

# DFG Forschungszentrum 103

## Exzellenzcluster 171 - Mikroskopie im Nanometerbereich (EXC 171)

### DFG Research Center 103

### Cluster of Excellence - Microscopy at the Nanometer Range (EXC 171)

---

#### Sprecher Spokesperson

Prof. Dr. med. Diethelm W. Richter

Abteilung Neuro- und Sinnesphysiologie

Förderzeitraum Funding Period 11/2006-10/2011

#### Geschäftsstelle Office

Andreas Bock, Abteilung Neuro- und Sinnesphysiologie

Humboldtallee 23, D-37073 Göttingen, Telefon +49-551 / 39-5926, Fax +49-551 / 39-12207

abock2@gwdg.de, www.cmpb.de

---

#### KURZDARSTELLUNG

Das DFG Forschungszentrum Molekularphysiologie des Gehirns hat im Rahmen der bundesweiten Exzellenzinitiative eine Erweiterung durch ein Cluster of Excellence erhalten. Die Mittel wurden im Wesentlichen für die Etablierung neuer unabhängiger Nachwuchsgruppen genutzt. Die Aufgabe der Nachwuchsgruppen ist es, eine Reihe von komplementären und innovativen Mikroskopiemethoden mit Nanometer Auflösung zu entwickeln und in biologischen Präparaten zu erproben. Die Gruppen leisten damit Pionierarbeit in der Entwicklung neuer Technologien, welche die fundamentalen Barrieren bei der Abbildung molekularer Prozesse in den Lebenswissenschaften überwinden sollen. Alle bisher zur Verfügung stehenden Mikroskopie- und Spektroskopietechniken sind in ihrem räumlichen und zeitlichen Auflösungsvermögen inhärent limitiert. Weitere Einschränkungen sind die nötigen Probenvolumina und die unphysiologischen Messbedingungen. Das Ziel der Initiative ist es, bahnbrechende technologische Fortschritte in einer Reihe komplementärer Methoden zu erreichen, um bestehende Limitierungen zu überwinden und die molekulare Maschinerie innerhalb lebender Zellen mit hoher räumlich-zeitlicher Auflösung abbilden zu können. Dabei wird der Schwerpunkt in der Methodenentwicklung liegen.

Die Nachwuchsgruppen sind in die neurowissenschaftlichen und biophysikalischen Forschungsverbände des CMPB eingebettet und haben direkten Zugriff auf die bestehende hochwertige instrumentelle Ausrüstung der entsprechenden Labore. Das CMPB unterstützt die Nachwuchsgruppen auch darin, die neuen technologischen Messmöglichkeiten den biologischen Präparaten und den *in vivo* Messbedingungen anzupassen. Die Kooperation zwischen Physikern und Biologen ist beispielhaft in der neu entwickelten STED-Mikroskopie gelungen. Das Cluster hat die STED Mikroskopie in einer Nachwuchsgruppe etabliert, der es in Kooperation mit

der Arbeitsgruppe von Professor Stefan Hell, Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie Göttingen, gelungen ist, einzelne synaptische Vesikel mit einer Auflösung von 20 nm zu identifizieren und ihre Bewegungen mit einer hohen zeitlichen Auflösung (28 Hz Videofrequenz) zu messen.

Eine weitere Nachwuchsgruppe wurde im Bereich der Atomic Force Microscopy (AFM) etabliert, um die Bewegungen von Motorproteinen an geeigneten *in vitro* Präparaten mit einer Auflösung von 8-10 nm zu verfolgen. Ziel ist, diese Methode hinsichtlich ihrer Effizienz in der Datenaufnahme und -verarbeitung weiterzuentwickeln.

Ein anderes Forschungsfeld des Exzellenzclusters beschäftigt sich mit den neuesten Anwendungsmöglichkeiten des Fluorescence Resonance Energy Transfers (FRET), der bei Molekülabständen von 2-10 nm auftritt. Durch die Entwicklung neuer *in vivo* Proteinfärbemethoden mit synthetischen Farbstoffen können komplexe Sonden entwickelt werden, die nach multimodaler Dekonvolution spezifischer Spektralbereiche selektive Messungen mehrerer molekularer Interaktionsprozesse zulassen. Dadurch werden quantitative Untersuchungen komplexer molekularer Prozesse in lebendigen Zellen möglich.

Durch Zwei-Photonen-Imaging sind die o. g. FRET-basierten Messungen auch in tieferen Schichten des Gehirns möglich. Damit können die molekularen Wechselwirkungsprozesse unter echten *in situ* Bedingungen visualisiert und quantitativ bestimmt werden.

