

ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von Paola Pedarzani und Martin Stocker, Departments of Physiology and Pharmacology, University College London, Gower Street, London WC1E 6BT, United Kingdom.

BK_{Ca}-Cav channel complexes mediate rapid and localized Ca²⁺-activated K⁺ signaling

Henrike Berkefeld, Claudia A. Sailer, Wolfgang Bildl, Volker Rohde, Jörg-Oliver Thumfart, Silke Eble, Norbert Klugbauer, Ellen Reisinger, Josef Bischofberger, Dominik Oliver, Hans-Günther Knaus, Uwe Schulte und Bernd Fakler

Erschienen in Science 2006 October 27; 314: 615-620

Der Transport von Ionen über die Zellmembran ist für eine Vielzahl fundamentaler physiologischer Prozesse, wie zum Beispiel die Sekretion, die Muskelkontraktion oder die Erregungsleitung, von zentraler Bedeutung. Um diesen Transport zu ermöglichen, sind die Zellen mit spezialisierten Membranproteinen ausgestattet. Diese Membranproteine ermöglichen es den geladenen und damit hydrophilen Ionen, die hydrophobe Membran zu durchqueren. Eine große Gruppe der integralen Membranproteine bilden die Ionenkanäle, die über eine hydrophile Pore verfügen, welche von der äußeren bis zur inneren Zellmembran reicht und somit die Passage durch die Membran ermöglicht. Wenn ein Ionenkanal geöffnet ist, erlaubt er bestimmten Ionen die passive Diffusion durch seine Pore entlang ihres elektrochemischen Gradienten.

Es ist der elektrochemische Gradient, der bewirkt, dass bestimmte Ionen in die Zelle hinein und andere aus der Zelle hinaus diffundieren. Die meisten Ionenkanäle sind nicht immer geöffnet, sondern öffnen und schließen in Abhängigkeit von verschiedensten Faktoren. Ionenkanäle besitzen ferner die Fähigkeit, mit hoher Geschwindigkeit zwischen der leitenden und der nicht leitenden Konformation hin- und herzuschalten. In der leitenden Konformation ist der Kanal offen und die Ionen können passieren, wohingegen der Kanal in der nicht leitenden Konformation geschlossen ist, was eine Permeation der Ionen unterbindet. Die mit der Permeabilität verbundene Selektivität kennzeichnet die Fähigkeit der Kanäle, zwischen verschiedenen Ionen zu unterscheiden. Häufig basiert die Klassifizierung der verschiedenen Ionenkanäle auf deren Selektivität und auf den Faktoren, die zu ihrer Öffnung führen. Im Falle der spannungsabhängigen Ionenkanäle induziert

die Änderung des Membranpotenzials eine Ladungsverschiebung und Umordnung von Dipolmomenten, welche eine Konformationsänderung und so das Öffnen des Kanals bewirkt. Alle spannungsabhängigen Ionenkanäle verfügen über eine Spannungssensor-Domäne, welche mit der Poren-Domäne in Verbindung steht. Zur Familie der spannungsabhängigen Ionenkanäle gehören unter anderem Natrium-, Kalzium- und Kaliumkanäle.

Der kalzium- und spannungsabhängige Kaliumkanal mit seinem charakteristisch großen Leitwert ist in der Literatur bekannt als „BK“. Dieser große Einzelkanalleitwert

im Bereich von 200-300 pS ist 10-50 mal größer als für viele andere Kaliumkanäle und hat zum Akronym „BK“ seinen Beitrag geleistet, denn „B“ steht für „big“. Aufgrund des großen Leitwertes kann das Öffnen von nur wenigen BK-Kanälen, zu einem substantziellen Kaliumausstrom führen. BK-Kanäle sind spannungsabhängige Kanäle, jedoch wird ihre Offenwahrscheinlichkeit zusätzlich durch Kalziumionen (Ca²⁺), welche in der carboxyterminalen Sensor-Domäne von BK binden, reguliert.

Die immunhistochemische Analyse der Verteilung von BK-Kanälen im zentralen Nervensystem der Säuger konstatiert eine Expression in vielen Gehirnarealen. Sowohl in den verschiedenen Neuronen als auch in unterschiedlichen Regionen eines Neurons können die BK-Kanäle unterschiedliche Kinetiken, pharmakologische Eigenschaften sowie Kalzium- und Spannungsabhängigkeiten aufweisen. Obwohl die Forschung der letzten Jahre enorm zu einem besseren Verständnis der Funktion der BK-Kanäle beigetragen hat, stehen wir doch erst am Anfang der Entschlüsselung der molekularen Grundlagen, welche maßgeblich für die Diversität der BK-Kanäle im zentralen Nervensystem verantwortlich sind. Der BK-Kanal ist ein heteromeres Protein aus α - und β -Untereinheiten, wobei nur ein Gen für diese α -Untereinheiten codiert. Die hohe Diversität der α -Untereinheiten entsteht aufgrund extensiven alternativen Spleißens. Die vier identifizierten β -Untereinheiten der BK-Kanäle sind das Produkt verschiedener

