

Abteilungsdirektor/in | Head of Department

Prof. Dr. med. Diethelm W. Richter

C3-Professur | W2-Professorship

Prof. Dr. med. Eike D. Schomburg

Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

Telefon

Richter, Diethelm W.	Prof. Dr. med.	d.richter@gwdg.de	39-5911 / 5912
Keller, Bernhard	Prof. Dr. rer. nat.	bkeller1@gwdg.de	39-9677
Müller, Michael	Jun.-Prof. Dr. rer. nat.	mmuelle7@gwdg.de	39-2933
Schomburg, Eike D.	Prof. Dr. med.	eschomb@gwdg.de	39-5927
Zhang, Weiqi	PD Dr. med.	wzhang1@gwdg.de	39-3767
Hülsmann, Swen	PD Dr. med.	shuelsm2@gwdg.de	39-9592
Mironov, Sergej L.	PD Dr. rer. nat.	smirono@gwdg.de	39-5472
Ponimaskin, Evgeni (Nachwuchsgruppenleiter)	PD Dr. rer. nat.	eponima@gwdg.de	39-7097
Dutschmann, Mathias	PD Dr. rer. nat.	mdutsch@gwdg.de	39-9632

Forschungsschwerpunkte

- ▶ Signalwege G-Protein gekoppelter Rezeptoren.
- ▶ Intrazelluläre Signalübertragung durch G-Protein gekoppelte Rezeptoren.
- ▶ Modulation der synaptischen Transmission durch Neuroglia.
- ▶ Metabolische Signale in intakten neuronalen Netzwerken.
- ▶ Die Rolle der postnatalen Entwicklungsstörung in der Pathogenese neuronaler Erkrankungen

Research Foci

- ▶ Intracellular Signaling of G-Protein Coupled Receptors.
- ▶ Intracellular Signaling Pathways Mediated by G-protein Coupled Receptors.
- ▶ Modulation of Synaptic Transmission by Neuroglia.
- ▶ Metabolic Signaling in Intact Neuronal Networks.
- ▶ Pathophysiology of Neurodevelopmental Disorders

Einleitung

Trotz erheblicher Fortschritte in der molekularen und zellulären Neurobiologie bleibt es die größte Herausforderung einer modernen Neurowissenschaft, die funktionelle Bedeutung der molekularen Prozesse für die Funktionsweise neuronaler Systeme und die Konsequenzen ihrer Störungen zu beschreiben.

Um diese Zielsetzung zu realisieren, wurde ein abgestimmtes neurophysiologisches Forschungsprogramm definiert. Dabei führen wissenschaftlich unabhängige Forschergruppenleiter interaktive Forschungsvorhaben durch, die über Drittmittel finanziert sind.

Die aufeinander abgestimmten Projekte umfassen: (1) Molekulare Physiologie und Biophysik von neuronalen Zellen (Nerven- und Gliazellen), (2) Molekulare Physiologie von Synapsen und synaptische Kommunikation, (3) Molekulare Physiologie der Neuromodulation, (4) Entwicklungsneurophysiologische Prozesse, (5) Systemneurophysiologie am Beispiel motorischer Regelsysteme (Spinalmotorik, Atmung) und (6) Patho-Neurophysiologische Aspekte, wie ALS.

Preface

Despite major advances in molecular and cellular neurobiology, the greatest challenge has yet to be met: The understanding of the functional significance of the complex molecular processes for systems neurophysiology and the consequences of disturbances of these basic processes.

In order to meet this goal, we established an integrated neuroscience research programme in the department. The core of the research activities is formed by independent research groups of principal investigators working in the fields of (1) Molecular Physiology and Biophysics of Neural Cells, (2) Molecular Physiology of Synapses and Cellular Communication, (3) Molecular Physiology of Neuromodulation, (4) Neurodevelopmental Processes, (5) System Neurophysiology and (6) Patho-Neurophysiology.

1. Signalwege G-Protein gekoppelter Rezeptoren

Differentielle Modulation durch heterogen exprimierte Serotoninrezeptoren

Die Zellen des zentralen Nervensystems sind über Synapsen miteinander verbunden und kommunizieren, in dem das Axon einer präsynaptischen Nervenzelle einen chemischen Überträgerstoff freisetzt, welcher Rezeptoren der innervierten postsynaptischen Nervenzelle aktiviert und damit dessen Membranpotential verändert. Die Effizienz der synaptischen Transmission läuft nicht immer konstant ab, sondern wird ständig modifiziert. Um die zentrale Verarbeitung von Informationen fein aufeinander abzustimmen und motorische Programme zu justieren, werden so genannte Neuromodulatoren wirksam, die von speziellen Hirnregionen freigesetzt werden. Das hier

genannte Forschungsprojekt beschäftigt sich mit der Modulation durch biogene Amine.

Am isolierten, aber intakten Atemzentrum bzw. an dessen Nervenzellen im Hirnstamm oder an Nervenzellen des Hippokampus werden die Grundmechanismen der Modulation durch Serotonin untersucht. Diese serotonerge Modulation läuft recht komplex ab, da die Nervenzellen verschiedene Arten von Serotoninrezeptoren besitzen, die an unterschiedlichen Abschnitten der Nervenzellen lokalisiert sind und unterschiedliche intrazelluläre Signalwege benutzen.

Molekulare Identifizierung der intrazellulären Signalwege

Eine zweite Forschergruppe hat sich das Ziel gesetzt, die Molekularphysiologie der intrazellulären Signalwege im Detail zu beschreiben. Hier geht es darum, die Interaktion der Modulationsrezeptoren mit G-Proteinen und deren Zielproteinen wie der Adenylatzyklase und dessen Dynamik am Beispiel der verschiedenen Serotoninrezeptoren zu analysieren.

