



FAKULTÄT FÜR
NATURWISSENSCHAFTEN

Forschungsbericht 2016

Institut für Biologie

INSTITUT FÜR BIOLOGIE

Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 55051, Fax +49 (0)391 67 55002
jochen.braun@ovgu.de

1. Leitung

Prof. Jochen Braun, Ph.D.

2. HochschullehrerInnen

Prof. Dr. Anna Katharina Braun

Prof. Jochen Braun, Ph.D.

Prof. Dr. Oliver Stork

Prof. Dr. Fred Schaper

Prof. Dr. Frank Ohl

Prof. Dr. Wolfgang Marwan

Prof. Dr. Bertram Gerber

3. Forschungsprofil

Prof. Dr. Anna Katharina Braun - Strauchratten, Mäuse, Ratten

Wir untersuchen die Entstehung, Prävention und Therapie psychischer Erkrankungen an Tiermodellen. Insbesondere interessieren wir uns für

- den Einfluss frühkindlicher Vernachlässigung und Misshandlung auf die Entwicklung von Gehirn und Verhalten,
- epigenetische und synaptische Veränderungen in präfronto-limbischen Bahnen als Folge von pränatalem Stress
- den Einfluss der väterlichen Fürsorge auf die Hirnentwicklung
- die Auswirkungen frühkindlicher Lernprozesse auf die spätere Lernkompetenz
- epigenetische Mechanismen der Erfahrungs- und lerninduzierten synaptischen Plastizität

Prof. Jochen Braun, Ph.D. - Menschen und Maschinen

Wie entsteht eine visuelle Wahrnehmung? Wie fügen sich unser persönliches visuelles Gedächtnis, die uns von der Evolution mitgegebenen Vorkenntnisse über visuelle Strukturen, sowie das aktuelle Lichtmuster auf der Netzhaut des Auges zu einem stimmigen Seherlebnis zusammen? Wir untersuchen diesen faszinierenden Ablauf in menschlichen Versuchspersonen, in mathematischen Modellen und Computersimulationen, und in CMOS-Halbleitern, die Nervenetze nachbilden.

Prof. Bertram Gerber - Taufiegen

Wir untersuchen den Erwerb und die Speicherung von Gedächtnissen, sowie die Umsetzung dieser Gedächtnisse in das Verhalten, anhand der Taufiege *Drosophila* und deren Larven. Wir kombinieren Verhaltensexperimente mit genetischen Manipulationen um die Schaltkreise aufzudecken, welche Anpassungsfähigkeit und Verlässlichkeit des Verhaltens in einem sinnvollen Gleichgewicht halten.

Prof. Dr. Frank Ohl - Rennmäuse

Wir untersuchen die neuronalen Mechanismen, die Lernen und Gedächtnis zu Grunde liegen, sowie

Anwendungsszenarien dieser Forschung vor allem im Bereich der Lernsteigerung und der Neuroprothetik. Hierbei fokussieren wir uns auf die systemphysiologische Ebene, d.h. die Ebene von neuronalen Netzwerken und miteinander interagierenden Hirnsystemen. Wir verwenden elektrophysiologische und optische Ableitungen, im Kombination mit pharmakologischer Manipulation, funktioneller Elektrostimulation, Verhaltensuntersuchungen und kognitiven Untersuchungen.

Prof. Dr. Wolfgang Marwan - Schleimpilze

Uns interessieren uns für die Struktur und Dynamik molekularer Netzwerke bei Pro- und Eukaryonten. Insbesondere arbeiten wir an der

- Rekonstruktion regulatorischer Netzwerke durch ?reverse engineering?
- Sensorischen Kontrolle der Sporulation von Schleimpilzen- Lichtgesteuertem Schwimmverhalten (Phototaxis) beim Halobacterium

Prof. Dr. Fred Schaper - Zellkulturen

Wie programmieren Hormone und Zytokine Zellen? Warum kommt es bei Entzündungserkrankungen und beim Krebs zu Fehlern dabei? Um diese wichtigen Fragen zu verstehen, versuchen wir Regelkreise in der Zelle zu identifizieren, sowie deren Dynamik zu verstehen, um potentielle neue Stellglieder für therapeutische Anwendungen vorschlagen zu können. Die enge Zusammenarbeit unserer molekularbiologisch, experimentell arbeitenden Gruppe mit Systemtheoretikern ermöglicht die Entwicklung mathematischer Modelle zur Abbildung und Vorhersage relevanter Parameter und Funktionen in diesen Signaltransduktionsnetzwerken.

Prof. Dr. Oliver Stork - Mäuse

Wir untersuchen die molekularen Mechanismen, die der Speicherung von Informationen in bestimmten Hirngebieten, insbesondere in dem sogenannten Mandelkern und den dort angesiedelten Nervenzellen zugrunde liegen. Zelluläre Fehlfunktionen in diesen Prozessen können einerseits zu mentaler Retardation und autistischen Erkrankungen, andererseits zu Angststörungen und Depressionen führen. Mit unserer Arbeit hoffen wir zu einem besseren Verständnis der diesen Erkrankungen zugrundeliegenden Mechanismen beitragen zu können und molekulare Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer Therapeutika zu identifizieren.

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 (Monamine, Aminosäuren)

5. Kooperationen

- Bardoni, Prof. Barbara, CNRS Valbonne, Frankreich
- Deco, Prof. Gustavo, Computational Neuroscience, ICREA, Barcelona, Spanien
- Del Giudice, Prof. Paolo, Computational Neuroscience, ISS, Rome, Italien
- Diamond, Prof. Mathew, Tactile Perception and Learning, SISSA, Trieste, Italien
- Diana, Prof. Dr. Giovanni, Instituto 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, Instituto Superiori di Sanità, Rom, Italien
- Haan, PD Dr. Claude, Haan, Prof. Serge, Universität Luxemburg, Luxemburg
- Heinemann, Prof. Uwe, Charité, Deutschland
- 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
- Mönnigmann, 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

Projektleitung: Prof. Dr. Jochen Braun

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.04.2014 - 31.03.2017

Bestimmung des genauen dynamischen Gleichgewichts der visuellen Wahrnehmung

Das Projekt verfolgt einen neuartigen Ansatz zur Erforschung multistabiler Wahrnehmung. Auf den ersten Blick erscheint die Dynamik multistabiler Wahrnehmungen von Person zu Person und Situation zu Situation sehr unterschiedlich zu sein, aber unter der Oberfläche lässt diese Dynamik ein genaues Gleichgewicht zwischen Inhibition, Adaption und Rauschen erkennen. Dies haben unsere publizierten Vorarbeiten gezeigt. Daraus ergeben sich mehrere Vorhersagen, welche in diesem Projekt überprüft werden sollen.

Das Projekt verbindet detaillierte psychophysikalische Messungen multistabiler Wahrnehmung (mit mehr statistischen Kenngrößen als in anderen Studien) in normalen Erwachsenen, sowie in Heranwachsenden und Anorexia nervosa Patienten, mit rechnerischen Analysen zur Bestimmung des genauen dynamischen Arbeitspunktes jeder Einzelperson. In vier Teilprojekten wollen wir unsere zentrale Arbeitshypothese (genaues Gleichgewicht von Inhibition, Adaption und Rauschen) überprüfen:

Teil A: Verschieben experimentelle Veränderungen des Gleichgewichts den dynamischen Arbeitspunkt in die erwartete Richtung?

Teil B: Wird die Stabilität der Wahrnehmung zunehmen, wenn ihre Empfindlichkeit für Eingangs-Modulationen abnimmt (und umgekehrt), wie von Theorien der inferenziellen Wahrnehmung vorgeschagt wird?

Teil C: Sind die Ergebnisse der rechnerischen Analyse unabhängig von der mathematischen Formulierung des dynamischen Modells?

Teil D: Ist der dynamische Arbeitspunkt von diagnostischer Relevanz, d.h. zeigt er bedeutsame Unterschiede zwischen Einzelpersonen auf?

Tatsächlich gibt es gute theoretische Gründe, die visuelle Wahrnehmung - wie alle anderen auf statistischer Inferenz beruhenden Vorgänge - in einem genauen dynamischen Gleichgewicht zu vermuten. Das Projekt ist in dreierlei Hinsicht bedeutsam:

Es wird zeigen, ob das beobachtete Gleichgewicht tatsächlich der theoretischen Erwartung entspricht, welche einen Zielkonflikt zwischen Stabilität und Empfindlichkeit von inferenzieller Wahrnehmung vorhersagt.

Es wird zeigen, ob dem beobachteten Gleichgewicht eine multistabile Attraktordynamik zugrund liegt (Gleichgewicht zwischen Inhibition, Adaption und Rauschen), oder ein anderer Mechanismus am Werk ist, der eine explorative Wanderungsdynamik erzeugt.

Es wird zeigen, ob das genaue dynamische Gleichgewicht individueller Versuchspersonen von diagnostischem Nutzen ist, entweder im Laufe der Entwicklung oder bei neurologischen Störungen.

Schlussendlich wird das Projekt eine neuartige, quantitative und empirische Methode etablieren, mit der zentrale theoretische Ideen, wie die "Bayesian brain" Hypothese (Knill and Pouget, 2004) oder das Prinzip der "freien Energie" (Friston, 2010), überprüft und weiterentwickelt werden können.

