



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2015

Institut für Physiologie

INSTITUT FÜR PHYSIOLOGIE

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 15885; Fax +49 (0)391 67 15819
iphy@medizin.uni-magdeburg.de
www.med.uni-magdeburg.de/fme/institute/iphy

1. Leitung

Prof. Dr. rer.nat. Volkmar Leßmann

2. Hochschullehrer

Prof. Dr. rer. nat. Volkmar Leßmann

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Voigt

Jun.-Prof. Dr. rer. nat. Tanja Brigadski

3. Forschungsprofil

- Untersuchung der zellulären Grundlagen für Lern- und Gedächtnisprozesse in Hippocampus, Neocortex und Amygdala von Ratten und Mäusen
- Funktion neurotropher Peptide (z.B. BDNF) für die Entwicklung und Regulation der Stärke der synaptischen Übertragung
- Bedeutung des neurotrophen Faktors BDNF bei Morbus Alzheimer und andere Formen der Demenz
- Untersuchung der molekularen Mechanismen der Sekretion von Neuropeptiden
- Kombination von molekularbiologischen, elektrophysiologischen, verhaltensphysiologischen und bildgebenden Verfahren auf dem Niveau kultivierter neuronaler Netzwerke und intakter Hirnschnittpräparate
- Untersuchungen zur RNA-Interferenz in Neuronen: siRNA- und miRNA-vermittelter knockdown neuronenspezifischer Gene in kultivierten Hirnschnitten
- Untersuchung der molekularen Grundlagen für die Selbstorganisation sich entwickelnder synaptischer Netzwerke

4. Serviceangebot

- BDNF-Proteinbestimmungen (ELISA-Messungen) in Blut und Gewebe aus humanen und tierischen Proben
- PCR-Bestimmung des Val66Met BDNF Single-Nukleotid-Polymorphismus (SNP)

5. Methoden und Ausrüstung

- Intra- und extrazelluläre elektrophysiologische Methoden
- Patch-Clamp-Techniken
- Hochauflösende Epi-Fluoreszenz-Mikroskopie
- Konfokal-Mikroskopie (Zeiss LSM 780)
- 2-Photonen-Laserscan-Mikroskopie
- Mikrostimulation, Mikroinjektion, Mikroiontophorese
- Intrazelluläre Färbungen, Tracing-Techniken
- Immunocytochemie, Histochemie
- Verschiedene lichtmikroskopische Kontrastierungsverfahren

- Proteinbiochemie (Western Blots)
- Molekularbiologie (PCR, Konstruktion von Expressionsplasmiden)
- Real-time PCR
- Neuronale Zellkulturen (dissoziierte Neurone); sekundäre Zelllinien
- Akute Hirnschnittpräparate
- Organotypische Hirnschnittkulturen
- Verschiedene Transfektionsverfahren (z.B. Einzelzell-Elektroporation)
- Verschiedene verhaltensphysiologische Methoden (z.B. Konditionierung, Water-maze)
- Stereotaktische Injektionen

6. Forschungsprojekte

Projektleiter: Prof. Dr. Volkmar Leßmann

Projektbearbeiter: Dr. Susanne Meis, Dr. Thomas Endres

Kooperationen: Prof. Dr. Oliver Stork

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2012 - 31.12.2015

Die Rolle von BDNF für die Langzeit-Potenzierung in der Amygdala während der Furchtkonditionierung

Die Langzeitpotenzierung (LTP) ist ein anerkanntes zelluläres Modell für die Speicherung von Gedächtnisinhalten und für Lernvorgänge. In der lateralen Amygdala (LA) korreliert die LTP der thalamischen Eingänge mit aversivem Verhalten (Angstkonditionierung). Die Expression von BDNF in der LA scheint für eine erfolgreiche Angstkonditionierung essentiell zu sein.

Unsere Vorarbeiten zeigen, daß die synaptische BDNF-Sekretion durch dieselben intrazellulären Signalkaskaden reguliert wird, die im Hippocampus und Neocortex die LTP kontrollieren. Unsere methodischen Vorarbeiten lassen erkennen, daß die BDNF-Ausschüttung auf dem Niveau einzelner Zellen in Hirnschnitten detektiert, und manipuliert werden kann.

