

Zentrum Physiologie und Pathophysiologie

ABTEILUNG NEUROPHYSIOLOGIE UND ZELLULÄRE BIOPHYSIK (seit 5/2005)

ehemals Abteilung Molekulare Neurophysiologie (bis 4/2005)

Centre for Physiology and Pathophysiology

DEPARTMENT OF NEUROPHYSIOLOGY AND CELLULAR BIOPHYSICS (since 5/2005)

previously Department of Molecular Neurophysiology (until 4/2005)

Abteilungsdirektor/in | Head of Department

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Detlev Schild

Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

Schild, Detlev

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. dschild@gwdg.de

Telefon

39-5915

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

Czesnik, Dirk

Dr. med.

dczesni@gwdg.de

39-5937

Manzini, Ivan

PhD

ivan@ukmn.gwdg.de

39-7639

Forschungsschwerpunkte

- ▶ Neuronale Repräsentation chemosensorischer Reize
- ▶ Modulation und Plastizität synaptischer Transmission
- ▶ Hochauflösende Mikroskopie und Spektroskopie

Research Foci

- ▶ Neuronal Representation of Chemosensory Stimuli
- ▶ Modulation and Plasticity of Synaptic Transmission
- ▶ High Resolution Microscopy and Spectroscopy

Einleitung

Unsere Forschung betrifft die sensorischen und synaptischen Mechanismen, die zur Entstehung der chemosensorischen Map im Gehirn führen. Es geht dabei sowohl um Transduktionsprozesse in olfaktorischen Sinneszellen als auch um die funktionelle Projektion von diesen zum Bulbus olfactorius und die Repräsentation von Molekülen in diesem Nervenzellnetzwerk.

Preface

The research in the department focuses on the sensory and synaptic mechanisms which determine the chemosensory map in the brain, in particular in the olfactory bulb. To this end, we analyse transduction mechanisms in sensory cells, as well as the functional projections from these onto the olfactory bulb and the representation of molecules in this neuronal network.

1. Neuronale Repräsentation chemosensorischer Reize

Alle Organismen interagieren mit ihrer Umwelt über chemische Reize. Das olfaktorische System von Vertebraten kann beispielsweise tausende von Reizen und Reizkombinationen detektieren. Es gibt dazu ca. 500 olfaktorische Rezeptorproteine (ORs), z. B. beim Menschen etwa 370, bei der Maus 1000. Anders als in anderen sensorischen Systemen ist die Repräsentation olfaktorischer Reize – also der OR-Liganden – im zentralen Nervensystem noch völlig ungeklärt.

Wir untersuchen an einem relativ einfachen Vertebratenmodell, *Xenopus laevis*,

- ▶ welches die relevanten, wirksamen Stimuli sind,
- ▶ welche OR für deren Detektion verantwortlich sind,
- ▶ wie die Reize in den Sinneszellen transduziert werden,
- ▶ wie die Projektion zum olfaktorischen Bulb erstellt wird, wobei wir stadienabhängig mit Hilfe von patch clamp und Imaging die funktionellen und anatomischen Verbindungen in olfaktorischen Glomerula aufsuchen,
- ▶ wie die Reize in Muster von aktivierten Mitral- und Körnerzellen übertragen werden und wie diese reizabhängigen Muster aussehen.

Als Methoden werden patch clamp, Ca²⁺-CCD-Imaging, Laser-scanning-Mikroskopie, Fluoreszenzkorrelations-Spektroskopie sowie Photolyse photolabiler Agonisten eingesetzt.

1. Neuronal Representation of Chemosensory Stimuli

All organisms interact with their environment through chemical stimuli. The vertebrate olfactory system in particular is capable of detecting thousands of odorants and molecule mixtures. There appear to be about 500 olfactory receptor pro-

teins (ORs) in humans, roughly 1% of all genes, e.g., in humans approximately 370 and in the mouse 1000. Different from other sensory systems, the representation of olfactory stimuli, i.e., of the OR-ligands, in the central nervous system is as yet unknown.

In the lower vertebrate *Xenopus laevis*, we examine

- ▶ which odorants are competent stimuli,
- ▶ which kind of ORs are sensitive to such stimuli,
- ▶ how the odorants are transduced in olfactory receptor cells,
- ▶ how the projection from receptor neurons onto the olfactory bulb is established, i.e., we describe the connectivity in the olfactory glomerula, anatomically and functionally, using patch clamp and imaging methods,
- ▶ how stimuli are mapped to cellular activation patterns of mitral and granule cells.