Projektleitung: Prof. Dr. Jochen Braun

Förderer: EU - FP7; 01.09.2013 - 31.08.2017

INDIREA - Individualised Diagnostics and Rehabilitation of Attention

We propose a training network based around a linked set of research projects which attempt to improve the diagnosis and rehabilitation of neuropsychological disorders of attention, with each project linked to an external industrial partner in order to commercialise emerging diagnostic and rehabilitation procedures. New diagnostic procedures will link clinical measures of attentional disorders to a detailed mathematical account, which can in turn be linked to computational models of neuronal function. These behavioural measures will be integrated with brain imaging indices (using fMRI, EEG, MEG) to explain attentional disorders at a neural as well as a functional level. The emerging diagnostic procedures will be used to target individualised rehabilitation for patients, assessing effects of direct brain stimulation, EEG-based biofeedback, cognitive training of attention, and drug intervention. Each project will operate across both academic and industrial partners in the network, giving a unique commercial orientation to the training. Overall the project will advance neuropsychological diagnostics and rehabilitation, while giving trainees state-of-the-art inter-disciplinary research and entrepreneurial skills.

Projektleitung: Prof. Dr. Jochen Braun

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.04.2014 - 31.03.2017

Mikrosakkaden als objektiver Zugang zu visueller Orientierung und Selektion

Unsere Vorarbeiten zeigen, daß Mikrosakkaden (MS) quantitative Hinweise nicht nur auf Richtung & Zeitpunkt v. Aufmerksamkeitsverschiebungen, sondern auch auf d. Position fortgesetzter Aufmerksamkeit geben können. Neuere Arbeiten mit nicht-menschlichen Primaten legen nahe, daß Mikrosakkaden d. Aktivität einer Unterklasse v. Neuronen in einer Reihe v. anatomisch getrennten, aber funktional integrierten Hirnregionen widerspiegeln (Kollikulus superior, frontale Augenfelder, lateraler intraparietaler Sulcus). Dieses 'selection map' Netzwerk scheint versch. Aspekte d. visuellen Orientierung u. Selektion - darunter visuelle Aufmerksamkeit, visuelle Salienz & Sakkadenvorbereitung - zu integrieren.

Wir schlagen eine Reihe v. weiterführenden Experimenten mit menschl. Versuchspersonen vor, welche d. objektiven Zugang zur vis. Orientierung u. Selektion ausnutzen, d. Mikrosakkaden geben können. Insbesondere möchten wir unsere einzigartige Expertise in psychophysischen Doppelaufgaben mit d. Messung v. Mikrosakkaden & mit rechner. Modellen kombinieren, um d. Wechselwirkungen v. vis. Aufmerksamkeit, vis. Salienz & Sakkadenvorbereitung

umfassend zu charakterisieren.

Ziele: s. Kurzbeschreibung englisch

Das vorgeschlagene Arbeitsprogramm mit menschl. Probanden wird wichtige Befunde an nicht-menschl. Primaten bestätigen & erweitern. Es wird zeigen, wie unterschiedl. Aspekte d. Orientierung miteinander wechselwirken, welche funktionalen Abstimmungen erfolgen. Es wird kontrovers diskutierte Theorien d. kognitiven Aufmerksamkeitsforschung - "limited capacity", "saliency map", Beziehung zu 'awareness' - überprüfen & möglicherweise deren neurobiol. Entsprechungen in einer 'selection map' enthüllen. Schließlich wird d. Vorhaben alle Beschreibungsebenen - Diskriminationsleistung, Aufmerksamkeitszuteilung, Augenbewegungen & 'selection map' Aktivität - in einem kompakten rechner. Rahmen zusammenführen, welcher seinerseits zahlreiche überprüfbare Vorhersagen liefern wird.

Projektleitung: Prof. Dr. Anna Katharina Braun

Projektbearbeitung: Prof. Dr. Anna Katharina Braun, apl. Prof. Dr. Jörg Bock

Förderer: Haushalt; 01.01.2012 - 30.04.2016

Aktives Vermeidungslernen bei jungen und adulten Mäusen: Verhaltensuntersuchungen und funktionelle Bildgebung (2-Fluorodeoxyglucose)

In diesem Projekt wird zum einen die Ontogenese von Negativem Feedback Lernen untersucht, zum Anderen wird der Frage nachgegangen, ob frühkindliche Lernerfahrungen die Lernleistung in späteren Lebensabschnitten beeinflussen. Wir postulieren, dass abhängig vom Zeitpunkt der frühkindlichen Lernerfahrung es entweder zu einer Verminderung (Lernblockade) oder zu einer Verbesserung der Lernleistung im Erwachsenenalter kommt. Das Projekt umfasst Verhaltensanalysen, sowie funktionelle Bildgebung zur Analyse lernspezifischer neuronaler Netzwerke.

Projektleitung: Prof. Dr. Anna Katharina Braun

Projektbearbeitung: Prof. Dr. Anna Katharina Braun, apl. Prof. Dr. Jörg Bock

Kooperationen: Goldschmidt, Dr. Jürgen, Leibniz Institut Magdeburg

Förderer: Haushalt; 01.12.2012 - 30.04.2016

Einfluss frühkindlicher Lern- und Erfahrungsprozesse auf den adulten Lernerfolg der Ratte unter Anwendung der in vivo SPECT-Methode.

Unter Anwendung des nicht-invasiven hochauflösenden Bildgebungsverfahrens *in vivo* SPECT soll eine Longitudinalstudie etabliert werden, um neuronale Veränderungen, ob kognitiv, emotional oder modulatorisch, im selben und frei beweglichen Tier während eines komplexen Lernparadigmas, dem aktiven Vermeidungslernen, zu untersuchen. Das Hauptziel ist dabei die spezifische Bedeutung unterschiedlicher neuronaler Netzwerke in verschiedenen Lernphasen (Acquisition, Retrieval) zu identifizieren. Zudem soll der Einfluss einer Vorerfahrung (frühkindliches Lerntraining) auf die Lernleistung und die Gehirnaktivierung im erwachsenen Tier untersucht werden.

Projektleitung: Prof. Dr. Anna Katharina Braun

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 20.12.2013 - 31.01.2018

Großgerät: Messplatz für epigenetische Untersuchungen

Epigenetics is most commonly defined as the ensemble of alterations in gene functions that are heritable through both mitosis and meiosis, but that cannot be explained by changes in the DNA sequence itself. At the molecular level, epigenetic mechanisms are biochemical modifications of the DNA and histone proteins, the major constituents of chromatin. From the biochemical point of view epigenetic mechanisms include direct modifications of the DNA at specific sites, i.e. through DNA-methylation and very specific modifications of histone proteins. These posttranslational modifications of the histone proteins are regulated for example through acetylation, methylation, phosphorylation and ubiquitination. While acetylation and phosphorylation of histones in principle lead to enhanced gene expression, methylation (mono-, di- or trimethylation) can result in both actively transcribed and silenced genes. Histone modifications are regulated by the specific interaction of enzymes such as DNA methyltransferases, histone acetyltransferases, histone deacetylases and histone methyltransferases. Epigenetic mechanisms are involved in brain development and there is increasing evidence that epigenetic events also mediate synaptic plasticity induced by environmental stimuli, including learning and emotional experience. **The overarching aim** of our ongoing projects is to analyze epigenetic modifications in response to pre-reproductive and prenatal stress, neonatal trauma and neglect, and to test the **hypothesis** that epigenetic changes are involved in dendritic and synaptic reorganization, which occurs in response to prenatal and neonatal stress exposure. Since many of the mental disorders associated with perinatal stress

exhibit a sex bias, the epigenetic analysis of how sex-specific vulnerability and resilience arises will improve our mechanistic insight, leading to the identification of novel targets for protective and therapeutic development. Thus, we aim to identify sex-specific differences in DNA methylation and chromatin remodeling in response to perinatal and pre-reproductive stress, childhood maltreatment and neglect.

Projektleitung: Prof. Dr. Anna Katharina Braun
Projektbearbeitung: Prof. Dr. Anna Katharina Braun, apl. Prof. Dr. Jörg Bock
Kooperationen: Feldman, Prof. Ruth, Bar-Ilan University, Israel
Förderer: Haushalt; 01.01.2015 - 31.03.2016

Paternal behavior and metabolic brain activity during fatherhood in Octodon degus

In diesem Projekt soll die spezifische Rolle des Vaters für die Entwicklung seiner Nachkommen untersucht werden. Das Projekt umfasst Verhaltensanalysen väterlichen Verhaltens sowie funktionelle Bildgebung zur Messung der Gehirnaktivität, um neuronale Schaltkreise zu identifizieren, die spezifisch mit väterlichen Verhaltensweisen assoziiert sind.

Projektleitung: Prof. Dr. Anna Katharina Braun
Förderer: Bund; 01.05.2013 - 28.05.2016

TRANS-GEN: Stressresilienz in der transgenerationalen Weitergabe von Missbrauchs-, Misshandlungs- und Vernachlässigungserfahrungen in der Kindheit

Mütter mit eigenen traumatischen Erfahrungen von Kindesmisshandlung oder -vernachlässigung (KM) haben ein erhöhtes Risiko auch den eigenen Nachwuchs inadäquat zu behandeln. Allerdings trifft das nur auf 7-23 Prozent der Mütter zu, die Mehrzahl der Mütter gibt diese schlechte Erfahrung nicht weiter und ist "resilient" (widerstandsfähig). Diese Längsschnittsstudie hat sich zum Ziel gesetzt, psychologische, physiologische und soziale Faktoren zu identifizieren, die ganz besonders die Resilienz der Mutter-Kind-Dyade im ersten Lebensjahr fördern. Es wird eine Geburtskohorte an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Ulm untersucht und zu möglichen traumatischen Erfahrungen in Kindheit und Jugendalter befragt. Mütter mit und ohne Misshandlungserfahrung werden ein Jahr lang begleitet, um psychologische (mütterliche Psychopathologie und Bindungsrepräsentation, mütterliche Trauma- und Stressbelastung, Mutter-Kind-Bindung), physiologische (hormonelle und epigenetische Korrelate von Stress und Bindung) sowie soziale Risiko- und Schutzfaktoren (soziale Unterstützung, Hilfebedarf der Familie) zu erheben. Zu den Ergebnissen gehören sowohl kindliche psychologische, physiologische und verhaltensmäßige Stressreaktionen als auch die kindliche (kognitive) Entwicklung. Die Erhebungen erfolgen im 3. und 12. Lebensmonat des Kindes. Im parallelen Tiermodell können vor allem die biologischen Parameter detaillierter untersucht werden.