In diesem SFB-Teilprojekt sollen folgende Fragen geklärt werden:

- a) Mechanismen der Sekretion von BDNF an den glutamatergen Synapsen zwischen Thalamus und lateraler Amygdala
- b) Elektrophysiologische Untersuchungen der BDNF-abhängigen synaptischen Plastizität an diesen Synapsen
- c) Untersuchung der Furchtkonditionierung im Zusammenhang mit dem synaptischen BDNF-Stoffwechsel

Wir planen elektrophysiologische Experimente an Hirnschnitten der Amyg-da-la von Ratten und Mäusen. Durch gleichzeitige Visualisierung der synaptischen BDNF-Sekretion mittels konfokalem Imaging von BDNF-GFP, möchten wir einen Zusammenhang zwischen BDNF-Ausschüttung (Vesikelfusion) und daraus resultierenden synaptischen Modifikationen (BDNF/TRPC-abhängige Ströme, LTP) aufzeigen. Durch getrennte Manipulation der BDNF-Expression in prä- bzw. postsynaptischen Neuronen möchten wir die LTP-Mechanismen (prä- vs. postsynaptischer TrkB, Einbau neuer AMPA-Rezeptoren) an der Thalamus-LA-Synapse klären. Durch Reduktion von BDNF in der LA in vivo (knockdown von BDNF, Überexpression inhibitorischer TrkB.T1-Rezeptoren) mit anschließender Furchtkonditionierung möchten wir klären, ob BDNF-Signalwege für dieses aversive Lernen essentiell sind.

Projektleiter: Jun.-Prof. Dr. Tanja Brigadski

Projektbearbeiter: Prof. Dr. Volkmar Leßmann

Förderer: Fördergeber; 01.01.2011 - 30.06.2015

Das Zusammenspiel von β -Amyloid- und BDNF-Signalwegen bei der Neurogenese und der neuronalen Differenzierung im Hippokampus (Leibniz Graduiertenschule "Synaptogenetics")

Ein charakteristisches neuropathologisches Merkmal der Alzheimer-Demenz (AD) sind die stark atrophischen Veränderungen im Bereich des Hippokampus. Diese Hirnregion spielt eine wesentliche Rolle bei der Gedächtniskonsolidierung und besitzt die Fähigkeit anhaltender Neuro-genese. Entgegen der charakteristischen

Neurodegeneration bei der AD deuten neue Studien auf

(a) eine gesteigerte Neurogenese im Hippokampus,

(b) eine verstärkte Expression von zellzyklus-spezifischen Proteinen, sowie

(c) eine erhöhte Anzahl unvollständig ausdifferenzierter Neurone hin, die durch Studien mit AD-Mausmodellen bestätigt werden. Neben der Proliferation von neuronalen Vorläuferzellen konnten genomische Veränderungen wie Aneuploidie bei AD-Patienten beobachtet werden. Es wird vermutet, dass u.a. eine aberrante Neurogenese zur Entstehung aneuploider Zellen führt (Zekanowski and Wojda, 2009). Diese unvollständigen bzw. aberranten Neurogenese-prozesse führen schließlich zur Degeneration der Neurone. Das für die AD zentrale Peptid b-Amyloid konnte für eine verstärkte Proliferation sowie für die Entstehung von Chromosomenaberrationen verantwortlich gemacht werden (Granic et al., 2010). Die zugrundeliegenden Mechanismen für das Ausbleiben der Differenzierung zu reifen Neuronen und für das Absterben der Zellen sind unbekannt. Verschiedene Studien legen jedoch nahe, dass ein Mangel an neurotrophen Faktoren für diese Prozesse mitverantwortlich ist. Neurotrophine und ihre Rezeptoren sind wesentliche Faktoren für die Entwicklung des zentralen Nervensystems und Änderungen in ihrem Expressionsniveau treten bei einer Vielzahl neurodegenerativer Erkrankungen auf. Jüngste Studien u.a. in AD-Mausmodellen lassen vermuten, dass ein gestörtes Gleichgewicht der BDNF-Rezeptor-Expression verantwortlich für eine gestörte Differenzierung (Klau et al., 2001; Hartmann et al., 2004a) sowie für die Degeneration aneuploider Neurone ist (Dorsey et al., 2006). Das Zusammenspiel von b-Amyloid und BDNF bei der Entstehung und Reifung von Neuronen ist bisher jedoch nicht geklärt und soll in diesem Projekt während der Proliferations- und Differenzierungsphase in organotypischen Hirnschnitt-Kulturen mit Hilfe BrdU-Färbung untersucht werden (Heck et al., 2007). Eine Charakterisierung der neu gebildeten Neurone erfolgt mittels immunhisto-chemischer und elektrophysiologischer Methoden (Karl et al., 2005). Darüber hinaus soll das Auftreten von genomischen Aberrationen und der Expressionsstatus neuronaler Gene in Abhängigkeit von b-Amyloid und BDNF untersucht werden.

7. Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Edelmann, Elke; Cepeda-Prado, Efrain; Franck, Martin; Lichtenecker, Petra; Brigadski, Tanja; Leßmann, Volkmar

Theta burst firing recruits BDNF release and signaling in postsynaptic CA1 neurons in spike-timing-dependent LTP

In: Neuron. - [Cambridge, Mass.]: Cell Press, Bd. 86.2015, 4, S. 1041-1054;

[Imp.fact.: 15,054]

Hessler, Sabine; Zheng, Fang; Hartmann, Stephanie; Rittger, Andrea; Lehnert, Sandra; Völkel, Meike; Nissen, Matthias; Edelmann, Elke; Saftig, Paul; Schwake, Michael; Huth, Tobias; Alzheimer, Christian

[Beta]-secretase BACE1 regulates hippocampal and reconstituted M-currents in a [beta]-subunit-like fashion

In: The journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. - Washington, DC: Soc, Bd. 35.2015, 8, S. 3298-3311;

[Imp.fact.: 6,344]

Khalil, Radwa; Elfetoh, Noha Abo; Mofteh, Marie Z.; Khedr, Eman M.

Acquired equivalence associative learning in GTC epileptic patients - experimental and computational study

In: Frontiers in cellular neuroscience. - Lausanne: Frontiers Research Foundation; Bd. 9.2015, Art.-Nr. 418, insges. 11 S.;

[Imp.fact.: 4,289]

Petzold, Anne; Psotta, Laura; Brigadski, Tanja; Endres, Thomas; Lessmann, Volkmar

Chronic BDNF deficiency leads to an age-dependent impairment in spatial learning

In: Neurobiology of learning and memory. - Orlando, Fla: Academic Press, Bd. 120.2015, S. 52-60;

[Imp.fact.: 3,652]

Psotta, Laura; Rockahr, Carolin; Gruss, Michael; Kirches, Elmar; Braun, Katharina; Lessmann, Volkmar; Bock, Jörg; Endres, Thomas

Impact of an additional chronic BDNF reduction on learning performance in an Alzheimer mouse model

In: Frontiers in behavioral neuroscience. - Lausanne: Frontiers Research Foundation; Bd. 9.2015, Art.-Nr.58, insges. 10 S.;

[Imp.fact.: 3,270]

Silva, Ana; Naia, Luana; Dominguez, Alejandro; Ribeiro, Márcio; Rodrigues, Joana; Vieira, Otilia V.; Lessmann, Volkmar; Rego, Ana Cristina

Overexpression of BDNF and full-length TrkB receptor ameliorate striatal neural survival in Huntington's disease

In: Neurodegenerative diseases. - Basel: Karger, Bd. 15.2015, insges. 12 S.;

[Imp.fact.: 3,511]

Abstracts

Baltz, Thomas; Voigt, Thomas

Interaction of electrically evoked activity with intrinsic dynamics of cultured cortical networks with and without functional fast GABAergic synaptic transmission

In: Frontiers in cellular neuroscience. - Lausanne: Frontiers Research Foundation; Bd. 9.2015, Art.-Nr. 272, insges. 18 S.;

[Imp.fact.: 4,289]

Cepeda-Prado, Efrain; Leßmann, Volkmar; Edelmann, Elke

Influence of number of spike pairings on induction mechanisms in Spike timing-dependent plasticity

