durch akute und lokale stereotaktische Applikationen werden dann die betroffenen

Gedächtnisphasen und die genaue Rolle der beteiligten Hirnstrukturen aufgeklärt. Durch die gemeinsame Analyse der beteiligten zellulären Mechanismen im Verbund werden wir zudem Grundlagen für die Verbesserung bestehender und die Entwicklung neuer therapeutisch wirksamer Rho Aktivatoren legen.

Projektleiter: Prof. Dr. Oliver Stork
Kooperationen: Prof. Dr. Klaus-Dieter Fischer; Prof. Dr. V. Lessmann
Förderer: Weitere Stiftungen; 01.04.2011 - 31.03.2015

GABAerge Interneurone bei der Furchtkonditionierung: Rolle synaptischer GAD- Expression

Studien mit konstitutiven Nullmutanten haben belegen können, dass die synaptische Isoform des GABA-Syntheseenzym (GAD65) für verschiedene Aspekte der Informationsspeicherung im Rahmen der klassischen Furchtkonditionierung von Bedeutung ist. Diese umfassen die Saliengkodierung, die Generalisierung und die Extinktion konditionierter Furcht sowie die mit diesen Funktionen assoziierten Netzwerkaktivitäten im amygdalo-hippocampalen System. Ziele dieses Projektes sind (i) die genetische Identifizierung der für die genannten GAD65-Funktionen verantwortlichen GABAergen Interneurone und (ii) die Aufklärung der Synapsenspezifität dieser GAD-Funktionen. Dazu wird mithilfe lentiviraler Vektoren ein lokaler und Zelltyp-spezifischer knock-down bzw. knock-out von GAD65 und GAD67 in Subarealen der Amygdala und des Hippocampus durchgeführt. Es können sowohl Cre-exprimierende Lentiviren, die das gefloxt GAD67-Gen ausschalten können, als auch shRNA-Konstrukte zum knock-down nach lokaler Applikation eingesetzt werden. Die Auswirkungen dieser Manipulation werden vergleichend zwischen der synaptischen (GAD65) und der nicht-synaptischen (GAD67) Isoform mit im Labor etablierten Verhaltenstests und molekular-biochemischen Methoden untersucht. Dazu ist u.a. geplant, vergleichende Trans- kriptomanalysen von diesen Interneuronen vorzunehmen (Kooperation innerhalb des Verbundprojektes).

Projektleiter: Prof. Dr. Oliver Stork
Projektbearbeiter: Müller
Kooperationen: Prof. Dr. Gal Richter-Levin, Haifa Universität
Förderer: Sonstige; 01.03.2011 - 28.02.2013

GABAerge Mechanismen bei der Milderung stressinduzierter Effekte

Stress ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung von Depressionen und anderen psychiatrischen Störungen, aber nur ein Teil der Individuen mit bestimmten Stresserfahrungen ist hiervon betroffen. Epidemiologische Studien haben genetische Faktoren und Umwelteinflüsse identifiziert, die eine stressinduzierte Psychopathologie begünstigen oder mildern. In diesem Projekt sollen an einem etablierten Stressmodell die hieran beteiligten Mechanismen, insbesondere des GABAergen Neurotransmittersystems, untersucht werden. Hierzu werden detaillierte Verhaltensstudien mit molekularen, elektrophysiologischen und pharmakologischen Untersuchungen in einem genetischen Modell GABAerger Dysfunktion verknüpft.

Projektleiter: Prof. Dr. Oliver Stork
Kooperationen: Prof. Dr. Herbert Schwegler; Prof. Dr. Rüdiger Linke; Prof. Dr. V. Lessmann
Förderer: DFG; 01.01.2008 - 31.12.2011

GABAerge Neurone als Schnittstellen amygdalo-hippokampaler Interaktionen bei der Gedächtnisbildung

GABAerge Interneurone dienen als neuromodulatorisch kontrollierte Filter des Informationsflusses in Amygdala und Hippokampus. Ihr Beitrag zur Kontrolle des Informationsflusses zwischen diesen beiden Strukturen speziell bei verschiedenen Aspekten des emotionalen Lernens und Gedächtnisses ist bisher aber noch nicht bekannt. In diesem Projekt soll die modulatorische Kapazität lokaler GABAerger Interneurone im basolateralen Komplex der Amygdala und in unterschiedlichen Regionen des Hippokampus aufgeklärt und ihre Rolle als neuromodulatorisch kontrollierte Filter für reziproke Interaktionen zwischen diesen Strukturen bei der Gedächtnisbildung definiert werden. GABAerge Interneurone die eine solche Schnittstellenfunktion übernehmen werden mit anatomischen (Tracing) und funktionellen (lerninduzierte molekulare Aktivierung) Methoden identifiziert. Durch eine Charakterisierung der Expression spezifischer Rezeptoren, pharmakologische und behaviorale Stimulierbarkeit dieser Zellen wird dann ihre Bedeutung und Modulierbarkeit im Rahmen von Lernvorgängen systematisch aufgeklärt.