Projektleitung: Prof. Dr. Anna Katharina Braun
Projektbearbeitung: Prof. Dr. Anna Katharina Braun, apl. Prof. Dr. Jörg Bock
Kooperationen: Braun, Prof. Dr. Katharina; Institut für Biologie; Brunner, Prof. Dr. Romuald, University Hospital of Heidelberg; Gundel, Prof. Dr. Harald, University Hospital Ulm; Herpertz, Prof. Dr. Sabine C., University Hospital of Heidelberg
Förderer: Haushalt; 01.02.2013 - 01.07.2016

Trauma-induced transgenerational epigenetic programming of modulatory transmitter systems

Frühkindliche traumatische Erfahrungen, wie z.B. Störungen der Mutter-Kind-Interaktion, sind assoziiert mit langfristigen, häufig sogar transgenerationalen Verhaltensstörungen. Epigenetische Veränderungen, welche das Genexpressionspotenzial bestimmter Gene in Interaktion mit Umweltfaktoren beeinflussen und somit neuronale Adaptionsprozesse steuern, werden als ursächliche Mechanismen der Entstehung dieser Störungen diskutiert. In einem tierexperimentellen Ansatz wird untersucht, welche epigenetischen Mechanismen, zu einer transgenerationalen Weitergabe von frühen Stresserfahrungen beitragen. Als Modell hierzu dient eine wiederholte Mutterseparation bei Mäusen. Unsere Arbeitshypothese postuliert, dass diese frühen Traumaerfahrungen zu regionspezifischen Veränderungen von modulatorischen Transmitterezeptoren führen, die epigenetisch reguliert sind und auf die Nachkommen übertragen werden können.

Projektleitung: Prof. Dr. Frank Ohl

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2016 - 31.12.2019

SFB 779 Neurobiologie motivierten Verhaltens, TP: Interaktion sensorischer und Verstärker-evaluierender Systeme beim auditorischen Lernen

Das Projekt untersucht die Rolle und Funktion sensorischer Systeme und Verstärker-evaluierender Systeme, sowie deren Interaktion, bei unterschiedlich motiviertem Verhalten und während des Erlernens dieses Verhaltens. Im Berichtszeitraum wurde ein experimentelles Paradigma für die Spezies der Mongolischen Wüstenrennmaus entwickelt, welches erlaubt, die Rolle appetitiver Motivation, aversiver Motivation und der Kombination beider Motivationsformen beim Erlernen ein und desselben Verhaltens quantitativ zu untersuchen. Neben Verhaltensuntersuchungen wurden vor allem elektrophysiologische Untersuchungen, Läsionsstudien und Untersuchungen nach intracranialer Mikrostimulation in einem sensorischen System (auditorischer Cortex) und mehreren Verstärker-evaluierenden Systemen (Corpus striatum, Area tegmentalis ventralis, laterale Habenula) durchgeführt. Zusätzlich wurde in diesem Teilprojekt ein vergleichbares Experimentalparadigma für die Spezies Hausmaus entwickelt (Integratives Paradigma), welches die Zusammenarbeit mehrerer neurowissenschaftlicher Arbeitsgruppen in Magdeburg (an der Universität und am Leibniz-Institut) mit unterschiedlicher Expertise (Verhaltenskunde, systemische Elektrophysiologie, Molekularbiologie) an einem gemeinsamen Experiment erlaubt. Im vorliegenden Projekt wurden auch die Tiere für die Proteomuntersuchungen im Zentralprojekt des SFB bereit gestellt. Zusätzlich wurden mit Hilfe von Läsionen und intracranialer Elektrostimulation wesentliche Aspekte des Zusammenspiels von sensorischen und Verstärker-evaluierenden Systemen beim auditorischen Lernen aufgeklärt und publiziert.

Projektleitung: Prof. Dr. Frank Ohl

Projektbearbeitung: Dr. Andres Schulz, Dr. Tim Wanger

Kooperationen: Prof. Robert Kozma, University of Memphis, USA

Förderer: Bund; 01.12.2013 - 30.11.2016

D-USA Verbund: Strategiewechsel in kognitiven biologischen und technischen Systemen

In diesem Projekt kooperieren wir mit einer Gruppe Mathematikern (Prof. Robert Kozma, University of Memphis, TN) über abrupte (im Gegensatz zu kontinuierlichen) Veränderungen in Lernprozessen. Das Projekt untersucht verhaltensrelevante Aspekte derartiger abrupter Prozesse (z.B. Lernen durch plötzliche Einsicht, "Aha-Moment", Strategiewechsel, etc.) und deren neuronale Grundlagen (Phasenübergangsverhalten in dynamischen Systemen) in einem Nager-Lernmodell. Ziel dieses Projektes ist es, die zu Grunde liegenden neuronalen Prozesse algorithmisch zu fassen, um damit ihre Implementierung in künstlichen kognitiven Systemen zu ermöglichen. Das TestszENARIO ist hierbei die Verwendung dieser Algorithmen für die Steuerung autonomer Fahrroboter.

Projektleitung: Prof. Dr. Frank Ohl

Projektbearbeitung: Dr. Michael Lippert, Dr. Dr. Kentaroh Takagaki

Kooperationen: Prof. Bertram Schmidt, Uni Magdeburg; Prof. Sonja Grün, Forschungszentrum Jülich

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.09.2013 - 31.08.2016

Resolving and manipulating neuronal networks in the mammalian brain - from correlative to causal analysis. TP: Causative mechanisms of mesoscopic activity patterns in auditory category discrimination

Der Ausgangspunkt des Schwerpunktprogramms SPP1665 "Resolving and manipulating neuronal networks in the mammalian brain from correlative to causal analysis" ist die Feststellung, dass ein Großteil der Forschung über die neuronalen Grundlagen von Wahrnehmung und kognitiven Fähigkeiten korrelativer Natur ist. Um von der korrelativen zu einer kausalen Analyse zu gelangen, muss überprüft werden, ob neuronale Korrelate sowohl notwendig als auch hinreichend für die untersuchten Phänomene der Wahrnehmung und Kognition sind. Hierfür ist es notwendig, neuronale Prozesse gezielt verändern zu können. Im Teilprojekt "Causative Mechanisms of Mesoscopic Activity Patterns in Auditory Category Discrimination", welches in Zusammenarbeit mit Prof. Bertram Schmidt (Institut für Mikrosystemtechnik, OVGU) und Prof. Sonja Grün (Forschungszentrum Jülich) bearbeitet wird, verwenden wir elektrische und optogenetische Stimulationen im Hörcortex, gezielt neuronale Prozesse, die der Diskrimination von akustischen Signalen, sowie der auditorischen Kategorienbildung zu Grunde liegen. Kategorienbildung und Konzeptlernen sind dabei elementare Prozesse der Kognition.

Projektleitung: Prof. Dr. Frank Ohl

Projektbearbeitung: Dr. Michael Lippert, Dr. Dr. Kentaroh Takagaki

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.09.2016 - 31.08.2019

Resolving and manipulating neuronal networks in the mammalian brain - from correlative to causal analysis. TP: Causative mechanisms of mesoscopic activity patterns in auditory category discrimination

Der Ausgangspunkt des Schwerpunktprogramms SPP1665 "Resolving and manipulating neuronal networks in the mammalian brain "from correlative to causal analysis" ist die Feststellung, dass ein Großteil der Forschung über die neuronalen Grundlagen von Wahrnehmung und kognitiven Fähigkeiten korrelativer Natur ist. Um von der korrelativen zu einer kausalen Analyse zu gelangen, muss überprüft werden, ob neuronale Korrelate sowohl notwendig als auch hinreichend für die untersuchten Phänomene der Wahrnehmung und Kognition sind. Hierfür ist es notwendig, neuronale Prozesse gezielt verändern zu können. Im Teilprojekt "Causative Mechanisms of Mesoscopic Activity Patterns in Auditory Category Discrimination", welches in Zusammenarbeit mit Prof. Bertram Schmidt (Institut für Mikrosystemtechnik, OVGU) und Prof. Sonja Grün (Forschungszentrum Jülich) bearbeitet wird, verwenden wir elektrische und optogenetische Stimulationen im Hörkortex, gezielt neuronale Prozesse, die der Diskrimination von akustischen Signalen, sowie der auditorischen Kategorienbildung zu Grunde liegen. Kategorienbildung und Konzeptlernen sind dabei elementare Prozesse der Kognition.