1. Intracellular Signaling of G-Protein Coupled Receptors

Differential neuromodulation through heterogenously expressed serotonin receptors

The aim of this project is to understand the molecular processes determining modulation of synaptic processes in the central nervous system through G-protein coupled receptors. Central neurons are embedded in neuronal networks in which they communicate via synapses. At this place, presynaptic axons release a chemical transmitter, which binds to transmitter receptors of the postsynaptic neuron to change their membrane potential. Other substances originating from other brain regions modulate these synaptic responses. These neuromodulators allow fine-tuned central information processing to adjust the neuronal activity of nerve cells to the demand of the behavioural situation.

In the present project, we analyze the cellular processes activated by biogenic amines, specifically those activated by the neuromodulator serotonin. Such serotonergic modulation of synaptic transmission is interesting, as neurons express a variety of different types of serotonin receptors that are positioned at heterogenous regions of a cell. As a model, we use the isolated, but functionally intact respiratory centre or its neurons, or alternatively cultivated hippocampal neurons of mice.

Molecular identification of intracellular signal pathways

A new research group has been established that aims to analyze the specific signaling pathway of G-protein-coupled receptors and target proteins, such as the adenylyl cyclase. Specifically, we are interested to understand the intracellular signaling pathways of the various serotonin-receptors. Respective subtypes will be analyzed in order to characterize the differences.

Arbeitsgruppenleiter | Group Leaders

Prof. Dr. Diethelm. W. Richter

Kooperationen | Cooperations

PD Dr. Evgeni Ponimaskin, Abteilung Neuro- und Sinnesphysiologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Dr. Fred Wouters, European Neuroscience Institute (ENI-G), Universität Göttingen

Drittmittelförderung | Funding

DFG, SFB 406, Teilprojekt C2, 2004-2006

DFG, Forschungszentrum Molecular Physiology of the Brain, 2002-2006

Ausgewählte Publikationen | Selected PublicationsKvachnina E, Liu G, Dityatev A, Renner U, Dumuis A, Richter DW, Dityateva G, Schachner M, Voino-Yasenetskaya TA, Ponimaskin EG (2005) 5-HT₇ receptor is coupled to G α subunits of heterotrimeric G12-protein to regulate gene transcription and neuronal morphology. *J NEUROSCI* 25: 7821-7830.Müller M, Mironov SL, Ivannikov MV, Schmidt J, Richter DW (2005) Mitochondrial organization and motility probed by two-photon microscopy in cultured mouse brainstem neurons. *EXP CELL RES* 303: 114-127.Manzke T, Guenther U, Ponimaskin EG, Haller M, Dutschmann M, Schwarzacher S, Richter DW (2003) 5-HT₄(a) receptors avert opioid-induced breathing depression without loss of analgesia. *SCIENCE* 301: 226-229.Richter DW, Manzke T, Wilken B, Ponimaskin E (2003) Serotonin receptors: guardians of stable breathing. *TRENDS MOL MED* 9: 542-548.Richter DW (2003) Commentary on eupneic breathing patterns and gasping. *RESP PHYSIOL NEUROBIOL* 139: 121-130.Büsselberg D, Bischoff AM, Richter DW (2003) A combined blockade of glycine and calcium-dependent potassium channels abolishes the respiratory rhythm. *NEUROSCI* 122: 831-841.Gomez J, Ohno K, Hülsman S, Armsen W, Eulenburg V, Richter DW, Laube B, Betz H (2003) Deletion of the mouse glycine transporter 2 results in a hyperekplexia phenotype and postnatal lethality. *NEURON* 40: 797-806.Bickmeyer U, Heine M, Manzke T, Richter DW (2002) Differential modulation of I(h) by 5-HT receptors in mouse CA1 hippocampal neurons. *EUR J NEUROSCI* 16: 209-218.Ponimaskin EG, Profirovic J, Vaiskunaite R, Richter DW, Voino-Yasenetskaya TA (2002) 5-Hydroxytryptamine 4(a) receptor is coupled to the G α subunit of heterotrimeric G₁₃ protein. *J BIOL CHEM* 277: 20812-20819.Heine M, Ponimaskin E, Bickmeyer U, Richter DW (2002) 5-HT-receptor-induced changes of the intracellular cAMP level monitored by a hyperpolarization-activated cation channel. *EUROPEAN J PHYSIOL* 443: 418-426.**2. Intrazelluläre Signalübertragung durch G-Protein gekoppelte Rezeptoren**

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Aufklärung der molekularen Mechanismen, die an der Regulation der Signaltransduktion durch G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) beteiligt sind. Das beinhaltet insbesondere die zeitlich-räumliche Analyse der Interaktionen zwischen GPCRs und den nachfolgenden Effektoren, die spezifische Zellantworten auslösen. Ein Hauptziel ist, die Dynamik von Signalprozessen durch „on-line“-Messungen zu untersuchen, um so eine quantitative Korrelation mit spezifischen Zellfunktionen zu ermöglichen. Als Modellsystem dienen dabei Signalwege, die durch verschiedene GPCRs wie Serotonin-, GABA_B- und Opioid-Rezeptoren vermittelt werden. Erst vor kurzem konnte die Arbeitsgruppe bis dahin unbekannte 5-HT₇/G12 bzw. 5-HT₄/G13 Signalwege aufdecken, die eine wichtige Rolle in der serotonergen Regulation der neuronalen Morphologie spielen. Diese neuen Erkenntnisse zeigen, dass die funktionelle Co-Existenz der 5-HT₇/G12 bzw. 5-HT₄/G13 Signalwege einen molekularen Zusammenhang zwischen Serotonin, das

als löslicher „guidance“-Faktor arbeitet, und den durch die Rho GTPase regulierten Prozessen, welche die neuronale Morphologie und Motilität kontrollieren, erzeugt. Darüber hinaus wurde vor kurzem das funktionelle Zusammenspiel zwischen Serotonin und Opioid-Rezeptoren demonstriert und funktionell analysiert. Außerdem gelang es der Arbeitsgruppe, posttranslationale Modifikationen von 5-HT-Rezeptoren zu identifizieren und ihre funktionelle Signifikanz für den Signalprozess aufzuklären.