Projektleiter: Prof. Dr. Oliver Stork

Kooperationen: Dr. Stefanie Kliche, Institut für Molekulare und Klinische Immunologie; Prof. Dr. Klaus-Dieter Fischer

Förderer: DFG; 01.01.2010 - 31.12.2013

Modulation des „Inside-out/Outside-in Signalings“ von Integrinen in der immunologischen und der neuronalen Synapse

Integrin-vermittelte Signalprozesse spielen eine wichtige Rolle bei der Bildung und Funktion von immunologischen und neuronalen Synapsen. In diesem Projekt soll der Beitrag der Serin/Threonin- Kinase Ndr2 (nuclear Dbf2-related 2) und ihrer Interaktion mit Adaptorproteinkomplexen des Immunsystems für Integrin-abhängige Signalwege im Rahmen der T-Zell-Aktivierung untersucht werden. Zur Klärung systemübergreifender Prinzipien dieser Wechselwirkungen wird zugleich die Bedeutung immunologischer Adaptorproteine und ihr Zusammenwirken mit Ndr2 in der Funktion neuronaler Synapsen analysiert.

Projektleiter: Prof. Dr. Oliver Stork

Förderer: DFG; 01.04.2010 - 30.09.2014

Regulation von Aktinfilamentdynamik und aktinvermittelten Transportprozessen durch RhoGEFs und assoziierte Kinasen in T-Zellen und Neuronen

Aktinfilamente spielen eine essentielle Rolle bei der (Re-)Organisation von Zell-Zell und Zell-Matrix Kontakten im Rahmen neuronaler und immunologischer Funktionen. Zum einen erlaubt die dynamische Regulation der Filamentstruktur eine Neu- und Umbildung von strukturellen Elementen, wie z.B. Synapsen. Zum anderen vermittelt das Aktinfilament den intrazellulären Transport. In der ersten Förderphase des GRK1167 untersuchten wir die Funktion der Serin/Threonin Kinase Ndr2 als Modulator solcher Prozesse und konnten dabei eine essentielle Rolle beim endosomalen Transport von Integrinen sowie integrinabhängiger neuronaler Differenzierung beschreiben (Stork et al., 2004; Rehberg und Stork, in Vorbereitung). In dem vorgestellten Projekt wollen wir nun mit einer Kombination aus genetischen und zellulären Methoden das Zusammenspiel von Ndr2 mit den Serin/Threonin spezifischen Rho-GTPase-Effektorkinasen PAK und ROCK, und die Ansteuerung dieses Signalnetzwerkes durch spezifische Guanin Nukleotid Austauschfaktoren für RhoGTPasen (RhoGEFs) untersuchen. Durch eine Analyse der Expression und Polymerisation von Aktin, der Bildung aktinabhängiger Strukturen und Transportprozesse werden wir die Bedeutung dieses Netzwerkes für die Funktion von Neuronen und T-Zellen umfassend charakterisiert.

Projektleiter: Prof. Dr. Oliver Stork

Kooperationen: Prof. Dr. Gal Richter-Levin, Haifa Universität; Prof. Dr. Menahem Segal, Weizmann Institut Rehovot; Prof. Dr. Uwe Heinemann, Charité Berlin

Förderer: DFG; 01.02.2009 - 31.08.2012

Role of the hippocampal GABA system in the development of post-traumatic stress symptoms

In diesem deutsch-israelischen Kooperationsprojekt werden am Tiermodell neuronale Mechanismen untersucht, die der posttraumatischen Belastungsstörung zugrunde liegen. Hierbei fokussiert sich das Projekt auf die Bedeutung GABAerger Interneurone im Hippokampus und untersucht deren Funktion und Veränderung infolge juveniler Stresserfahrung auf molekularer, physiologischer und Verhaltensebene. Dauerhafte Veränderungen GABAerger Inhibition in verschiedenen Subarealen des Hippokampus und ihre Auswirkungen auf die Netzwerkaktivitäten in dieser Struktur werden erarbeitet. Ziel unseres Kooperationsbeitrages ist dabei insbesondere die Aufklärung der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen.