Projektleitung: Prof. Dr. Frank Ohl

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.07.2013 - 30.06.2017

SFB TRR 31 Das aktive Gehör, TP: Interaction of bottom-up and top-down processes in cortical processing of frequency-modulated signals

It is well established that variance of stimulus-related neuronal activity in auditory cortex (as well as in other sensory cortices) can in part be explained by the physical characteristics of the auditory stimuli (bottom-up processes), and not-stimulus-related factors, like attention, expectation, learning, or task in which the perceiving subject is engaged. This project aims at identifying physiological correlates of bottom-up and top-down processes and their interaction in the auditory cortex of Mongolian gerbils during the processing of frequency-modulated sounds, a stimulus class that is of importance for environmental sounds, communication sounds in gerbils and humans (speech), and for which relevance of cortical processing has previously been demonstrated. The project combines several approaches, including behavioral analysis, electrophysiological techniques and pharmacological manipulation, as well as experimental paradigms that have been developed in the first two funding periods. Three major aims are (1) the accomplishment of the newly developed residual CSD analysis, that allows dissociation of the recruitments of thalamocortical and intracortical circuits, while the animal develops its target-discrimination performance in a learning experiment, (2) the validation of the inferred dissociations of thalamocortical and intracortical circuit contributions to neuronal activity patterns across cortical laminae, and (3) the investigation of the modulatory effects of the neurotransmitter dopamine, the relevance of which for the investigated learned has previously been demonstrated, on the neuronal cortical circuits recruited during learning.

Projektleitung: Prof. Dr. Frank Ohl

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2013 - 31.12.2016

SFB TRR 62 Eine Companion-Technologie für kognitive technische Systeme, TP: Neurophysiologie der Reizbewertung und des Strategiewechsels

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-Zuweisung müssen unveränderten Merkmalen eintreffender Reize nunmehr andere als die bisherigen Handlungen zugeordnet werden. Ein prototypisches Beispiel für veränderte Handlungs-Zuweisung 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.

Projektleitung: Prof. Dr. Frank Ohl

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2016 - 31.12.2019

SFB 779 Neurobiologie motivierten Verhaltens, Graduiertenkolleg

- Qualifizierung der im SFB 779 beschäftigten und assoziierten Doktorandinnen und Doktoranden
- einheitliche Qualitätsstandards für die Promovierenden
- Einhaltung kurzer Promotionszeiten
- Vereinbarkeit beruflicher Herausforderungen in der Promotionsphase mit Familie und Kindern
- Bereicherung des wissenschaftlichen Lebens am Standort
- Geschlechtergerechtigkeit

Das Graduiertenkolleg will ein breites neurowissenschaftliches Methodenspektrum vermitteln und legt Wert auf Interdisziplinarität. Es wird inhaltlich mit dem PhD Studiengang Integrative Neuroscience harmonisiert.

Im Rahmen des Graduiertenkollegs werden fünf verschiedene Formen kollegspezifischer Veranstaltungen mit unterschiedlicher Frequenz angeboten, die inhaltlich und zeitlich aufeinander abgestimmt sind:

- Kolloquium (eingeladene Gastrednerinnen und Gastredner, 14-tägig; Auswahl und Vorort-Betreuung der Gäste durch die Kollegiaten)
- Kollegiaten-Seminar (Präsentation eigener Ergebnisse, 14-tägig im Wechsel mit dem Kolloquium)
- Vermittlung von Schlüsselqualifikationen in einer Ringvorlesung (1 x monatlich)
- Zusatzmodule zur Verbreiterung des Methodenspektrums und Vertiefung der im Haupt- bzw. Masterstudium erlangten praktischen Fähigkeiten und technologischen Expertise
- Kolleg-Retreat (einmal jährlich; wird von Kollegiaten mitorganisiert)

Projektleitung: Prof. Dr. Frank Ohl

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2016 - 31.12.2019

SFB 779 Neurobiologie motivierten Verhaltens, TP: Zentrale Aufgaben

Das Teilprojekt Z02 ist das zentrale Verwaltungsprojekt des SFB 779. Hier werden das Rechnungs- und Personalwesen aller Teilprojekte, sowie die Koordination der Interaktionen zwischen den wissenschaftlichen Teilprojekten organisiert. Neben der Sicherstellung der notwendigen Infrastruktur für die Durchführung des wissenschaftlichen Programms des SFBs werden im Zentralprojekt ebenfalls die Teilprojekt-übergreifenden Aktivitäten koordiniert.

Projektleitung: Prof. Dr. Fred Schaper

Kooperationen: Conaris Research Institute AG, Kiel; Prof. Dr. Jürgen Scheller, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; Prof. Dr. Rolf Findeisen, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg; Prof. Dr. Stefan Rose-John, Christian-Albrechts-Universität Kiel

Förderer: Bund; 01.09.2014 - 31.08.2017

InTraSig: Entwicklung einer personalisierten Anti-Entzündungstherapie zur Inhibition des Interleukin-6-Trans-Signalwegs

Das interdisziplinäre Projekt hat zum Ziel, einen systemischen Blick auf die komplexe Biologie des Zytokins Interleukin-6 (IL-6) zu entwickeln, welches als eines der wichtigsten Entzündungsmediatoren angesehen wird. IL-6 ist derzeit das Zielmolekül mehrerer therapeutischer Strategien zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen. Zwei verschiedene Mechanismen der IL-6-Signaltransduktionsinitiation sind bekannt: das klassische *Signalling*" über membrangebundene IL-6-Rezeptoren (IL-6R) und das *Trans-Signalling*" über eine lösliche (*soluble*) Form des IL-6R (sIL-6R). Die bestehenden therapeutischen Ansätze blockieren beide IL-6-Wege. Unsere Kooperationspartner (Prof. Rose-John CAU Kiel und Prof. Scheller HHU Düsseldorf) haben entdeckt, dass das IL-6-*Trans-Signalling* für die pro-entzündlichen Aktivitäten von IL-6 verantwortlich ist, während das klassische *Signalling* für die Abwehr von Infektionen und für regenerative Prozessen benötigt wird. Es wurde daher ein Designerprotein (sgp130Fc), welches spezifisch das IL-6-*Trans-Signalling* blockiert, ohne das klassische *Signalling* zu beeinflussen, entwickelt. Die klinische Erprobung einer optimierten sgp130Fc-Variante hat im Juni 2013 begonnen. Das Projekt InTraSig wird die Basis für das Design personalisierter, anti-entzündlicher Interventionsstrategien mittels sgp130Fc-Proteinen liefern. Hierzu werden Faktoren und Reaktionen identifiziert, die unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen kritisch für die spezifische Dynamik des IL-6-induzierten klassischen *Signallings* und des *Trans-Signallings* sind. Die Entschlüsselung der zugrundeliegenden molekularen Mechanismen bedarf neuer experimenteller Ansätze und Modellierungswerkzeuge, sowie der Kombination von biologischen Experimenten, mathematischer Modellierung und modellbasierter Analyse durch den Lehrstuhl für Systemtheorie und Regelungstechnik der OvGU Magdeburg (Prof. Findeisen). Kritische Faktoren und Reaktionen werden als potentielle Biomarker experimentell verifiziert und dienen schließlich als Grundlage für das Design individualisierter therapeutischer Ansätze durch den industriellen Projektpartner CONARIS Research Institute AG.

Projektleitung: Prof. Dr. Fred Schaper

Kooperationen: Prof. Dr. Rolf Findeisen, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg; Prof. Dr. Thomas Fischer, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

Förderer: Bund; 01.01.2013 - 31.07.2016

JAK-Sys; Aufklärung der dysbalancierten Signaltransduktion durch JAK2-V617F in myeloproliferativen Neoplasien mittels qualitativer und quantitativer Modellierungsansätze

Das Ziel des Forschungsprojektes ist es, ein besseres Verständnis über die Entstehung von myeloproliferativen Neoplasien (MPN) zu gewinnen und neue Therapieansätze zu identifizieren. Viele molekulare Mechanismen und unterschiedliche Signalwege sind an der Entstehung von MPN Krankheiten beteiligt. Der Schwerpunkt des Projektes liegt auf dem Verständnis der pathogenetischen Rolle einer konstitutiv aktiven Mutanten der Janus-Kinase 2 (JAK2). Die aktivierende JAK2-V617F Mutation wird in 95% der Patienten mit Polycythaemia vera (PV) gefunden, in etwa 50% der Patienten mit essenzieller Thrombozythämie (ET) oder primärer Myelofibrose (PMF) und seltener in anderen myeloischen Erkrankungen. Somit bilden mutierte JAK2 und ihre spezifischen Signalwege attraktive therapeutische Ziele für MPN Patienten. Das derzeitige Wissen zu den molekularen Mechanismen und die durch die JAK2-V617F-Mutation resultierende Deregulation ist nur sehr unvollständig. Um das komplexe Zusammenspiel der vielen Signal- und Einflussfaktoren zu verstehen, sind ausschließlich biologische Methoden und Experimente nicht ausreichend. Gründe hierfür sind die Komplexität der Signalwege und die unterschiedliche Art und Qualität der biologischen und experimentellen Daten. Der Ansatz dieses Projektes ist es, qualitative und quantitative Modellierungsansätze zu kombinieren und modellgetriebene Experimente durchzuführen. Mit diesem innovativen Ansatz wollen wir: 1) die Dynamik und die Mechanismen der JAK2-V617F-abhängigen deregulierten Signalwege untersuchen und 2) geeignete Strategien für die therapeutische Intervention bei myeloproliferativen Neoplasien identifizieren.