In laufenden Projekten werden die subzelluläre Lokalisierung der 5-HT-vermittelten Prozesse und die dynamische Reorganisation von Signaldomänen in lebenden Zellen analysiert. Das verwendete Methodenspektrum umfasst molekularbiologische, biochemische, elektrophysiologische und zellbiologische Verfahren, die durch die Anwendung innovativer Techniken wie „time-lapse multicolor fluorescence microscopy“ sowie Fluoreszenz und Biolumineszenz Resonanz Energietransfer (FRET und BRET) ergänzt werden.

2. Intracellular Signaling Pathways Mediated by G-Protein Coupled Receptors

The scientific activities of this group are centred on the analysis of the molecular mechanisms involved in regulation of signal transduction via G-protein coupled receptors (GPCRs) as well as understanding of the time- and space-dependent interactions between GPCRs and their downstream effectors, leading to the specific actions within the cell. One of the major goals within this group is the dynamic on-line measurement of signaling processes to enable a quantitative correlation with specific cell functions. The group uses signaling processes mediated by different GPCRs including serotonin, GABA_B and opioid receptors as a model system. Recently a novel signaling pathway involved in the serotonergic regulation of the neuronal morphology was described and this finding suggests that the functional co-existence of 5-HT₇/G12 and 5-HT₄/G13 signaling pathways provides a molecular link between serotonin, which operates as an soluble guidance ligand, and the Rho GTPase machinery, controlling neuronal morphology and motility. In addition, the group recently identified and analyzed the functional interplay between serotonin and opioid receptors. Moreover, they provided new information about the post-translational modifications of 5-HT receptors and elucidated their functional significance in the signaling process.

In the current projects, this group analyses the subcellular localization of 5-HT-mediated processes and the dynamic rearrangement of signaling domains in living cells. Methodically the group use different approaches that cover the fields of molecular biology, biochemistry, electrophysiology and cell biology. The various performances are combined with advanced techniques such as time-lapse multicolor fluorescence microscopy as well as fluorescence and bioluminescence resonance energy transfer (FRET and BRET) that were recently established.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. Evgeni Ponimaskin

Kooperationen | Cooperations

Prof. Tatyana Voyno-Yasenetskaya MD, Ph.D., Department of Pharmacology, University of Illinois, Chicago, USA

Prof. Aline Dumuis, CNRS UPR 9023CCPIE, Centre CNRS-INSERM de Pharmacologie-Endocrinologie, Montpellier, France

Prof. Dr. Melitta Schachner, Dr. Alexander Dityatev, Institut für Biosynthese Neuraler Strukturen, Universität Hamburg

PD Dr. Stephan Sigrist, Dr. Fred Wouters, European Neuroscience Institute-Göttingen (ENI-G), Göttingen

Prof. Dr. Martin Oppermann, Abteilung Immunologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Drittmittelförderung | Funding

DFG, Sachbeihilfe PO 732/2-1, 2001-2004

DFG, Sachbeihilfe PO 732/2-2, 2005-2007

DFG, Forschungszentrum Molecular Physiology of the Brain, seit 2002

DFG, Sachbeihilfe SI 849, Kooperationsantrag „Bedeutung des *Drosophila* Grip-Homologen für Entwicklung und Plastizität der neuromuskulären Synapse“, seit 5/2003. In 10/2003 als Teilprojekt A16 in den SFB 406 „Synaptische Interaktion in neuronalen Zellverbänden“ übernommen

IBRO (International Brain Research Organisation) Research Grant zum Thema “Sensory neurons mediating developmental retardation in larval molluscs: analysis of serotonergic receptors and signal transduction pathways”, 1/2005-1/2006

Tom Wahlig Stiftung, Förderungsprogramm „Towards a cellular and molecular understanding of hereditary spastic paraplegia“, seit 12/2005.

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Manzke T, Guenther U, Ponimaskin E, Haller M, Dutschmann M, Schwarzachwer S, Richter DW (2003) 5-HT₄(a) receptors avert opioid-induced breathing depression without loss of analgesia. *SCIENCE* 301: 226-229.

Richter DW, Manzke T, Wilken B, Ponimaskin EG (2003) Serotonin Receptors: Guardians for a Stable Breathing. *TRENDS MOL MED* 9: 542-548. Review.

Papoucheva K, Dumuis A, Sebben M, Richter D, Ponimaskin EG (2004) The 5-Hydroxytryptamine(1A) receptor is stably palmitoylated, and acylation is critical for communication of receptor with G_i protein. *J BIOL CHEM* 279: 3280-3291.

Swan L, Wichmann C, Prange U, Schmid A, Schmidt M, Ponimaskin E, Schwarz T, Madeo F, Vorbrüggen G, Sigrist SJ (2004) A Glutamate-Receptor-Interacting-Protein Homologue organizes muscle guidance in *Drosophila*. *GENES AND DEVELOPMENT* 18: 223-237.

Ritter B, Zschüntzsch J, Kvachnina E, Zhang W, Ponimaskin EG (2004) The GABA_B Receptor Subunits R1 and R2 Interact Differentially with the Activation Transcription Factor ATF4 in Mouse Brain During the Postnatal Development. *DEV BRAIN RES* 149: 73-77.

Bahn A, Ebbinghaus C, Ebbinghaus D, Ponimaskin EG, Füzesi L, Burckhardt G, Hagos Y (2004) Expression studies and functional characterization of renal human organic anion transporter 1 isoforms. *DRUG METABOLISM AND DISPOSITION* 32: 424-430.

Ponimaskin EG, Dumuis A, Gaven F, Barthet G, Heine M, Glebov K, Richter DW, Oppermann M (2005) Palmitoylation of the 5-hydroxytryptamine(4a) receptor regulates receptor phosphorylation, desensitisation and β -arrestin mediated endocytosis. *MOL PHARM* 67: 1434-1443.

Qin G, Schwarz T, Kittel R, Schmid A, Rasse T, Kappe D, Ponimaskin E, Heckmann M, Sigrist S (2005) Four different subunits are essential for expressing the synaptic glutamate receptor at neuromuscular junctions of *Drosophila*. *J NEUROSCI* 25: 3209-3218.