Projektleiter: PD Dr. Jörg Bock

Projektbearbeiter: PD Dr. Jörg Bock

Kooperationen: PD Dr. Jörg Bock, Institut für Biologie; PD Dr. Volker Korz, Institut für Biologie; Prof. K. Braun, Fakultät für Naturwissenschaften

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.01.2009 - 31.12.2011

Entwicklungsbedingte Chromatin-Remodellierung bei stress- und lerninduzierter neuronaler Plastizität

Frühe Lern- und Erfahrungsprozesse beeinflussen in Interaktion mit genetisch festgelegten Programmen die funktionelle neuronale Entwicklung. Negativerfahrungen wie z.B. Stress können hierbei zu Fehlentwicklungen führen, eine Ursache für später auftretende Verhaltensdefizite. Chromatin-Remodellierung und Histonmodifikationen sind epigenetische Prozesse, die sowohl für die Etablierung als auch für die Aufrechterhaltung des konstanten Verhältnisses von aktiven und inaktiven Genen verantwortlich sind und somit vermutlich auch einen erheblichen regulatorischen Einfluss auf die neuronale Entwicklung ausüben. Bislang gibt es allerdings keinerlei Hinweise ob und welche

epigenetischen Mechanismen durch frühe Stresserfahrungen induziert werden und somit auch keine Hinweise inwieweit diese Mechanismen mit stressinduzierten synaptischen Fehlentwicklungen in Zusammenhang stehen. Wir wollen daher in diesem Projekt der Frage nachgehen, ob frühe prä- und postnatale Stresserfahrungen zu Chromatin-Remodellierung und Histonmodifikationen führen und ob diese mit der funktionellen neuronalen Reifung in limbischen Arealen und der damit zusammenhängenden Entwicklung spezifischer Verhaltensweisen korrelieren.

Projektleiter: PD Dr. Volker Korz

Projektbearbeiter: PD Dr. Volker Korz

Kooperationen: Leibniz-Institut für Neurobiologie Magdeburg; Prof. K. Braun, Fakultät für Naturwissenschaften

Förderer: DFG; 01.03.2008 - 28.02.2011

Der Einfluß von Streß auf Lernen und Gedächtnis: die Rolle von Steroiden auf Verhalten, hippocampale neuronale Plastizität und zelluläre Signalwege in der Ratte.

Im Projektzeitraum soll die spezifische Beeinflussung von Gedächtnisbildung auf zellulärer und systemischer Ebene durch Streß untersucht werden. Auf Grund der dramatisch ansteigenden Fälle stressinduzierter mentaler Erkrankungen erlangt die Aufklärung der Rolle von Stress auf kognitive Funktionen zunehmendes wissenschaftliches und gesellschaftliches Interesse. Neuronale Veränderungen in verschiedenen Hirngebieten und kognitive Defizite sind typische Symptome die durch langanhaltende Veränderungen in den Konzentrationen adrenaler und gonadaler Steroide bedingt werden. Die hippocampale Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD), die prominentesten zellulären Modelle der Gedächtnisformierung, können ebenfalls durch diese Steroide beeinflusst werden. Wir gehen davon aus, daß die gleichen zellulären Prozesse beim Lernen als auch bei den funktionell plastischen Prozessen ablaufen. Es sollen daher die Effekte von verschiedenen Stressformen auf räumliches Lernen und LTP und später auf LTD im intakten, freibeweglichen Tier untersucht werden. Dabei sollen wichtige Erkenntnisse zur assoziativen Beeinflussbarkeit von Lernen und Prozesse der funktionellen Plastizität durch Streß aufgezeigt werden, sowie beteiligte streß-, lern-, und plastizitätsspezifische zelluläre Signalwege identifiziert werden. Durch die zu erwartenden umfassenden Ergebnisse der Wirkung verschieener Streßformen auf Lernen und Plastizität, wird ein besseres Verständnis stressinduzierter Veränderungen von Gedächtnisprozessen und mentaler Erkrankungen erzielt.