Projektleitung: Prof. Dr. Fred Schaper

Kooperationen: Prof. Dr. Raymond Kaempfer, Hebrew University, Jerusalem, Israel

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.09.2014 - 31.08.2017

Kontrolle der entzündlichen Zytokinantwort durch Stress

Im Fokus dieses Projektes steht ein neues biologisches Konzept, welches der zellulären Stressantwort eine wichtige Rolle in der Regulation der Expression entzündungsrelevanter Zytokine zuspricht. In diesem Rahmen möchten wir erforschen, wie Stress die Expression des inflammatorischen Zytokins TNF- α und des vielseitigen Signaltransduktionsinhibitors SOCS3 reguliert. Gemeinsam wollen wir weiterhin untersuchen, wie diese Regulation durch Interleukin-6, den Hauptmediator der Akut-Phase Reaktion, und durch immunsuppressive Glukokortikoide

beeinflusst wird. Diese Arbeit basiert auf unserer Entdeckung, dass die Gene entzündlicher Zytokine oft hoch wirksame intragene RNA-Aktivatoren der Proteinkinase R (PKR) enthalten. Aktivierte PKR gehört zu den Kinasen, die den eukaryontischen Initiationsfaktors eIF2a phosphorylieren und somit die Translation hemmen. Dieser Vorgang ist essentiell für die Etablierung einer vollständigen zellulären Stressantwort. So inhibiert zum Beispiel die IFN- γ mRNA ihre eigene Translation, in dem sie durch eine 5-proximale RNA Struktur eine lokale Aktivierung der PKR bewirkt. Desweiteren konnten wir zeigen, dass für ein effizientes Speißen der TNF- α mRNA ein kurzes Element in der 3-UTR der TNF- α mRNA benötigt wird, welches ebenfalls PKR aktiviert. Die Aktivierung von PKR führt zur Phosphorylierung von eIF2a, welche essentiell für das Spleißen der TNF- α mRNA ist. Dieser Mechanismus stellt eine bisher nicht beschriebene positive Regulation des mRNA Spleißens durch eIF2a dar. Auch die Expression von SOCS3 wird im Rahmen der zellulären Stressreaktion durch PKR und eIF2a-Phosphorylierung reguliert. Die Aktivierung von PKR induziert unter Bedingungen, welche die eIF2a-Phosphorylierung induzieren, die Expression einer N-terminal verkürzten SOCS3-Isoform, delta N-SOCS3, die langlebiger als SOCS3 ist und somit als potenterer Inhibitor wirkt. Kürzlich konnten wir zeigen, dass Glukokortikoide die IL-6-abhängige Geninduktion durch die Inhibierung der SOCS3 Expression verstärken, ohne jedoch die SOCS3 Proteinstabilität oder die Menge bzw. die Stabilität der SOCS3-mRNA zu beeinflussen. Diese Beobachtungen deuten auf eine Repression der SOCS3 Translation hin. Wir fragen uns daher, ob die für die Synthese des stabileren delta N-SOCS3 notwendige PKR-Aktivierung durch intragene SOCS3 RNA-Aktivatoren erreicht wird und ob Glukokortikoide über eine Regulation der PKR-Aktivität und eIF-2a-Phosphorylierung Einfluss auf die SOCS3 Expression nehmen. Die Aktivierung von PKR und die Phosphorylierung von eIF2a kontrollieren somit die Expression von SOCS3 und TNF- α . Sowohl die Expression von SOCS3 als auch die Expression von TNF- α werden durch IL-6 und Glukokortikoide reguliert. Diese Beobachtungen bilden die Grundlage dieses Forschungsvorhabens. Die Ergebnisse dieser gemeinsamen Studien zu den biologischen Grundlagen der zellulären Stressantwort werden für das Verständnis entzündlicher Prozesse von Bedeutung sein.

Projektleitung: Prof. Dr. Oliver Stork

Kooperationen: Prof. Dr. Anna Fejtova, Universität Erlangen-Nürnberg; Prof. Dr. Martin Zener, Uni Magdeburg

Förderer: Bund; 01.02.2016 - 31.01.2019

Deutsches Forschungsnetzwerk für RASopathien: Kognitive Funktionen in Mausmodellen

Bei den RASopathien handelt es sich um eine Gruppe von seltenen genetisch bedingten Erkrankungen, die das Noonan-Syndrom und die Neurofibromatose Typ 1 umfasst (beide mit einer Häufigkeit von etwa 1:3000) sowie deutlich seltenere verwandte Syndrome (cardio-facio-cutanes Syndrom, Costello-Syndrom, LEOPARD-Syndrom, Legius-Syndrom). Die gemeinsame molekulare Grundlage ist eine Überaktivierung des sog. RAS-MAPK-Signalwegs aufgrund von Mutationen in verschiedenen Genen. In diesem kooperativen und koordinierten Forschungsverbund finden sich Arbeitsgruppen zusammen, die interdisziplinär Kernaspekte der Pathologie untersuchen. Dabei werden genetische, zellulär-biochemische, systemische und klinische Arbeiten miteinander verknüpft, um die klinischen Kernsymptomatiken dieser Erkrankungen umfassend zu charakterisieren.

Verschiedene Mausmutanten mit der Expression von spezifischen in RASopathie-Patienten identifizierten Mutationen werden untersucht. Einerseits werden an kultivierten Zellen und akuten Schnittpräparaten Vorgänge der neuronalen Differenzierung, Transmission und Plastizität analysiert. Dabei werden gestörte Prozesse und Signalwege der synaptischen Funktion und der Transkription aufgeklärt, um mögliche Ansatzpunkte für die Entwicklung pharmakologischer Interventionen zu identifizieren. Zugleich werden die Auswirkungen der Ras-MAPK Mutation auf motorische, emotionale, soziale und kognitive Verhaltensfunktionen untersucht. Dieses Teilprojekt nimmt damit innerhalb dieses Verbundes eine wichtige Rolle bzgl. der Validierung präklinischer Modellsysteme und der Untersuchung neurobiologischer Krankheitsmechanismen ein.

Projektleitung: Prof. Dr. Oliver Stork

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2015 - 31.12.2017

Die Rolle der Serin/Threonin Kinase Ndr2 bei integrinvermittelter neuronaler Plastizität und Lernen

Integrinvermittelte Zelladhäsion und ihre Signale sind entscheidend für die Entwicklung und Plastizität des Zentralnervensystems. Insbesondere erweisen sich $\beta 1$ -Integrine als bedeutend für die Langzeitpotenzierung im Hippokampus und für hippokampusabhängiges Lernen. Welche zellulären Mechanismen die Expression und Aktivierung von Integrinen an der neuronalen Zelloberfläche regulieren ist jedoch weitestgehend unverstanden. Wir haben kürzlich zeigen können, dass die Serin/Threonin Kinase Ndr2 den intrazellulären Transport von $\beta 1$ -Integrin und seine Oberflächenexpression während der neuronalen Differenzierung kontrolliert. Als stressinduziertes Zielprotein des Hippo Signalwegs kontrolliert Ndr2 so das Wachstum und die Verzweigung von Dendriten in hippokampalen Neuronen. Die

Generierung von Mausmutanten mit konstitutiver bzw. konditionaler Ablation des Ndr2 Gens hat uns nun in die Lage versetzt Ndr2/b1-Integrin Interaktionen auch *in vivo* zu untersuchen; unsere bisherigen Ergebnisse bestätigen die Kontrolle dendritischer Differenzierung im Hippokampus durch Ndr2 und weisen auf Störungen des Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis in hippocampusabhängigen Paradigmen hin.

Projektleitung: Prof. Dr. Oliver Stork

Projektbearbeitung: Dr. Monica Santos

Kooperationen: Afonso, Dr. Nuno, TechnoPhage; Charlet-Berguerand, Dr. Nicolas, IGBMC Illkirch; Martinat, Dr. Cecile, INSERM Desbrueres; Sobzak, Dr. Krzysztof, Adam Mickiewicz University Waswas, Poland; Willemsen, Prof. Rob, Erasmus Rotterdam, Niederlande

Förderer: EU - ERA Net, Joint Programm; 01.03.2015 - 28.02.2018

ERARE - Verbund: Präklinische Entwicklung therapeutischer Ansätze für Träger einer Prämutation im Fragilen X Gen (Drug FXSPreMut)

Das Gen für das Fragiles X Syndrom Mental Retardation Protein 1 (FMR1) zeigt sich bezüglich der Zahl an CGG Trinukleotiden in seiner 5 untranslatierten Region hochgradig polymorph. In der Normalpopulation finden sich zwischen 5 und 55 Wiederholungen von CGG. Im Fragilen X Syndrom führt eine Akkumulation von mehr als 200 Wiederholungen zu einer Geninaktivierung und mentaler Retardation. Träger einer FMR1 Prämutation wiederum tragen 55-200 Wiederholungen und ein erhöhtes Risiko am Fragilen X assoziierten Tremor / Ataxie Syndrom (FXTAS) zu erkranken. Bei FXTAS handelt es sich um eine spät einsetzende neurodegenerative Erkrankung, die sich in einer Entwicklung von Tremor, Ataxie, kognitiven Störungen und Demenz äußert und zu einem verfrühten Versterben Betroffener führen kann. Als Auslöser der Erkrankung gilt die Akkumulation toxischer RNA mit verlängertem CGG Wiederholungen im Zellkern. Die von dieser RNA gebildeten Aggregate assoziieren spezifische RNA-bindende Proteine und stören damit deren normale zelluläre Funktion, was schlussendlich zum Zelltod führt. Da die molekulare Ursache der Erkrankung (d.h. die veränderte FMR1 mRNA, die Akkumulation im Zellkern und die Sequestrierung spezifischer Proteine) gut definiert ist, bietet sich FXTAS für die Entwicklung gentherapeutischer Strategien an. Die primären Ziele unseres Projektes sind dabei (1) die Bedeutung der Prämutation für die Entwicklung des Nervensystems und die Ausprägung von Symptomen bereits im Kindesalter zu definieren und (2) neue pharmakologische und molekulare Substanzen zu identifizieren die geeignet sind FXTAS und seine Symptome zu therapieren. Im Konsortium werden verschiedene *in vivo* und *in vitro* Modelle (Mausmutanten, induzierte pluripotente Stammzellen) der Erkrankung hierzu verwendet; eine spezifische Aufgabe dieses Teilprojektes liegt in der verhaltenspharmakologischen Validierung der vielversprechendsten Substanzen.