Kvachnina E, Liu G, Dityev A, Renner U, Dumuis A, Richter DW, Schachner M, Voyno-Yasenetskaya TA, Ponimaskin EG (2005) 5-HT₇ receptor is coupled to G α subunit of heterotrimeric G12 protein to regulate a gene expression and neuronal morphology. *J NEUROSCI* 25: 7821-7830.

3. Modulation der synaptischen Transmission durch Neuroglia

Astrozyten zeigen funktionelle Eigenschaften, die eine stabilisierende Rolle bei der synaptischen Transmission in den für die Atmungsregulation wichtigen Hirnstammregionen,

in der ventralen respiratorischen Gruppe und in den ebenfalls rhythmisch innervierten nucl. hypoglossus belegen. Hier konnten wir die herausragende Bedeutung der Kopplung respiratorischer Neurone an den Stoffwechsel der Gliazellen nachweisen, wobei deutlich wurde, dass Astrozyten durch die Bereitstellung von Glutamin in essentieller Weise Voraussetzungen schaffen, unter denen die permanente rhythmische Aktivität der Neurone erst ermöglicht wird. Darüber hinaus sind klassische Funktionen der Astrozyten, insbesondere die Regulation der extrazellulären Neurotransmitter- und Kaliumkonzentration, von vitaler Bedeutung. Astrozytäre Neurotransmittertransporter haben eine wichtige regulierende Funktion für die synaptische Transmission im respiratorischen Netzwerk. Als herausragender Befund ist der Nachweis gelungen, dass der astrogliale Transporter für Glyzin (GlyT1) essentiell für die rhythmische Aktivität des respiratorischen Netzwerks ist. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass astrozytäre Fortsätze hochgradig bewegliche Strukturen darstellen. Die strukturellen Veränderungen können eine neue Form der Plastizität von Synapsen darstellen. Bei der Suche nach möglichen Determinanten dieser Plastizität haben wir die Bedeutung des Aktinbindenden Proteins Drebrin für die interzelluläre Kopplung der Astrozyten mittels Gap-Junctions aufklären können.

Zusammengefasst belegen unsere Daten einen entscheidenden Beitrag der Neuroglia zur Plastizität und Funktion des ZNS. Es ist offensichtlich, dass diese höchst dynamischen Strukturen der Astrozyten für die Aufrechterhaltung und Modulation von wichtigen Eigenschaften neuronaler Netzwerke des ZNS, insbesondere des Atemzentrums, von entscheidender Bedeutung sind.

3. Modulation of Synaptic Transmission by Neuroglia

Astrocytes possess functional properties, which are capable to stabilize synaptic transmission neuronal network activity in the brain stem regions responsible for generation and modulation of respiratory activity. We were able to show significance of the metabolic coupling of neurons to glia for the respiratory activity. Additionally we investigated the role of astroglial neurotransmitter transporters for synaptic activity in the respiratory network. Especially we were able to clarify the vital role of the glial glycine transporter (GlyT1) for breathing. We discovered different pattern of astroglial processes plasticity at synapse in the respiratory network, which might represent a novel mode for shaping synaptic transmission. One potential candidate for this type of plasticity is the actin binding protein drebrin, which in astrocytes regulates the intercellular coupling of the astrocytic syncytium.

In summary, our data confirm the important role of neuroglial cells for plasticity and function of synapses in the CNS. It became obvious that astrocytes are significantly influencing neuronal network activity in the brain stem regions responsible for breathing.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. Swen Hülsmann

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. H. Betz, PD Dr. B. Laube, Dr. V. Eulenburg, Abteilung Neurochemie, Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Frankfurt

PD Dr. F. Kirchhoff, Abteilung Neurogenetik, Max-Planck-Institut für experimentelle Medizin, Göttingen

Prof. Dr. Dr. I. Majoul, Abteilung Neurobiologie, Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen

Dr. C. Neusch, Abteilung Neurologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. H. Straub, Prof. Dr. E.-J. Speckmann, Institut für Physiologie, Münster

PD Dr. C. Greiner, Prof. H. Wassmann, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Münster

Dr. D. v. Lewinski, PD Dr. B. Pieske, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. J. Deitmer, Abteilung für Allgemeine Zoologie, Universität Kaiserslautern

Drittmittelförderung | Funding

DFG, Sachbeihilfe HU 797/3-1, 2004-2006

DFG, SFB 406, Teilprojekt C10, 1998-2006

DFG, Forschungszentrum Molecular Physiology of the Brain, seit 2002

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Neusch C, Papadopoulos N, Müller M, Maletzki I, Winter SM, Hirrlinger J, Handschuh M, Bähr M, Richter DW, Kirchhoff F, Hülsmann S (2006) Lack of the Kir4.1 channel subunit abolishes K⁺ buffering properties of astrocytes in the ventral respiratory group: Impact on extracellular K⁺ regulation. *J NEUROPHYSIOL* 95: 1843-1852.

Hirrlinger J*, Hülsmann S*, Kirchhoff F (2004) Astroglial processes show spontaneous motility at active synaptic terminals in situ. *EUR J NEUROSCI* 20: 2235-2239.

Butkevich E, Hülsmann S, Wenzel D, Shirao T, Duden R, Majoul I (2004) Drebrin stabilizes connexin-43 and links gap junctions to the sub-membrane cytoskeleton. *CURR BIOL* 14: 650-658.

Grass D, Pawlowski PG*, Hirrlinger J*, Papadopoulos N, Richter DW, Kirchhoff F, Hülsmann S (2004) Diversity of functional astroglial properties in the respiratory network. *J NEUROSCI* 24: 1358-1365.

Gomez J*, Hülsmann S*, Ohno K, Eulenburg V, Szöke K, Richter DW, Betz H (2003) Inactivation of the glycine transporter 1 gene discloses vital role of glial glycine uptake in glycinergic inhibition. *NEURON* 40: 785-796.

Gomez J, Ohno K, Hülsmann S, Armsen W, Eulenburg V, Richter DW, Laube B, Betz H (2003) Deletion of the mouse glycine transporter 2 results in a hyperekplexia phenotype and postnatal lethality. *NEURON* 40: 797-806.