Projektleiter: PD Dr. Volker Korz

Projektbearbeiter: PD Dr. Volker Korz

Kooperationen: PD Dr. Jörg Bock, Institut für Biologie; Prof. K. Braun, Fakultät für Naturwissenschaften

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.01.2009 - 31.12.2011

Epigenetische Effekte postnatalen Stresses auf synaptische Plastizität, Lernen und Gedächtnis

Ziel der Untersuchungen ist die Aufdeckung der Auswirkungen frühen postnatalen Stresses auf räumliches und emotionales Lernen und Gedächtnisformierung ebenso wie auf hippocampale Langzeitpotenzierung (LTP) und depression (LTD) bei adulten Ratten. Wir fokussieren dabei auf die Effekte adrenaler und gonadaler Steroidhormone auf die Neuro- und Gedächtnismodulation. Die entsprechenden Rezeptorgene unterliegen epigenetischen Veränderungen. Die Art dieser Veränderungen und die korrespondierenden nicht-genomischen und genomischen Prozesse auf Lernen und Emotionalität der Adultiere ist Gegenstand des Projektes.

7. Eigene Kongresse, wissenschaftliche Tagungen und Exponate auf Messen

8. Magdeburger Tag der Erziehung 2011

"Sehen - Aber klar!"

16.03.2011 in Magdeburg

8. Veröffentlichungen

Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften

Bock, Jörg; Murmu, Meena Sriti; Biala, Yaarit; Weinstock, Marta; Braun, Anna Katharina

Prenatal stress and neonatal handling induce sex-specific changes in dendritic complexity and dendritic spine density in hippocampal subregions of prepubertal rats

In: Neuroscience. - Oxford: Elsevier, Bd. 193.2011, S. 34-43; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 3,215]

Bode, Johannes G. ; Albrecht, Ute; Häussinger, Dieter; Heinrich, Peter C. ; Schaper, Fred

Hepatic acute phase proteins - regulation by IL-6- and IL-1-type cytokines involving STAT3 and its crosstalk with NF-kB-dependent signaling

In: European journal of cell biology. - München: Elsevier, [Abstract unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 3,630]

[Volltext](#)

Braun, Anna Katharina

The prefrontal-limbic system - development, neuroanatomy, function, and implications for socioemotional development

In: Clinics in perinatology. - Orlando, Fla. : Elsevier, Bd. 38.2011, 4, S. 685-702; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 2,359]

Braun, Anna Katharina; Bock, Jörg

The experience-dependent maturation of prefronto-limbic circuits and the origin of developmental psychopathology - implications for the pathogenesis and therapy of behavioural disorders

In: Developmental medicine & child neurology. - Oxford [u.a.]: Blackwell, Bd. 53.2011, S. 14-18; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 3,264]

Braun, Anna Katharina; Seidel, Katja; Weigel, Solveig; Roski, Christian; Poeggel, Gerd

Paternal deprivation alters region- and age-specific interneuron expression patterns in the biparental rodent, octodon degus

In: Journal of neuroendocrinology. - Oxford: Blackwell, Bd. 21.2011, 7, S. 1532-1546; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 4,650]

Brechmann, André; Brosch, Michael; Budinger, Eike; Heil, Peter; König, Reinhard; Ohl, Frank; Scheich, Henning

Auditory cortex - current concepts in human and animal research

In: Hearing research. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 271.2011, 1/2, S. 1-2; [Link unter URL](#); 2011

Dittrich, Anna; Khouri, Christina; Sackett, Sara Dutton; Ehltling, Christian; Böhmer, Oliver; Albrecht, Ute; Bode, Johannes G. ; Trautwein, Christian; Schaper, Fred

Glucocorticoids increase interleukin-6 dependent gene induction by interfering with the expression of the SOCS 3 feedback inhibitor

In: Hepatology. - New York [u.a.]: Wiley Interscience, insges. 38 S.; [Abstract unter URL](#), 2011; 2011

[Imp.fact.: 10,885]

Durzinsky, Markus; Marwan, Wolfgang; Ostrowski, Max; Schaub, Torsten; Wagler, Annegret

Automatic network reconstruction using ASP

In: Theory and practice of logic programming. - Cambridge: Cambridge Univ. Press, Bd. 11.2011, 4/5, S. 749-766;

[Link unter URL](#)

[Special issue: 27th International Conference on Logic Programming, 2011]; 2011

[Imp.fact.: 1,250]

Durzinsky, Markus; Wagler, Annegret; Marwan, Wolfgang

Reconstruction of extended Petri nets from time series data and its application to signal transduction and to gene regulatory networks

In: BMC systems biology. - London: BioMed Central, Bd. 5.2011, 113, insges. 17 S.; [Abstract unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 3,570]

Eulendorf, René; Dittrich, Anna; Khouri, Christina; Müller, Pia J. ; Mütze, Barbara; Wolf, Alexandra; Schaper, Fred