Projektleitung: Prof. Dr. Oliver Stork

Kooperationen: Charlet-Berguerand, Dr. Nicolas, IGBMC Illkirch; Hukema, Dr. Renate, Erasmus Medical Center Rotterdam

Förderer: EU - ERA Net, Joint Programm; 01.05.2013 - 30.04.2016

E-RARE-Verbund: Entwicklung therapeutischer Interventionen im Fragilen X assoziierten Tremor und Ataxie Syndrom (Cure-FXTAS)

Bei FXTAS handelt es sich um eine neurodegenerative Erkrankung von Trägern einer Prämutation des FMR1 Gens, die sich in einer Entwicklung von Tremor, Ataxie und neuropsychologischen Störungen äußert. Sowohl das verursachende Gen, als auch der pathogene Auslösemechanismus (die Toxizität der gebildeten RNA) sind bekannt, daher stellt eine Entwicklung einer gezielten Gentherapie hier einen besonders vielversprechenden Ansatz dar. In diesem Projekt sollen hierfür die Grundlagen geschaffen werden; so sollen die kritischen Zeiträume in der Entstehung der Erkrankung und entsprechende therapeutische Zeitfenster identifiziert werden. Neue Therapeutika werden in transgenen Mausmodellen mit einer Überexpression von CGG-repeat RNA auf ihr Potential zur Verhinderung oder gar Behandlung der FXTAS getestet. So werden wir untersuchen inwieweit verhaltens- und neurobiologische Defizite, die durch die CGG repeats hervorgerufen werden gemindert oder revertiert werden können, wenn das CGG-enthaltende Transgen inaktiviert wird. Eine umfassende verhaltenspharmakologische Charakterisierung wird dazu an induzierbaren bigenen Mäusen durchgeführt, in denen die CGG99 RNA an verschiedenen Stadien der FXTAS Entwicklung an- oder abgeschaltet wird. Basierend hierauf wird zudem das therapeutische Potential akuter genetischer Interventionen in diesem Tiermodell untersucht.

Projektleitung: Prof. Dr. Oliver Stork

Kooperationen: Gundelfinger, Dr. Eckart, Leibniz Institut Magdeburg; Kreutz, Dr. Michael, Leibniz Institut für Neurobiologie Magdeburg

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2016 - 31.12.2019

GABAerger Interneurone als Vermittler kognitiver Flexibilität

Unser Ziel ist die Bedeutung GABAerger Interneurone des Hippokampus und des Frontalkortex für die Adaptivität motivierten Verhaltens aufzuklären. Hierzu werden wir (1) molekular und anatomisch die Aktivierung GABAerger Zellgruppen beim Umlernen und bei Strategiewechseln kartieren und (2) ihre Bedeutung für definierte Aspekte dieser Anpassungen (z.B. ihre Kontextspezifität) mit pharmakogenetischen Manipulationen prüfen. Mit (3) der Analyse neuronaler Aktivitätsmuster in Schnittpräparaten und in vivo werden wir zugleich die zellulären Mechanismen GABAerger Netzwerk-adaptation und ihren Beitrag zur Interaktion von Hippokampus und Frontalkortex untersuchen.

Projektleitung: Prof. Dr. Oliver Stork

Kooperationen: Gundelfinger, Dr. Eckart, Leibniz Institut Magdeburg; Heinze, Dr. Hans-Jochen, Magdeburg; Kreutz, Dr. Michael, Leibniz Institut Magdeburg; Ohl, Dr. Frank, Leibniz Institut Magdeburg; Seidenbecher, Dr. Constanze, Leibniz Institut Magdeburg

Förderer: Stiftungen - Sonstige; 01.07.2015 - 30.06.2018

Monoaminergic IMPACT on Neuronal Circuits - a Leibniz Postdoctoral Network (LPN)

Gamma-Aminobuttersäure (GABA) exprimierende Interneurone kontrollieren Erregbarkeit, Informationsverarbeitung und Plastizität, sowie die Generierung spezifischer Netzwerkaktivität im frontalen Kortex und mit diesem interagierender Strukturen. GABAerge Neurone lassen sich anhand ihrer Morphologie, elektrophysiologischer Eigenschaften und ihres Expressionsprofils in Subpopulationen einteilen. Zum Beispiel kontaktieren Somatostatin-positive Zellen bevorzugt die Dendriten der nachgeschalteten Zellen, während Parvalbumin-positive Neurone hauptsächlich auf deren Zellkörper projizieren. So kontrollieren diese Interneurone spezifische Aspekte des Informationsaufnahme und -verarbeitung an ihren Zielneuronen.

In diesen Projekt untersuchen wir die Funktion spezifischer GABAerger Subpopulationen in kognitiven Prozessen höherer Ordnung, insbesondere im Rahmen kognitiver Flexibilität und exekutiver Funktionen. Dazu bedienen wir uns verschiedener Lernparadigmen mit Aufgaben des Umkehrlernens und Strategiewechsels, sowie appetitiver und aversiver Lernaufgaben mit variierendem Schwierigkeitsgrad. Für das Erlernen dieser Aufgaben wird ein präzises Zusammenspiel des frontalem Kortex mit Hippocampus, Amygdala und Striatum benötigt. Unter Verwendung molekularer Marker und hochauflösender Genexpressionsanalysen werden wir regionale Aktivierungsmuster und adaptive lerninduzierte Veränderungen im GABAergen System untersuchen. Basierend auf diesen Befunden werden wir die relevanten Subpopulation mit Hilfe pharmakogenetischer Intervention gezielt manipulieren und die Konsequenzen einer Unterbrechung ihrer Ansteuerung durch das dopaminerge System beobachten. Wir erwarten so GABAerge Interneurone zu identifizieren, die die dopaminerge Modulation kognitiver Verarbeitung und der ihr zugrundeliegenden Netzwerkaktivität vermitteln.

Projektleitung: Prof. Dr. Oliver Stork

Projektbearbeitung: Teuber

Förderer: Stiftungen - Sonstige; 01.10.2013 - 31.03.2017

Proteindegradierung in Furchtgedächtnis und PTBS: Rolle der Ubiquitin Ligase Praja1

In diesem Promotionsprojekt werden Ubiquitinierungsmechanismen und ihre Bedeutung für die Differenzierung neuronaler Zellen, insbesondere das Dendritenwachstum untersucht. Die stressinduzierte Ubiquitinligase Praja1 und ihre Auswirkung auf Wachstumsfaktorsignale stehen dabei im Mittelpunkt des Interesses.

Projektleitung: Prof. Dr. Oliver Stork

Kooperationen: Prof. Dr. Gal Richter-Levin, Haifa Universität

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2016 - 31.12.2018

Vulnerabilität und Resilienz gegen pathologisches Furchtgedächtnis - die Rolle neuropeptiderger Modulation im Gyrus Dentatus

Erinnerungen an stressreiche und furchterregende Erlebnisse ermöglichen es uns in einer grundsätzlich gefährlichen Lebensumgebung zu bestehen. Jedoch können traumatische Erfahrungen auch zu einer Übersteigerung negativer Erinnerungen und zu Erkrankungen wie der posttraumatische Belastungsstörung führen. Experimentelle Arbeiten zur

Furchtkonditionierung haben nicht nur grundlegende Mechanismen der Informationsspeicherung im Nervensystem aufgeklärt, sondern tragen auch zu einem verbesserten Verständnis stressinduzierter Psychopathologie bei. Der Gyrus Dentatus als Eingang zur hippocampalen Formation spielt eine entscheidende Rolle bei der Bildung und dem Abruf von kontextuellem Furchtgedächtnis. Aktivität und Plastizität im Gyrus dentatus werden dabei wesentlich durch stressreaktive neuronale Schaltkreise kontrolliert. Lokale GABAerge Interneurone scheinen hier eine besondere Rolle zu spielen, da sie den Informationsfluss und die Erregbarkeit des Gyrus Dentatus stressabhängig modulieren. In dem vorgestellten Projekt soll untersucht werden, wie zwei Gruppen von GABAergen Interneuronen und ihre charakteristischen Kostransmitter Neuropeptid Y und Cholecystokinin die Bildung von adaptivem bzw. maladaptivem Furchtgedächtnis kontrollieren.