Methods used: patch clamp technique, cell culture and tissue slices, laser scanning microscopy, Ca²⁺-CCD-Imaging, photolysis of caged compounds and fluorescence correlation spectroscopy.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. Ivan Manzini

Kooperationen | Cooperations

W. Rössler, Morphology and odorant images, Würzburg

Drittmittelförderung | Funding

CMPB, Project Area B, bis 10/2006

DFG, Schwerpunkt „Molekulare Sinnesphysiologie“, bis 2003

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Manzini I, Schild D. (2004) Classes and narrowing selectivity of olfactory receptor neurons of *Xenopus laevis* tadpoles. *J Gen Physiol*, 123: 99-107.

Schild D, Manzini I. (2004) Cascades of response vectors of olfactory receptor neurons in *Xenopus laevis* tadpoles. *Eur J Neurosci*, 20: 2111-23.

Manzini I, Schild D (2003) Multidrug resistance transporters in the olfactory receptor neurons of *Xenopus laevis* tadpoles. *J PHYSIOL*, 546 (Pt 2): 375-85.

Manzini I, Schild D. (2003) cAMP-independent olfactory transduction of amino acids in *Xenopus laevis* tadpoles. *J Physiol*, 551: 115-23.

Manzini I, Schild D. (2003) Multidrug resistance transporters in the olfactory receptor neurons of *Xenopus laevis* tadpoles. *J Physiol*, 546: 375-85.

2. Modulation und Plastizität synaptischer Transmission

Der olfaktorische Bulbus ist die erste und letzte Station im olfaktorischen System, in dem die gesamte olfaktorische Information abgebildet ist und bearbeitet wird. Dieses neuronale Netzwerk ist, wenngleich noch weitgehend unbekannt, relativ einfach, da es im wesentlichen nur zwei Typen von Synapsen besitzt. Hierbei handelt es sich um die primär afferenten Synapsen in Glomerula und reziproke Synapsen zwischen den Relayneuronen und den Interneuronen. Wir haben bisher vorwiegend an letzteren gearbeitet. Die Relayneurone erregen die Interneurone und diese hemmen ihrerseits die Relayneurone (laterale Hemmung). Wir haben die reziproke Transmission an sich, sowie die Modulation derselben durch Noradrenalin und NAAG gezeigt. Zur Zeit weisen alle Befunde darauf hin,

dass die reziproken Synapsen in diesem System die Grundlage für eine Input-abhängige Filterung und Kontrastverschärfung darstellen.

2. Modulation and Plasticity of Synaptic Transmission

The olfactory bulb is the first and last stage in the olfactory system where all the olfactory information as a whole is mapped and processed. The system is simple (yet not understood) as there are only two primary types of synapses, i.e., in olfactory glomerula and the reciprocal dendrites between relay- and interneurons. We have been studying primarily reciprocal synapses. Here, the relay neurons excite interneurons, which in turn inhibit relay neurons in their surroundings (lateral inhibition). We have shown that noradrenaline as well as N-acetylaspartylglutamate modulate the lateral inhibition at reciprocal synapses. Our current understanding is that the reciprocal synapses in this system are the basis for an input-dependent spatial filter for contrast enhancement. We are currently investigating the influence of other neuromodulators.

Method used: identical to topic 1.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. Dirk Czesnik

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. Ken Mackie, Department Anesthesiology, University of Washington, USA

Drittmittelförderung | Funding

DFG, SFB 406, bis 12/2006

Forschungsförderungsprogramm, Project partly funded by the Medical School, Göttingen, 2005-2006

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Czesnik D, Kuduz J, Schild D, Manzini I. ATP activates both receptor and sustentacular supporting cells in the olfactory epithelium of *Xenopus laevis* tadpoles. *Eur J Neurosci*, 23: 119-28.

Czesnik D, Rossler W, Kirchner F, Gennerich A, Schild D. (2003) Neuronal representation of odourants in the olfactory bulb of *Xenopus laevis* tadpoles. *Eur J Neurosci*, 17: 113-8.

3. Hochauflösende Mikroskopie und Spektroskopie

Zur Darstellung physiologischer Prozesse in lebenden Zellen auf zellulärer und molekularer Ebene ist die Mikroskopie, insbesondere neuere Formen der Rasterfluoreszenzmikroskopie die wichtigste Methode. Es werden in unserem Labor sowohl kommerzielle Standardtechniken wie die Laserrastermikroskopie und CCD-Imaging eingesetzt. Darüber hinaus arbeiten wir aber auch an der Verbesserung der Auflösung. So lassen sich mit der sog. Fluoreszenzkorrelationsspektroskopie (FCS) einzelne Moleküle nachweisen und mit einer Raster-FCS Apparatur intrazelluläre Organell-Bewegungen mit einer Auflösung bis zu 10 nm messen. Deutliche Verbesserungen wurden auch im Bereich der konventionellen Fluoreszenzmikroskopie erreicht, z. B. durch automatische ROI-Bestimmung und in-situ-Hintergrundkorrektur.