Interleukin-6 signalling - more than Jaks and STATs

In: European journal of cell biology. - München: Elsevier, [Abstract unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 3,630]

[Volltext](#)

Ilango, Anton; Shumake, Jason; Wetzel, Wolfram; Scheich, Henning; Ohl, Frank

Effects of ventral tegmental area stimulation on the acquisition and long-term retention of active avoidance learning
In: Behavioural brain research. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 225.2011, 2, S. 515-521; [Link unter URL](#); 2011

Khoury, Christina; Dittrich, Anna; Sackett, Sara Dutton; Denecke, Bernd; Trautwein, Christian; Schaper, Fred
Glucagon counteracts interleukin-6 dependent gene expression by redundant action of Epac and PKA
In: Biological chemistry. - Berlin [u.a.]: de Gruyter, Bd. 392.2011, S. 1123-1134; [Abstract unter URL](#); 2011
[Imp.fact.: 3,603]

Marwan, Wolfgang

The circuits of live

In: Public service review. - Newcastle-under-Lyme: PSCA International, insges. 1 S.; [Abstract unter URL](#), 2011; 2011

Marwan, Wolfgang; Wagler, Annegret; Weismantel, Robert

Petri nets as a framework for the reconstruction and analysis of signal transduction pathways and regulatory networks

In: Natural computing. - Dordrecht [u.a.]: Kluwer Academic Press, Bd. 10.2011, 2, S. 639-654; [Link unter URL](#); 2010

Meis, Susanne; Stork, Oliver; Munsch, Thomas

Neuropeptide S-mediated facilitation of synaptic transmission enforces subthreshold theta oscillations within the lateral amygdala

In: Public Library of Science: PLoS one. - Lawrence, Kan. : PLoS, Bd. 6.2011, 3, insges. 10 S.; [Abstract unter URL](#); 2011
[Imp.fact.: 4,411]

Müller, Martina; Faber-Zuschratter, Heidi; Yanagawa, Y. ; Stork, Oliver; Schwegler, Herbert; Linke, Rüdiger

Synaptology of ventral CA1 and subiculum projections to the basomedial nucleus of the amygdala in the mouse: relation to GABAergic interneurons

In: Brain structure & function. - Berlin: Springer, insges. 13 S.; [Abstract unter URL](#), 2011; 2011
[Imp.fact.: 4,982]

Quaiser, Tom; Dittrich, Anna; Schaper, Fred; Mönnigmann, Martin

A simple work flow for biologically inspired model reduction - application to early JAK-STAT signaling

In: BMC systems biology. - London: BioMed Central, Bd. 5.2011, 30, insges. 30 S.; [Abstract unter URL](#); 2011
[Imp.fact.: 4,064]

[Volltext](#)

Ricon, T. ; Toth, E. ; Leshem, M. ; Braun, Anna Katharina; Richter-Levin, G.

Unpredictable chronic stress in juvenile or adult rats has opposite effects, respectively, promoting and impairing resilience

In: Stress. - Reading: Taylor & Francis, Bd. 14.2011, 6; [Link unter URL](#); 2011
[Imp.fact.: 2,553]

Ryll, Anke; Samaga, Regina; Schaper, Fred; Alexopoulos, Leonidas G. ; Klamt, Steffen

Large-scale network models of IL-1 and IL-6 signalling and their hepatocellular specification

In: Molecular BioSystems. - Cambridge: Royal Society of Chemistry, Bd. 7.2011, 12, S. 3253-3270; [Link unter URL](#); 2011
[Imp.fact.: 3,825]

[Volltext](#)

Scheich, Henning; Brechmann, André; Brosch, Michael; Budinger, Eike; Ohl, Frank; Selezneva, Elena; Stark, Holger; Tischmeyer, Wolfgang; Wetzel, Wolfram

Behavioral semantics of learning and crossmodal processing in auditory cortex - the semantic processor concept

In: Hearing research. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 271.2011, 1/2, S. 3-15; [Link unter URL](#); 2011

Schmidt, Mathias V. ; Schülke, Jan-Philip; Liebl, Claudia; Stiess, Michael; Avrabos, Charilaos; Bock, Jörg; Wochnik, Gabriela M. ; Davies, Heather A. ; Zimmermann, Nicole; Scharf, Sebastian H. ; Trümbach, Dietrich; Wurst, Wolfgang; Zieglgänsberger, Walter; Turck, Christoph; Holsboer, Florian; Stewart, Michael G. ; Bradke, Frank; Eder, Matthias;