Hülsmann S, Straub H, Richter DW, Speckmann E-J (2003) Blockade of astrocytes causes stimulation-induced depolarization as revealed by voltage sensitive dyes in mouse brainstem slices. *EXP BRAIN RES* 150: 117-121.

4. Metabolische Signale in intakten neuronalen Netzwerken

Die Aktivität eines neuronalen Netzwerks ist eng mit seinem metabolischem Bedarf verknüpft. Die Signalwege, die an dieser wechselseitigen Regulation beteiligt sind, sind allerdings nur unvollständig aufgeklärt. Insbesondere Änderungen im zytosolischen Redox Status scheinen hier eine wichtige Rolle zu spielen, weil sie eines der Signale darstellen, über das Mitochondrien direkten Einfluss auf die neuronale Aktivität und somit die Erregbarkeit und die Funktionsfähigkeit des gesamten Netzwerks nehmen können. Da die Mitochondrien die Hauptproduzenten von Superoxid-Radikalen sind, beeinflussen Änderungen ihrer Stoffwechselaktivität unweigerlich den Radikalausstoß, der unmittelbar die wichtigsten Redox-Paare des Zytosols moduliert (NADH/NAD⁺, FADH₂/FAD, GSH/GSSG). Derartige Veränderungen werden von zahlreichen redox-sensitiven Proteinen mit Hilfe ihrer exponierten Sulfhydrylgruppen

wahrgenommen. Oxidation/Reduktion dieser Cystein-Reste führt zur Bildung oder dem Aufbrechen von Disulfidbrücken und somit zur Konformationsveränderung und Aktivitäts-Modulation. Zur Untersuchung dieser Signalwege kombinieren wir die klassische Elektrophysiologie mit hoch auflösender Ein- und Multiphotonen-Mikroskopie. Zum Einsatz kommen Fluoreszenzfarbstoffe sowie fluoreszierende Proteine zur Markierung und Membranpotenzialmessung der Mitochondrien, dem Nachweis reaktiver Sauerstoff-Spezies (ROS) sowie der Bestimmung intrazellulärer Ionenkonzentrationen (v. a. Ca²⁺). Die dynamische Messung der NADH und FAD Autofluoreszenz ermöglicht die direkte Beurteilung der mitochondrialen Stoffwechselaktivität. Als Präparate dienen Primärkulturen von hippocampalen und medullären Neuronen sowie akute Hirnschnitte der Ratte/Maus. Folgende Fragestellungen werden im Einzelnen bearbeitet:

- ▶ Redox-Modulation von Synapsen und Netzwerkaktivität/ Funktion und Identifizierung potenzieller prä- und post-synaptischer redoxsensitiver Targets.
- ▶ Identifikation der einzelnen Redox-Botenstoffe und ihre Konvergenz mit klassischen second-messenger Signalwegen.
- ▶ Intrazelluläre metabolische Sensoren und die Wahrnehmung metabolischer Mangelversorgung (Anoxie/Ischämie) in zentralen Neuronen.

Die detaillierte Aufklärung dieser Signalwege und Targets ist nicht nur für das Funktionsverständnis neuronaler Netzwerke, sondern vor allem für ihre Dysfunktion während akuter oder chronischer Mangelversorgung von außerordentlichem Interesse. Mit Hinblick auf die Vielzahl neurodegenerativer Erkrankungen, die mit oxidativem Stress und akuter/chronischer mitochondrialer Schädigung einhergehen, könnten sich hier neue therapeutische Ansätze ergeben.

4. Metabolic Signaling in Intact Neuronal Networks

The activity and the metabolic demand of neuronal networks are tightly coupled. The very signaling pathways involved in this mutual regulation are, however, only incompletely understood. Especially changes in the cytosolic redox status seem to play a crucial role, since they are putative signals by which mitochondria could modulate cellular excitability and accordingly control the activity and function of an entire neuronal network. Since the mitochondria constitute the main producer of superoxide radicals, changes in their activity do affect cellular radical production and thus modulate the major cytosolic redox couples (NADH/NAD⁺, FADH₂/FAD, GSH/GSSG). Such changes are being sensed by exposed sulfhydryl groups of various redox sensitive proteins. Oxidation/reduction of these cysteine residues may result in the formation or the breaking up of existing disulfide bonds, conformation changes and thus modulation of protein activity. We analyze such redox signaling by combining classic electrophysiological approaches with high resolution single- and multiphoton microscopy. Fluorescent dyes and fluorescent proteins are used for the visualiza-

tion and tracking of single mitochondria and the monitoring of their membrane potential, the detection of reactive oxygen species and the determination of intracellular ion levels. Dynamic monitoring of NADH and FAD autofluorescence directly reports changes in mitochondrial metabolic activity. As preparations we use primary cell cultures of hippocampal and medullary neurons as well as acute tissue slices of mice and rats. In detail we are focusing on the following research topics.

- ▶ Redox-modulation of synapses and network activity/function and identification of potential pre- and postsynaptic redox-sensitive targets.
- ▶ Identification of the very redox messengers and their convergence with the classical cytosolic signaling cascades.
- ▶ Intracellular metabolic sensors and the detection of metabolic compromise (anoxia/ischemia) in central neurons.

The detailed characterization of the signaling pathways and targets involved is crucial not only for the understanding of neuronal network function and self-organization, but especially for their dysfunction and failure during acute and chronic metabolic compromise. In view of the variety of neurodegenerative disorders associated with either oxidative stress or acute/chronic mitochondrial dysfunction, our research contributes to the foundation and development of novel therapeutic approaches.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Jun.-Prof. Dr. Michael Müller

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dennis A. Turner, Dept. Neurosurgery and Neurobiology, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA

Drittmittelförderung | Funding

DFG, SFB 406, Teilprojekt C14, 2004-2006

DFG, Forschungszentrum Molecular Physiology of the Brain, seit 2005

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Hepp S, Gerich FJ, Müller M (2005) Sulfhydryl oxidation reduces hippocampal susceptibility to hypoxia-induced spreading depression by activating BK channels. *J NEUROPHYSIOL* 94: 1091-1103.