3. High Resolution Microscopy and Spectroscopy

High resolution microscopy is the method of choice in analysing physiological processes in live cells at cellular and molecular levels. In our laboratory, we utilize standard confocal laser scanning and CCD techniques, and are also involved in the development of new methods with higher resolution. Properties of single molecules can be measured in solution and within cells using classical fluorescence correlation spectroscopy. By adding a scanning feature to the apparatus, we were able to measure intracellular organelle movement at a resolution of about 10 nm. Improvement was also achieved in standard fluorescence microscopy by means of introducing an automated ROI-selection algorithm as well as an in-situ background correction.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. Detlev Schild

Kooperationen | Cooperations

Prof. Hell, Abteilung Nanobiophysik, Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen

Prof. Neher, Abteilung Membranbiophysik, Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen

Prof. Dr. T. Salditt, Institut für Röntgenphysik, Universität Göttingen

Prof. Schmidt, Drittes Physikalisches Institut, Göttingen

Dr. K. H. Frosch, Abteilung Unfallchirurgie, Plastische und Wiederherstellungschirurgie, Bereich Humanmedizin, Göttingen

Dr. Andre Zeug, Center Molecular Physiology of the Brain (CMPB), Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Drittmittelförderung | Funding

DFG, CMPB Projekt 12-B, 20-B, 2001-2006, Fortsetzungsantrag 2006-2011

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Chen TW, Lin BJ, Brunner E, Schild D. (2006) In situ background estimation in quantitative fluorescence imaging. *Biophys J*, 90: 2534-47.

Gennerich A, Schild D. (2006) Finite-particle tracking reveals submicroscopic-size changes of mitochondria during transport in mitral cell dendrites. *Phys Biol*, 16: 45-53.

Gennerich A, Schild D. (2005) Sizing-up finite fluorescent particles with nanometer-scale precision by convolution and correlation image analysis. *Eur Biophys J*, 34: 181-99.

Anhang | Appendix

Medizinische Dissertationen (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Doctorate Theses (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Turner J, Dr. med., Intrazelluläre Chloridionen in der Regulation der sekretorischen Aktivität von melanotropen Zellen der Hypophyse der Maus. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Czesnik D, Dr. med., Elektrophysiologische Neuronencharakterisierung und Untersuchung der noradrenergen Modulation glutamaterger Transmission im Bulbus olfactorius der Larve von *Xenopus laevis*. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Eberius C, Dr. med., Entwicklung eines Systems zur lokalen Photolyse in subzellulären Kompartimenten. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Heermann S, Dr. med., Organisation von Glomeruli im Bulbus olfactorius von *Xenopus laevis*. Dissertation Universität Göttingen 2003.

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

Lin BJ, PhD, Odor modulation of electrical and $[Ca^{2+}]_i$ activities in neurons of the olfactory bulb. Dissertation Universität Göttingen 2006.

Gennerich A, Dr. rer. nat., Fluoreszenzkorrelationsspektroskopie und Rasterkorrelationsmikroskopie molekularer Prozesse in Nervenzellen. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Manzini I, PhD, Diversity of transduction mechanisms in receptor neurons of the main olfactory epithelium in *Xenopus laevis* tadpoles. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Diplom- und Masterarbeiten | Diploma and Master Theses

Chen TW, MSc, In-situ background intensity estimation in quantitative fluorescence imaging. Diplomarbeit Universität Göttingen 2005.

Junek S, MSc, Using Glas fibres for Measuring Fast Dynamics of Fluorescent Dyes. Diplomarbeit Universität Göttingen 2005.

Weigel A, MSc, Resolution in the Apotome and the CLSM: A Comparison. Diplomarbeit Universität Göttingen 2005.

Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen | Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees

Prof. D. Schild

AChems, European Chemoreception Organisation

Biophysical Society

Deutsche Physikalische Gesellschaft

Deutsche Physiologische Gesellschaft

Herausgebortätigkeit | Editorial Work

Prof. Dr. Dr. D. Schild

J Exp Physiology

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2005, „Zelluläre und molekulare Cannabinoid-Wirkungen im olfaktorischen System“ (Czesnik)

Stipendiaten | Scholarship Holders

Tsai-Wen Chen, Lichtenberg, seit 04/2005

Stephan Junek, Lichtenberg, 04-10/2005

Bei-Jung Lin, Lichtenberg, 2004-2005

Arwed Weigel, Lichtenberg, seit 04/2005

Firmenkooperation | Industrial Cooperation

Carl Zeiss, Göttingen

Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte

Specialised Research Equipment

Apotom

Laser scanning microscope

Scanning FCS