In spezifischen Vorversuchen zu dem Projekt konnte gezeigt werden, dass eine Stressexposition zu dauerhaften Expressionsveränderungen dieser beiden Neuropeptide, die nicht nur spezifische Interneuronmarker darstellen sondern auch selbst potent auf Angstzustände wirken, im Gyrus Dentatus führt. Mit einer neuartigen Verhaltensprofilanalyse soll nun in einem Tiermodell juveniler Stresssensitivierung überprüft werden, wie die individuelle Ausprägung konditionierter Furcht mit der Expression und Funktion von Neuropeptid Y und Cholecystokinin im Gyrus Dentatus zusammenhängt. Die Projektpartner verknüpfen dabei ihre Expertise in der Analyse molekularer und physiologischer Mechanismen von Furcht um die betreffenden lokalen Schaltkreise zu isolieren, funktionell zu charakterisieren und ihre Aktivierung durch verschiedene Stresserfahrungen zu untersuchen. So wird die Auswirkung psychologischer Stressparameter, insbesondere der Stressorkontrollierbarkeit, auf die Funktion dieser lokalen Schaltkreise und die Disposition für ein pathologisches Furchtgedächtnis untersucht. Mögliche Aktivierungswege der Interneurone werden mit einer detaillierten Rezeptorexpressionsanalyse bestimmt und Amygdala-Priming Experimente durchgeführt um die Modulation von Gyrus Dentatus Aktivität und Plastizität unter Stress durch die Amygdala zu simulieren. Schließlich soll mit akuter genetischer Intervention die Bedeutung der beiden Neuropeptide in diesen lokalen Schaltkreise für die Ausbildung von Furchtgedächtnissen und Furchtverhalten überprüft werden. So hoffen wir mit dieser interdisziplinären Studie grundlegende neuronalen Mechanismen adaptiver Furcht, individueller Stressvulnerabilität und stressinduzierter Psychopathologie aufzuklären.

Projektleitung: Dr. Anna Dittrich

Kooperationen: Conaris Research Institute AG, Kiel; Prof. Dr. Jürgen Scheller, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Förderer: Bund; 01.09.2014 - 31.08.2017

InTraSig:Entwicklung einer personalisierten Anti-Entzündungstherapie zur Inhibition des Interleukin-6-Trans-Signalwegs

Das interdisziplinäre Projekt hat zum Ziel, einen systemischen Blick auf die komplexe Biologie des Zytokins Interleukin-6 (IL-6) zu entwickeln, welches als eines der wichtigsten Entzündungsmediatoren angesehen wird. IL-6 ist derzeit das Zielmolekül mehrerer therapeutischer Strategien zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen. Zwei verschiedene Mechanismen der IL-6-Signaltransduktionsinitiation sind bekannt: das klassische Signalling" über membrangebundene IL-6-Rezeptoren (IL-6R) und das Trans-Signalling über eine lösliche (soluble) Form des IL-6R (sIL-6R). Die bestehenden therapeutischen Ansätze blockieren beide IL-6-Wege. Unsere Kooperationspartner (Prof. Rose-John CAU Kiel und Prof. Scheller HHU Düsseldorf) haben entdeckt, dass das IL-6-Trans-Signalling für die pro-entzündlichen Aktivitäten von IL-6 verantwortlich ist, während das klassische Signalling für die Abwehr von Infektionen und für regenerative Prozessen benötigt wird. Es wurde daher ein Designerprotein (sgp130Fc), welches spezifisch das IL-6-

Trans-Signalling blockiert, ohne das klassische *Signalling* zu beeinflussen, entwickelt. Die klinische Erprobung einer optimierten sgp130Fc-Variante hat im Juni 2013 begonnen. Das Projekt InTraSig wird die Basis für das Design personalisierter, anti-entzündlicher Interventionsstrategien mittels sgp130Fc-Proteinen liefern. Hierzu werden Faktoren und Reaktionen identifiziert, die unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen kritisch für die spezifische Dynamik des IL-6-induzierten klassischen *Signallings* und des *Trans-Signallings* sind. Die Entschlüsselung der zugrundeliegenden molekularen Mechanismen bedarf neuer experimenteller Ansätze und Modellierungswerkzeuge, sowie der Kombination von biologischen Experimenten, mathematischer Modellierung und modellbasierter Analyse durch den Lehrstuhl für Systemtheorie und Regelungstechnik der OvGU Magdeburg (Prof. Findeisen). Kritische Faktoren und Reaktionen werden als potentielle Biomarker experimentell verifiziert und dienen schließlich als Grundlage für das Design individualisierter therapeutischer Ansätze durch den industriellen Projektpartner CONARIS Research Institute AG.

Projektleitung: Dr. Anna Dittrich
Kooperationen: Prof. Dr. Raymond Kaempfer, Hebrew University, Jerusalem, Israel
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.09.2014 - 31.08.2017

Kontrolle der entzündlichen Zytokinantwort durch Stress

Im Fokus dieses Projektes steht ein neues biologisches Konzept, welches der zellulären Stressantwort eine wichtige Rolle in der Regulation der Expression entzündungsrelevanter Zytokine zuspricht. In diesem Rahmen möchten wir erforschen, wie Stress die Expression des inflammatorischen Zytokins TNF- α und des vielseitigen Signaltransduktionsinhibitors SOCS3 reguliert. Gemeinsam wollen wir weiterhin untersuchen, wie diese Regulation durch Interleukin-6, den Hauptmediator der Akut-Phase Reaktion, und durch immunsuppressive Glukokortikoide beeinflusst wird. Diese Arbeit basiert auf unserer Entdeckung, dass die Gene entzündlicher Zytokine oft hoch wirksame intragene RNA-Aktivatoren der Proteinkinase R (PKR) enthalten. Aktivierte PKR gehört zu den Kinasen, die den eukaryontischen Initiationsfaktor eIF2 α phosphorylieren und somit die Translation hemmen. Dieser Vorgang ist essentiell für die Etablierung einer vollständigen zellulären Stressantwort. So inhibiert zum Beispiel die IFN- γ mRNA ihre eigene Translation, in dem sie durch eine 5-proximale RNA Struktur eine lokale Aktivierung der PKR bewirkt. Desweiteren konnten wir zeigen, dass für ein effizientes Spleißen der TNF- α mRNA ein kurzes Element in der 3-UTR der TNF- α mRNA benötigt wird, welches ebenfalls PKR aktiviert. Die Aktivierung von PKR führt zur Phosphorylierung von eIF2 α , welche essentiell für das Spleißen der TNF- α mRNA ist. Dieser Mechanismus stellt eine bisher nicht beschriebene positive Regulation des mRNA Spleißens durch eIF2 α dar. Auch die Expression von SOCS3 wird im Rahmen der zellulären Stressreaktion durch PKR und eIF2 α -Phosphorylierung reguliert. Die Aktivierung von PKR induziert unter Bedingungen, welche die eIF2 α -Phosphorylierung induzieren, die Expression einer N-terminal verkürzten SOCS3-Isoform, delta N-SOCS3, die langlebiger als SOCS3 ist und somit als potenterer Inhibitor wirkt. Kürzlich konnten wir zeigen, dass Glukokortikoide die IL-6-abhängige Geninduktion durch die Inhibierung der SOCS3 Expression verstärken, ohne jedoch die SOCS3 Proteininstabilität oder die Menge bzw. die Stabilität der SOCS3-mRNA zu beeinflussen. Diese Beobachtungen deuten auf eine Repression der SOCS3 Translation hin. Wir fragen uns daher, ob die für die Synthese des stabileren delta N-SOCS3 notwendige PKR-Aktivierung durch intragene SOCS3 RNA-Aktivatoren erreicht wird und ob Glukokortikoide über eine Regulation der PKR-Aktivität und eIF2 α -Phosphorylierung Einfluss auf die SOCS3 Expression nehmen. Die Aktivierung von PKR und die Phosphorylierung von eIF2 α kontrollieren somit die Expression von SOCS3 und TNF- α . Sowohl die Expression von SOCS3 als auch die Expression von TNF- α werden durch IL-6 und Glukokortikoide reguliert. Diese Beobachtungen bilden die Grundlage dieses Forschungsvorhabens. Die Ergebnisse dieser gemeinsamen Studien zu den biologischen Grundlagen der zellulären Stressantwort werden für das Verständnis entzündlicher Prozesse von Bedeutung sein.

7. Eigene Kongresse, wissenschaftliche Tagungen und Exponate auf Messen

8. Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Albrecht, Anne; Ivens, Sebastian; Papageorgiou, Ismini E.; Çali kan, Gürsel; Saiepour, Nasrin; Brück, Wolfgang; Richter-Levin, Gal; Heinemann, Uwe; Stork, Oliver

Shifts in excitatory/inhibitory balance by juvenile stress - a role for neuron-astrocyte interaction in the dentate gyrus
In: *Glia*. - Bognor Regis [u.a.]: Wiley-Liss, Bd. 64.2016, 6, S. 911-922;
[Imp.fact.: 6,031]

Bock, Jörg; Breuer, S.; Poeggel, G.; Braun, Anna Katharina

Early life stress induces attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)-like behavioral and brain metabolic dysfunctions - functional imaging of methylphenidate treatment in a novel rodent model
In: *Brain structure & function*. - Berlin: Springer, 2016; <http://dx.doi.org/10.1007/s00429-016-1244-7>;
[Imp.fact.: 5,811]

Bock, Jörg; Poeschel, Julia; Schindler, Julia; Börner, Florian; Shachar-Dadon, Alice; Ferdman, Neta; Gaisler-Salomon, Inna; Leshem, Micah; Braun, Anna Katharina; Poeggel, Gerd

Transgenerational sex-specific impact of preconception stress on the development of dendritic spines and dendritic

length in the medial prefrontal cortex

In: Brain structure & function. - Berlin: Springer, Bd. 221.2016, 2, S. 855-863;

[Imp.fact.: 5,811]

Çali kan, Gürsel; Müller, Iris; Semtner, Marcus; Winkelmann, Aline; Raza, Ahsan Syed; Hollnagel, Jan O.; Rösler, Anton; Heinemann, Uwe; Stork, Oliver; Meier, Jochen C.