Die Analyse der Struktur von Molekülen ist entscheidend für die molekularen Interaktionen und somit für die Aufrechterhaltung der normalen Zell- und Gehirnfunktionen. Um weiterführende Untersuchungen von molekularen Störungen zu ermöglichen, muss der Einfluss von atomaren Strukturveränderungen auf die Interaktion, den Abbau und den Transport geklärt werden. Die Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spektroskopie ist zur Zeit die Methode der Wahl zur Aufklärung atomarer Molekülstrukturen und damit verbundener Fal-

tungsänderungen der Proteine. Eine neu etablierte Forschergruppe verfolgt die Verbesserung der Sensitivität der Signalgebung.

Schließlich widmet sich das Projekt X-Ray Microscopy der Weiterentwicklung, Anpassung und Anwendung der Röntgenmikroskopie zur hoch aufgelösten Strukturanalyse von Gewebe im unfixierten, wässrigen Zustand. Analysierte Strukturen sind dabei Organelle neuronaler Zellen, insbesondere synaptische Vesikel und Myelin des Zentralen Nervensystems.

## ABSTRACT

The DFG-funded Research Center for Molecular Physiology of the Brain (CMPB) was expanded through a Cluster of Excellence within the scope of the national Initiative of Excellence, a governmental funded program for outstanding scientific facilities. The funds were basically used to establish new independent but still associated young academics research groups.

The task of the junior groups is to develop and exploit several complementary modes of innovative microscopy with nanometer resolution. They pioneer the development of new technology that aims to overcome fundamental limitations for molecular imaging in the life sciences. The junior groups are embedded in the existing neuroscience and biophysics units of the CMPB and can immediately profit from the advanced technical capabilities of the existing groups. Being positioned between technology development and biological and medical applications these groups guarantee for a close connection between technology and applications, and are expected to form the nucleus for long-lasting structures on this important interface.

The CMPB Center was expanded by the research area A1 "Microscopy at the Nanometer Range", which consists of 7 fields:

- ▷ Stimulated emission depletion (STED) microscopy
- ▷ Resolution enhancement by structured illumination
- ▷ Novel probes for studying biochemical signaling
- ▷ Multiphoton-FRET microscopy
- ▷ Dynamic atomic force microscopy
- ▷ Nuclear magnetic resonance spectroscopy
- ▷ X-ray microscopy

## Wissenschaftliches Programm Research Areas

### A2.1 Stimulated Emission Depletion (STED) Microscopy

Dr. Silvio O. Rizzoli, European Neuroscience Institute, STED Microscopy of Synaptic Function

### A2.2 Resolution Enhancement by Structured Illumination

Prof. Dr. Dr. Detlev Schild, Abteilung Neurophysiologie und Zelluläre Biophysik/Neurophysiology and Cellular Biophysics

### A2.3 Novel Probes for Studying Biochemical Signaling

Prof. Dr. Diethelm W. Richter, Abteilung Neuro- und Sinnesphysiologie/Neurophysiology and Sensory Physiology

Prof. Dr. Fred Wouters, Abteilung Neuro- und Sinnesphysiologie/Neurophysiology and Sensory Physiology

Dr. Thomas Jovin, Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Molekularbiologie/Max-Planck-Institute for Biophysical Chemistry, Molecular Biology

### A2.4 Multiphoton-FRET Microscopy

Jun.-Prof. Michael Müller, Abteilung Neuro- und Sinnesphysiologie/Neurophysiology and Sensory Physiology

### A2.5 Dynamic Atomic Force Microscopy

Dr. Iwan A. T. Schaap, III. Physikalisches Institut, Molekulare Biophysik/3rd Institute of Physics, Molecular Biophysics

### A2.6 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy

Dr. Lars T. Kuhn, European Neuroscience Institute, Structural Neurobiology

### A2.7 X-Ray Microscopy

Prof. Tim Salditt, Institut für Röntgenphysik/Institute for X-Ray Physics

## Beteiligte Einrichtungen, Kooperationen

### Participating Institutions, Cooperations

#### Universitätsmedizin Göttingen

Abteilung Neuro- und Sinnesphysiologie

Abteilung Neurophysiologie und Zelluläre Biophysik

Abteilung Neurologie

Abteilung Neurodegeneration und Neurorestaurationsforschung

Forschungsprofessur für experimentelle und klinische Audiologie

#### Fakultät für Physik, Universität Göttingen

III. Physikalisches Institut

Institut für Röntgenphysik

#### Interdisziplinäre Institution

European Neuroscience Institute Göttingen (ENI-G)

#### Max-Planck Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen

Abteilung Molekularbiologie

Abteilung NanoBiophotonik

Abteilung für NMR-basierte Strukturbiologie

Abteilung Membranbiophysik

Abteilung Neurobiologie