Müller M, Mironov SL, Ivannikov MV, Schmidt J, Richter DW (2005) Mitochondrial organization and motility probed by two-photon microscopy in cultured mouse brainstem neurons. *EXP CELL RES* 303: 114-127.

Müller M (2005) Responses of central neurons to hypoxia and the role of mitochondria as metabolic sensors. *RECENT RES DEVEL PHYSIOL* 3: 59-90 (invited book chapter).

Müller M, Schmidt J, Mironov SL, Richter DW (2003) Construction and performance of a custom-built two-photon laser scanning system. *J PHYS D: APPL PHYS* 36: 1747-1757.

Müller M, Ballanyi K (2003) Dynamic recording of cell-loss in the in vitro dorsal vagal nucleus of rats in response to metabolic arrest. *J NEUROPHYSIOL* 89: 551-561.

5. Die Rolle der postnatalen Entwicklungsstörung in der Pathogenese neuronaler Erkrankungen

Die dynamische Regulation intrazellulärer Signaltransduktion ist eine essentielle Eigenschaft eines jeden heranwachsenden neuronalen Netzwerks. Metabotrope Rezeptoren, wie z.B. GABA_B, Dopamin oder Opioid usw. beeinflussen durch verschiedene Second-Messenger-Signalwege unterschiedliche

intrazelluläre Prozesse. Deswegen spielen sie eine sehr wichtige Rolle in der Stabilisierung, Modulation und Feinregulierung synaptischer Prozesse. Unsere früheren Daten zeigten Indikationen, dass die Funktion der metabotropen Rezeptoren während der postnatalen Phase großen Veränderungen unterliegt. In der vergangenen Periode haben wir unsere Forschung darauf fokussiert, ob diese Veränderungen mit der veränderten Expression und den intrazellulären Signalwegen der GABA_B, Dopamin oder Opioid Rezeptoren einhergehen. Unsere Daten zeigen, dass der GABA_B-Rezeptor, beispielsweise, nicht nur G_i aktiviert, sondern auch G_s und G_{q/11} vermittelte Signalwege aktivieren kann. Darüber hinaus haben wir die Rolle verschiedener Proteine wie MeCP2, Neuroligin, Neurexin, Neurobeachin in der Regulation synaptischer Prozesse untersucht. Die Funktion dieser Proteine ist deswegen von großer Bedeutung, da deren Mutation zu neuronalen Krankheiten wie Rett-Syndrom, Autismus usw. führt.

5. Pathophysiology of Neurodevelopmental Disorders

The dynamic regulation of signaling of neurotransmitter receptors is an essential feature of developing neuronal networks. G-protein-coupled receptors (GPCRs), such as GABA_B, dopamine and opioids etc., regulate various cellular processes through different second-messenger-pathway, thus playing an important role in stabilizing, modulating and fine-tuning synaptic processes. Our data demonstrated that the function of metabotropic receptors undergo dramatical change during postnatal development. In addition, we focused on the question whether such developmental changes are accompanied by changes of cellular distributions of GABA_B, dopamine, opioids and melatonin receptors and their interaction with each other and with other intracellular proteins. Furthermore we characterized the maturational process in GABA_B-, dopaminergic and opioid receptor-mediated signal pathway. Our data demonstrate that GABA_B-receptor not only activates G_i, but also G_s- and G_{q/11}-mediated second-messenger pathway in neonatal stage. Furthermore we analyzed changes of synaptic transmission and receptor properties in GABA_B R₁⁻, MECP2⁻, neuroligin-, neurexin- and neurobeachin-mutant mice during postnatal development, which are thought to be relevant for development-related disorders like Rett-Syndrome and Autism.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. Weiqi Zhang

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. T. C. Südhof, Center for Basic Neuroscience & HHMI, University of Texas Southwestern, Dallas, USA

Prof. Dr. M. Missler, Institut für Genetik und Molekularbiologie, Universität Magdeburg

Prof. Dr. N. Brose, Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin, Göttingen

Prof. Dr. M. W. Kilimann, Departments of Cell and Molecular Biology, University of Uppsala, Schweden

Prof. Dr. Carmen Birchmeier, Department of Neuroscience, Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine, Berlin

Drittmittelförderung | Funding

DFG, SFB 406, Teilprojekt A8, 2003-2006

DFG, Forschungszentrum Molecular Physiology of the Brain, seit 2003

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Zhang W, Rohlmann A, Sargsyan V, Aramuni G, Hammer R, Südhof TC, Missler M (2005) Extracellular domains of α -neurexin are important for regulating synaptic transmission by selectively affecting N- and P/Q-type Ca^{2+} -channels. *J NEUROSCI* 25: 4330-4342.

Ritter B, Ochojski M, Kühn T, Schwarzacher SW, Zhang W (2005) Subcellular vesicular aggregations of GABA_B R1a and R1b receptors increase with age in neurons of the developing mouse brain. *CELL TISSUE RES* 319: 181-189.

Ritter B, Zschüntzsch J, Zhang W, Ponimaskin E (2004) The GABA_B receptor subunits R1 and R2 interact differentially with the activation transcription factor ATF4 in mouse brain during the postnatal development. *DEV BRAIN RES* 149: 73-77.

Missler M, Zhang W, Rohlmann A, Kattenstroth G, Hammer R, Gottmann K, Südhof TC (2003) α -Neurexins are Required for Coupling Ca^{2+} -Channels to Synaptic Vesicle Exocytosis. *NATURE* 423: 939-948.

Anhang | Appendix**Habilitationen**

Hülsmann S, Über die Bedeutung der Neuroglia für die synaptische Transmission rhythmisch innervierter Neurone der Medulla oblongata. Habilitation Universität Göttingen 2005.

Ponimaskine E, Hydrophobe Modifikationen von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und G-Proteinen: strukturelle Voraussetzungen und funktionelle Bedeutung. Habilitation Universität Göttingen 2003.