Identification of parvalbumin interneurons as cellular substrate of fear memory persistence

In: Cerebral cortex. - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 26.2016, 5, S. 2325-2340;

[Imp.fact.: 8,665]

Cao, Robin; Pastukhov, Alexander; Mattia, Maurizio; Braun, Jochen

Collective activity of many bistable assemblies reproduces characteristic dynamics of multistable perception

In: The journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. - Washington, DC: Soc, Bd. 36.2016, 26, S. 6957-6972;

[Imp.fact.: 5,900]

Gröger, Nicole; Bock, Jörg; Goehler, Daniela; Blume, Nicole; Lisson, Nicole; Poeggel, Gerd; Braun, Anna Katharina

Stress in utero alters neonatal stress-induced regulation of the synaptic plasticity proteins Arc and Egr1 in a sex-specific manner

In: Brain structure & function. - Berlin: Springer, Bd. 221.2016, 1, S. 679-685;

[Imp.fact.: 5,811]

Gröger, Nicole; Matas, Emmanuel; Gos, Tomasz; Lesse, Alexandra; Poeggel, Gerd; Braun, Anna Katharina; Bock, Jörg

The transgenerational transmission of childhood adversity - behavioral, cellular, and epigenetic correlates

In: Journal of neural transmission. - Wien [u.a.]: Springer, Bd. 123.2016, 9, S. 1037-1052;

[Imp.fact.: 2,587]

Kähne, Thilo; Richter, Sandra; Kolodziej, Angela; Smalla, Karl-Heinz; Pilot, Rainer; Engler, Alexander; Ohl, Frank W.; Dieterich, Daniela C.; Seidenbecher, Constanze; Tischmeyer, Wolfgang; Naumann, Michael; Gundelfinger, Eckart D.

Proteome rearrangements after auditory learning - high-resolution profiling of synapse-enriched protein fractions from mouse brain

In: Journal of neurochemistry: official journal of the International Society for Neurochemistry; JN. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 138.2016, 1, S. 124-138;

[Imp.fact.: 3,842]

Kleber, Jörg; Chen, Yi-Chun; Michels, Birgit; Saumweber, Timo; Schleyer, Michael; Kähne, Thilo; Buchner, Erich; Gerber, Bertram

Synapsin is required to boost memory strength for highly salient events

In: Learning & memory. - Plainview, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Bd. 23.2016, 1, S. 9-20;

[Imp.fact.: 2,906]

Krzy anowska, Marta; Steiner, Johann; Karnecki, Karol; Kaliszan, Michał Brisch, Ralf; Wiergowski, Marek; Braun, Katharina; Jankowski, Zbigniew; Gos, Tomasz

Decreased ribosomal DNA transcription in dorsal raphe nucleus neurons differentiates between suicidal and non-suicidal death

In: European archives of psychiatry and clinical neuroscience. - Darmstadt: Steinkopff, Bd. 266.2016, 3, S. 217-224;

[Imp.fact.: 4,113]

Lesse, Alexandra; Rether, Kathy; Gröger, Nicole; Braun, Anna Katharina; Bock, Jörg

Chronic postnatal stress induces depressive-like behavior in male mice and programs second-Hit stress-induced gene expression patterns of OxtR and AvpR1a in adulthood

In: Molecular neurobiology. - Totowa, NJ: Humana Press, 2016; <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-016-0043-8>;

[Imp.fact.: 5,397]

Matas, Emmanuel; Bock, Jörg; Braun, Anna Katharina

The impact of parent-infant interaction on epigenetic plasticity mediating synaptic adaptations in the infant brain

In: Psychopathology: international journal of descriptive and experimental psychopathology, phenomenology and clinical diagnostics. - Basel: Karger, Bd. 49.2016, 4, insges. 10 S.;
[Imp.fact.: 1,888]

Pinno, Jessica; Bongartz, Hannes; Klepsch, Oliver; Wundrack, Nicole; Poli, Valeria; Schaper, Fred; Dittrich, Anna
Interleukin-6 influences stress-signalling by reducing the expression of the mTOR-Inhibitor REDD1 in a STAT3-dependent manner
In: Cellular signalling. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 28.2016, 8, S. 907-916;
[Imp.fact.: 4,315]

Rohwedder, Astrid; Wenz, Nana L.; Stehle, Bernhard; Huser, Annina; Yamagata, Nobuhiro; Zlatic, Marta; Truman, James W.; Tanimoto, Hiromu; Saumweber, Timo; Gerber, Bertram; Thum, Andreas S.
Four individually identified paired dopamine neurons signal reward in larval drosophila
In: Current biology: CB. - London: Current Biology Ltd, Bd. 26.2016, 5, S. 661-669;
[Imp.fact.: 8,983]

Schaap, Pauline; Barrantes, Israel; Minx, Pat; Sasaki, Narie; Anderson, Roger W.; Bénard, Marianne; Biggar, Kyle K.; Buchler, Nicolas E.; Bundschuh, Ralf; Chen, Xiao; Fronick, Catrina; Fulton, Lucinda; Golderer, Georg; Jahn, Niels; Knoop, Volker; Landweber, Laura F.; Maric, Chrystelle; Miller, Dennis; Noegel, Angelika A.; Peace, Rob; Pierron, Gérard; Sasaki, Taeko; Schallenberg-Rüdinger, Mareike; Schleicher, Michael; Singh, Reema; Spaller, Thomas; Storey, Kenneth B.; Suzuki, Takamasa; Tomlinson, Chad; Tyson, John J.; Warren, Wesley C.; Werner, Ernst R.; Werner-Felmayer, Gabriele; Wilson, Richard K.; Winckler, Thomas; Gott, Jonatha M.; Glöckner, Gernot; Marwan, Wolfgang
The physarum polycephalum genome reveals extensive use of prokaryotic two-component and metazoan-type tyrosine kinase signaling
In: Genome biology and evolution: GBE. - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 8.2016, 1, S. 109-125;
[Imp.fact.: 4,098]

Schulz, Andreas L.; Woldeit, Marie L.; Gonçalves, Ana I.; Saldeitis, Katja; Ohl, Frank W.
Selective increase of auditory cortico-striatal coherence during auditory-cued Go/NoGo discrimination learning
In: Frontiers in behavioral neuroscience. - Lausanne: Frontiers Research Foundation, 2016; <http://dx.doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00368>;
[Imp.fact.: 3,392]

Spilker, Christina; Nullmeier, Sven; Grochowska, Katarzyna M.; Schumacher, Anne; Butnaru, Ioana; Macharadze, Tamar; Gomes, Guilherme M.; Yuanxiang, PingAn; Bayraktar, Gonca; Rodenstein, Carolin; Geiseler, Carolin; Kolodziej, Angela; Lopez-Rojas, Jeffrey; Montag, Dirk; Angenstein, Frank; Bär, Julia; Hanis, Wolfgang d'; Roskoden, Thomas; Mikhaylova, Marina; Budinger, Eike; Ohl, Frank W.; Stork, Oliver; Zenclussen, Ana C.; Karpova, Anna; Schwegler, Herbert; Kreutz, Michael R.
A Jacob/Nsmf gene knockout results in hippocampal dysplasia and impaired BDNF signaling in dendritogenesis
In: PLoS Genetics: a peer-reviewed, open-access journal. - San Francisco, Calif: Public Library of Science; Bd. 12.2016, 3, Art.-Nr. e1005907, insges. 32 S.;
[Imp.fact.: 6,661]

Steffen, Johannes; Krohn, Markus; Paarmann, Kristin; Schwitlick, Christina; Brüning, Thomas; Marreiros, Rita; Müller-Schiffmann, Andreas; Korth, Carsten; Braun, Anna Katharina; Pahnke, Jens
Revisiting rodent models - octodon degus as Alzheimer's disease model?
In: Acta Neuropathologica Communications. - London: Biomed Central; Bd. 4.2016, Art. 91, insgesamt 11 S.;

Steiner, Johann; Brisch, Ralf; Schiltz, Kolja; Dobrowolny, Henrik; Mawrin, Christian; Krzy anowska, Marta; Bernstein, Hans-Gert; Jankowski, Zbigniew; Braun, Katharina; Schmitt, Andrea; Bogerts, Bernhard; Gos, Tomasz
GABAergic system impairment in the hippocampus and superior temporal gyrus of patients with paranoid schizophrenia - a post-mortem study
In: Schizophrenia research: an international multidisciplinary journal. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 177.2016, 1/3, S. 10-17;
[Imp.fact.: 4,453]

Thiere, Marlen; Kliche, Stefanie; Müller, Bettina; Teuber, Jan; Nold, Isabell; Stork, Oliver

Integrin activation through the hematopoietic adapter molecule ADAP regulates dendritic development of hippocampal neurons

In: Frontiers in molecular neuroscience. - Lausanne: Frontiers Research Foundation; Bd. 9 (2016), Art.-Nr. 91, insges. 14 S.;

[Imp.fact.: 5,154]

Šmidák, Roman; Mayer, Rupert Laurenz; Bileck, Andrea; Gerner, Christopher; Mechtcheriakova, Diana; Stork, Oliver; Lubec, Gert; Li, Lin

Quantitative proteomics reveals protein kinases and phosphatases in the individual phases of contextual fear conditioning in the C57BL/6J mouse

In: Behavioural brain research: an international journal. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 303.2016, S. 208-217;

[Imp.fact.: 3,002]

Dissertationen

Engelhorn, Achim; Ohi, Frank W. [GutachterIn]

Untersuchung zur funktionellen Elektrostimulation des primären auditorischen Kortex AI der Mongolischen Wüstenrennmaus (*Meriones unguiculatus*). - Magdeburg, 2016; X, 161 Seiten

[Literaturverzeichnis: Seite 151-156];