In: Acta physiologica / Supplement. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell; Vol. 213.2015, Suppl. 699, P101, S. 108;

[Imp.fact.: 4,382]

Dobrota, Dijana; Leßmann, Volkmar; Brigadski, Tanja

Interaction between amyloid- β peptide and BDNF signalling in hippocampal neurogenesis

In: Acta physiologica / Supplement. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell; Vol. 213.2015, Suppl. 699, P236, S. 167;

[Imp.fact.: 4,382]

Eckenstaler, Robert; Leßmann, Volkmar; Brigadski, Tanja

CAPS1 critically regulates BDNF release and intragranular pH of secretory granules

In: Acta physiologica / Supplement. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell; Vol. 213.2015, Suppl. 699, P231, S. 164-165;

[Imp.fact.: 4,382]

Endres, Thomas; Hölzl, Gloria; Edelmann, Elke; Lessmann, Volkmar

Fear and fear extinction learning in APP/PS1 mice

In: Acta physiologica / Supplement. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell; Vol. 213.2015, Suppl. 699, P132, S. 122;

[Imp.fact.: 4,382]

Heyne, Jan-Hendrik; Lichteneker, Petra; Brigadski, Tanja; Leßmann, Volkmar

Opposing effects of cAMP-effectors PKA and Epac on activity-dependent BDNF secretion in dissociated hippocampal neurons

In: Acta physiologica / Supplement. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell; Vol. 213.2015, Suppl. 699, P224, S. 162;

[Imp.fact.: 4,382]

Lichteneker, Petra; Brigadski, Tanja; Leßmann, Volkmar

The second messenger cAMP modulates the secretion of BDNF from dissociated hippocampal neurons

In: Acta physiologica / Supplement. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell; Vol. 213.2015, Suppl. 699, P228, S. 163-164;

[Imp.fact.: 4,382]

Meis, Susanne; Endres, Thomas; Munsch, Thomas; Lessmann, Volkmar

Long-term plasticity and fear learning in adult heterozygous BDNF knockout mice

In: Acta physiologica / Supplement. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell; Vol. 213.2015, Suppl. 699, P138, S. 125;

[Imp.fact.: 4,382]

Schega, Lutz; Peter, Beate; Leßmann, Volkmar; Töpel, Alexander; Brigadski, Tanja

Effect of intermittent normobaric hypoxia on the health status in older people

In: Journal of rehabilitation medicine: official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation

Medicine. - Uppsala: Foundation for Rehabilitation Information; 2015, Suppl. 54, Art. PA795, S. 319
Kongress: World Congress of International Society of Physical and Rehabilitation Medicine; (Berlin): 2015.06.19-23;
[Imp.fact.: 1,882]

Seifert, Bianca; Eckenstaler, Robert; Rönicke, Raik; Leschik, Julia; Lutz, Beat; Reymann, Klaus; Leßmann, Volkmar; Brigadski, Tanja

Amyloid-beta-induced changes in vesicular transport of BDNF in hippocampal neurons

In: Acta physiologica / Supplement. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell; Vol. 213.2015, Suppl. 699, P221, S. 161;

[Imp.fact.: 4,382]

Törpel, Alexander; Peter, Beate; Leßmann, Volkmar; Brigadski, Tanja; Schega, Lutz

Increase of BDNF in response to normobaric hypoxia in humans

In: AHA 2015: the book of abstracts Active Healthy Aging Sports Science and Neuroscience International Conference.

- Magdeburg, S. 110;

Törpel, Alexander; Peter, Beate; Leßmann, Volkmar; Brigadski, Tanja; Schega, Lutz

Systemic hypoxia affects attenuated expression of erythropoietin in old age

In: Acta physiologica / Supplement. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell; Vol. 213.2015, Suppl. 699, S. 194;

[Imp.fact.: 4,382]

Dissertationen

Psotta, Laura; Leßmann, Volkmar [Gutachter]

Einfluss der chronischen Reduktion des endogenen Neurotrophins BDNF auf kognitive Prozesse im APP/PS1 Alzheimer-Mausmodell. - Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2015, 2014; 137 S.: graph. Darst.;