Müller, Marianne B. ; Rein, Theo

Tumor suppressor down-regulated in renal cell carcinoma 1 (DRR1) is a stress-induced actin bundling factor that modulates synaptic efficacy and cognition

In: National Academy of Sciences <Washington, DC>: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. - Washington, DC: NAS, Bd. 108.2011, 41, S. 17213-17218; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 9,771]

Seidel, Katja; Poeggel, Gerd; Holetschka, Romy; Helmeke, Carina; Braun, Anna Katharina

Paternal deprivation affects the development of corticotrophin-releasing factor-expressing neurones in prefrontal cortex, amygdala and hippocampus of the biparental octodon degus

In: Journal of neuroendocrinology. - Oxford: Blackwell, Bd. 23.2011, 11, S. 1166-1176; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 4,650]

Simister, Philip C. ; Schaper, Fred; O'Reilly, Nicola; McGowan, Simon; Feller, Stephan M.

Self-Organization and Regulation of Intrinsically Disordered Proteins with Folded N-Termini

In: Public Library of Science: PLoS biology. - Lawrence, KS: PLoS, Bd. 9.2011, 2; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 12,916]

[Volltext](#)

Takagaki, Kentaroh; Zhang, Chuan; Wu, Jian-Young; Ohl, Frank

Flow detection of propagating waves with temporospatial correlation of activity

In: Journal of neuroscience methods. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 200.2011, 2, S. 207-218; [Link unter URL](#); 2011

Originalartikel in begutachteten nationalen Zeitschriften

Scheich, Henning; Ohl, Frank

Direkter Zugang zum Gehirn

In: Leben in der Quantenwelt. - Heidelberg: Spektrum der Wiss. Verl.-Ges., S. 16-23; [Link unter URL](#), 2011

[9.2011/Beilage Spektrum Extra: Mensch, Natur, Technik]; 2011

Originalartikel in begutachteten zeitschriftenartigen Reihen

Bock, Jörg; Braun, Anna Katharina

The impact of perinatal stress on the functional maturation of prefronto-cortical synaptic circuits: Implications for the pathophysiology of ADHD?

In: Gene expression to neurobiology and behavior. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, ISBN 978-0-444-53884-0, S. 155-169; Progress in brain research; 189; [Link unter URL](#), 2011; 2011

[Imp.fact.: 2,491]

Glüge, Stefan; Hamid, Oussama H. ; Braun, Jochen; Wendemuth, Andreas

A Markov model of conditional associative learning in a cognitive behavioural scenario

In: IWINAC <4, 2011, La Palma>: 4th International Work-Conference on the Interplay Between Natural and Artificial Computation, IWINAC 2011, La Palma, Canary Islands, Spain, May 30 - June 3, 2011; proceedings; Pt. 1: Foundations on natural and artificial computation. - Heidelberg [u.a.]: Springer, ISBN 978-3-642-21343-4, S. 10-19; Lecture notes in computer science; 6686; [Link unter URL](#)

Kongress: IWINAC; 4 (La Palma): 2011.05.30-06.03; 2011

Dissertationen

Hamid, Oussama Hussein

On the role of temporal context in human reinforcement learning. - Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2011; 108 S.: graph. Darst.; 2011

Happel, Max Fabian Karl

Funktionelle Mikroarchitektur rekurrenter corticothalamischer Schaltkreise sowie deren perzeptuelle Relevanz.

- Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss, Diss., 2011; V, 175 S.: graph. Darst.; 2011

Jeschke, Marcus

The contribution of horizontal, intracortical connections to learning-induced gamma oscillations. - Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2011; VII, 202 S.: graph. Darst.; 30 cm; 2011

Rehberg, Kati

Die funktionelle Bedeutung der Serin/Threonin-Kinase Ndr2 in Integrin-Signalwegen für die Differenzierung neuronaler Zellen. - Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2011; XIV, 143 S.: graph. Darst.; 2011

Riedel, Anett

"Differential metabolic recruitment of cognitive, emotional and modulatory brain regions in infant and adolescent rats undergoing two-way active avoidance training". - Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2011; III, 110, XII S.: graph. Darst.; 2011

Streif, Stefan

Understanding phototaxis of Halobacterium salinarum - a systems biology approach. - Contributions in systems theory and automatic control;

Zugl.: Magdeburg, Univ., Fak. für Elektrotechnik und Informationstechnik., Diss., 2011; Aachen: Shaker; XIX, 165 S.: III., graph. Darst., ISBN 978-3-8440-0091-7; 2011