Zhang W, Die Dynamik der synaptischen Modulation in der zentralen Rhythmusgeneration. Habilitation Universität Göttingen 2003.

Medizinische Dissertationen (Dr. med.; Dr. med. dent.)**Doctorate Theses (Dr. med.; Dr. med. dent.)**

Kühn T, Dr. med., Lokalisation und morphometrische Bestimmung des GABA B-Rezeptors im Gehirn der Maus während der postnatalen Entwicklung. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Prange U, Dr. med., Funktionelle Charakterisierung des Glutamaterezeptor-Bindeprotein-Homologen in der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster*. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Usher J, Dr. med., Die funktionelle Entwicklung intrazellulärer Calciumspeicher in neuronalen Stamm- und Vorläuferzellen in vitro. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Ahlbrecht C, Dr. med. dent., Aspekte der Geschichte und der Pathophysiologie des olfaktorischen Systems. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Foitzik M, Dr. med. dent., In-vivo-Ableitungen olfaktorischer Rezeptorzellen im Riechepithel des Goldfisches (*Carassius auratus*) bei epithelialer Applikation unbekannter strukturell ähnlicher und unterschiedlicher Riechstoffe. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Köhnke R, Dr. med. dent., Antwortcharakteristiken einzelner in vivo abgeleiteter Rezeptorzellen in der Mucosa olfactoria des Goldfisches (*Carassius auratus*). Dissertation Universität Göttingen 2004.

Raupach T, Dr. med., Intrazellulärer pH in spannungsgeklemmten dorsalen Vagusneuronen der Ratte bei verschiedenen metabolischen Störungen. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Cretsi P, Dr. med. dent., Sind einzelne Sensoren im Riechepithel des Goldfisches (*Carassius auratus*) nur für bestimmte oder für viele Klassen von Duftstoffen verantwortlich? Dissertation Universität Göttingen 2003.

Daszkowski A, Dr. med. dent., Pheromone bei Mensch und Tier. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Fuchs J, Dr. med., Selective vulnerability and excitotoxicity in amyotrophic lateral sclerosis from a neuronal and astrocytic perspective. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Hessenius N, Dr. med. dent., Kreuzadaptation bei Applikation von L- und D-Aminosäuren: Antwortcharakteristik von Mitralzellen im Bulbus olfactorius des Goldfisches (*Carassius auratus*). Dissertation Universität Göttingen 2003.

Marx B, Dr. med., Über den Einfluss von Opioiden auf durch Tetrodotoxin-resistente C-Fasern ausgelöste spinale Reflexe an der Katze. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Pfeiffer A, Dr. med. dent., GABAB-Rezeptor-aktivierte K⁺-Ströme spielen eine wichtige Rolle in der postsynaptischen Inhibition im respiratorischen Netzwerk der neonatalen Maus. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Schneider T, Dr. med. dent., In-vivo-Ableitungen einzelner olfaktorischer Sinneszellen im Riechepithel des Goldfisches (*Carassius auratus*) bei Applikation von Pheromonen und eines Pheromongemisches. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Wilken U, Dr. med. dent., In-vivo-Ableitungen einzelner olfaktorischer Sinneszellen im Riechepithel des Goldfisches (*Carassius auratus*) bei Applikation von Aminosäuren und Reizmischungen. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Naturwissenschaftliche und andere Dissertationen (Dr. rer. nat. und andere) | Doctorate Theses (Dr. rer. nat. and others)

Szöke, Katalin; PhD, Function of glial cells in the inhibitory synaptic transmission of the respiratory network. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Butkevich, Eugenia, Dr. rer. nat., Submembrane cytoskeleton-regulated assembly and functional activity of gap junctions. Dissertation Universität Göttingen, Biologische Fakultät, 2004. (Betreuung gemeinsam mit Dr. Irina Majoul, MPI für biophysikalische Chemie)

Ekaterina Papusheva, Dr. rer. nat., The Functional Role of Palmitoylation of the 5-HT_{1A} Receptor. Dissertation Universität Göttingen, Biologische Fakultät, 2004.

Kwashnina, Elena, Dr. rer. nat., Characterization of the 5-HT_{7a} receptor: Specific receptor - G-protein interactions. Dissertation Universität Göttingen, Biologische Fakultät, 2004.

Diplom- und Masterarbeiten | Diploma and Master Theses

Sargsyan, Vardanush; Masters of Science; α -Neurexins as key modulators of synaptic Ca^{2+} -channel function. GP Neuroscience, Diplomarbeit Universität Göttingen 2003.

Wissenschaftliche Tagungen | Scientific Meetings

24.-25. Oktober 2003, International Symposium „From Molecule to Function“, SFB 406, Göttingen AG Hülsmann / Zhang / Schild

Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen | Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees**Prof. Dr. D.W. Richter**

Sprecher des Sonderforschungsbereichs 406

Sprecher des DFG-Forschungszentrums Molekularphysiologie des Gehirns (CMPB)

Stellvertretender Sprecher des European Neuroscience Institutes Göttingen (ENI-G)

Leiter der Roadmap Kommission für Neurologie, Psychiatrie und Sinnesorgane des BMBF

Beteiligung am BSc/PhD Studiengang Neurosciences

Beteiligung am Marie-Curie-Trainingsite

Deutsche Physiologische Gesellschaft e.V.

Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

Federation of European Neuroscience Societies (FENS)

Physiological Society

Society for Neuroscience

PD Dr. S. Hülsmann

Deutsche Physiologische Gesellschaft e.V., Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

Jun.-Prof. Dr. M. Müller

Deutsche Physiologische Gesellschaft e.V., Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V., Society for Neuroscience, American Physiological Society

Prof. Dr. E.D. Schomburg

Deutsche Physiologische Gesellschaft e.V., Group of Experts de l'Inserm, Frankreich, The Physiological Society, Society for Neuroscience

PD Dr. W. Zhang

Deutsche Physiologische Gesellschaft e.V., Neurowissenschaftliche Gesellschaft e.V.

Universitäre Gremien | University Boards**Prof. Dr. D.W. Richter**

Mitglied der Forschungskommission des Bereichs Humanmedizin

PD Dr. S. Hülsmann

Studienkommission BHG

Studienkommission BSc/PhD Studiengang Neurosciences

Fachgutachtertätigkeit | Function as Expert Consultant

Prof. Dr. D.W. Richter

Fachgutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Vorsitzender der Arbeitsgruppe „Neurologie, Psychiatrie, Sinnesorgane“ und Mitglied der Koordinierungsgruppe der Roadmap für das Gesundheitsforschungsprogramm der Bundesregierung

Mitglied des Externen Fachbeirats des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung Leipzig (IZKF)

Mitglied des Vorstands des EU NEUREST Programms

Mitglied des EU ENI-NET Programms

Gutachter für diverse nationale und ausländische Universitäten

Gutachter für internationale Fachzeitschriften

Jun.-Prof. Dr. M. Müller

Reviewer Tätigkeit für folgende Fachzeitschriften

Nature Methods

European Journal of Neuroscience

Brain Research

Molecular Brain Research

Pharmacological Research

Herausgebtertätigkeit | Editorial Work

Prof. Dr. D.W. Richter

Zeitschrift Pflügers Archiv - European Journal of Physiology

Prof. Dr. E.D. Schomburg

Zeitschrift Physiological Research

Internationale wissenschaftliche Kooperationen

International Scientific Cooperations

Prof. T. Voyno-Yasenetskaya, Department of Pharmacology, University of Illinois at Chicago, College of Medicine, Chicago, IL, USA

Prof. A. Dumuis, CCIPE (Centre CNRS-INSERM de Pharmacologie-Endocrinologie), Montpellier, France

Dr. Y. Oku, Kyoto University Hospital, Department of Thoracic Surgery, Kyoto, Japan

Prof. T. Shirao, Gunma University, Department of Neurobiology and Behavior, Gunma University, Maebashi, Japan

Prof. D. A. Turner, Department of Neurosurgery and Neurobiology, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA

Prof. M. R. Duchen, Department of Physiology, University College London, London, UK

Prof. Dr. A. Hermann, Abteilung Zellbiologie, Paris-Lodron-Universität Salzburg, Salzburg, Österreich

Prof. A. M. van der Bliek, Department of Biological Chemistry, David Geffen School of Medicine at University of California at Los Angeles, Los Angeles, CA, USA

Prof. N. M. Soldatov, NIA, US National Institutes of Health, National Institute on Aging (NIA), Baltimore, MD, USA

Prof. V.G. Pinelis, Department of Human and Animal Physiology, M. V. Lomonosov Moscow State University Moscow, Moscow, Russia

Prof. Dr. T. C. Südhof, Department of Molecular Genetics, Howard Hughes Medical Institute, Dallas, TX, USA

Prof. M. W. Kilimann, Department of Cell and Molecular Biology, Uppsala Universität, Uppsala, Sweden

Dr. J. F. R. Paton, Department of Physiology, University of Bristol, School of Medical Sciences, Bristol, UK

Prof. I. A. Rybak, Department of Neurobiology and Anatomy, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, PA, USA

Prof. C. Gestreau, Laboratoire de Physiologie Neurovegetative, Université Paul Cézanne Aix-Marseille III, UMR CNRS, Marseille, France

Prof. P. L. Boscan, Veterinary Medicine Teaching Hospital, University of California, Davis, CA, USA

Dr. T. E. Dick, Department of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Case Western Reserve University, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, OH, USA

Prof. T. A. Sears, Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, London, UK

Prof. A. I. Kostyukov, Dr. V. A. Maisky, Dr. A. I. Pilyavskii, Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences, Department of Movement Physiology, Kiev, Ukraine

Prof. W. W. Webb, Department of Applied Physics, Cornell University, Ithaca, NY, USA

Prof. F. A. Edwards, Department of Physiology, University College London, London, UK

Prof. J. D. Rothstein, Department of Neurology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2003, „Die Rolle von Hypocretin (Orexin) bei der Modulation der Atmungsfunktion der Säuger“ (Dutschmann, Mathias)

EU-Projekte | European Research Projects

Marie-Curie Action NEUREST, 09/2004-08/2008

EU-Projekt LSHM-CT-2005-019063 - ENINET (Network of European Neuroscience Institutes), 11/2005-10/2008

Stipendiaten/Stipendiatinnen | Scholarship Holders

Lucian Medrihan, Lichtenberg-Stipendium, 2005-2007

Ekaterina Papusheva, Georg-Lichtenberg Stipendium des Landes Niedersachsen, 2001-2004

Konstantin Glebov, Georg-Lichtenberg Stipendium des Landes Niedersachsen, 2003-2006

Ekaterina Alieva, Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD), Oktober 2004-März 2005

Olga Novikova, Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD), Oktober 2005-März 2006

Katalin Szöke, Georg-Lichtenberg Stipendium des Landes Niedersachsen, 2002-2005

Gastwissenschaftler/innen | Guest Scientists

AG Müller

Dr. Kelley A. Foster, Department of Neurosurgery and Neurobiology, Duke University Medical Center, Durham NC 27710, USA (Juli 2005, 2 Wochen)

Dr. Francesca Galeffi, Department of Neurosurgery and Neurobiology, Duke University Medical Center, Durham NC 27710, USA (Dezember 2004, 2 Wochen)

Prof. Dr. George G. Somjen, Department of Cell Biology, Duke University Medical Center, Durham NC 27710, USA (Februar 2006, 1 Woche)

AG Ponimaskin

Dr. Elena Voronezskaya, Lomonosov Universität, Moskau, Januar 2005-Januar 2006

Firmenkooperationen | Industrial Cooperations

npi electronic GmbH, Tamm

Leica Instruments, Heidelberg

Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte

Specialised Research Equipment

Multiphotonen Laser Scanning System, ausgerüstet mit 2 aufrechten Mikroskopen

Konfokales Laser-Scanning-Mikroskop mit Nahfeldoptik

Taqman PCR-Gerät