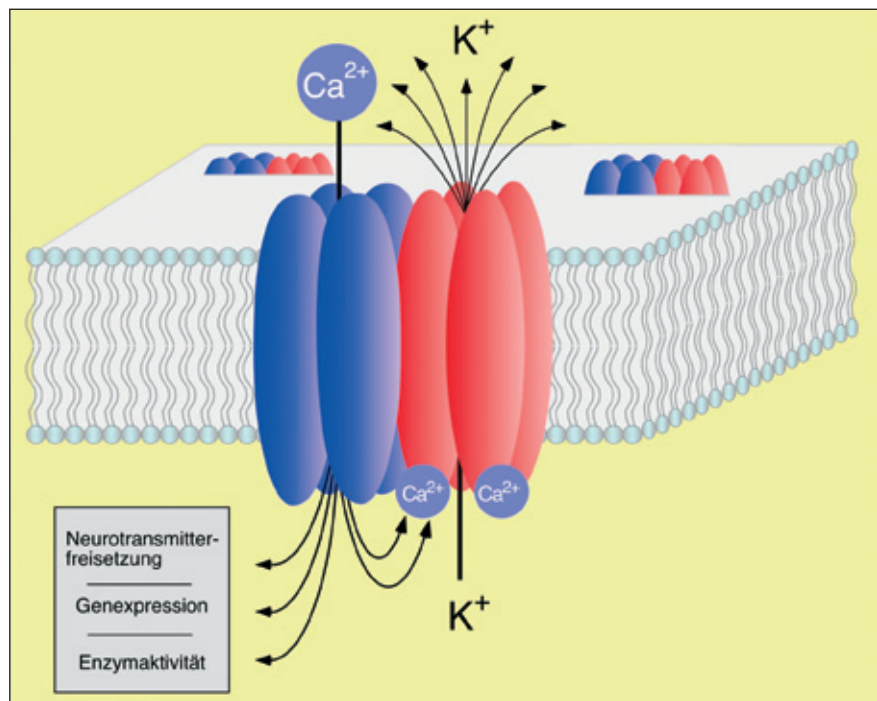


Abb.: Schematische Darstellung der BK-Cav-Komplexe



ELSEVIER
SPEKTRUM
AKADEMISCHER
VERLAG

Hochwertige Fachlexika

▶▶ Sparen Sie jetzt bis zu 80% ◀◀



Biologie

Psychologie

Naturwissenschaftler

Bestellen können Sie

- ▶ telefonisch: (070 71) 93 53 14
- ▶ per Fax: (062 21) 912 63 38
- ▶ per mail: bestellung@elsevier.de

Bei Online-Bestellungen: bis 31.12.06 keine Versandkosten innerhalb Deutschlands!

www.elsevier.de

Lexikon der Psychologie

- ▶ Sechs Bände auf einer CD-ROM zum Sonderpreis

Früher € 720,-
jetzt € 99,- !!



2002, CD ROM; Früher € 720,-,
jetzt € (D) 99,- / € (A) 102,50 /
sFr 147,-; ISBN 3-8274-0466-5

Führende Vertreter der Psychologie dokumentieren in 20.000 Stichwörtern, illustriert durch rund 500 Abbildungen und Tabellen die Wissenschaft vom menschlichen Erleben und Verhalten. Hinzu kommen 130 Essays renommierter Autoren, 500 Biographien und etwa 1.000 diagnostische Testverfahren. Ein differenziertes Verweissystem vernetzt die Einzelstichworte mit den Übersichtsbeiträgen und verdeutlicht so die Gesamtzusammenhänge.

Lexikon der bedeutenden Naturwissenschaftler

- ▶ Das *Who is Who* des Fortschritts



Früher € 387,-
jetzt € 99,- !!

Das *Lexikon der bedeutenden Naturwissenschaftler* porträtiert in drei Bänden mit je 500 Seiten Leben und Werk von über 1500 bedeutenden Mathematikern, Naturwissenschaftlern und Technikern, die in der Weltgeschichte der Naturwissenschaft deutliche Spuren hinterlassen haben. Ihr Spektrum erstreckt sich von den antiken Denkern über die Naturphilosophen des Mittelalters und der arabisch-islamischen Welt bis zu den Begründern und Klassikern der modernen Naturwissenschaft und zu herausragenden Vertretern von Mathematik, Physik, Chemie, Biologie, Geowissenschaften, forschender Medizin und Technik aus der jüngeren und jüngsten Vergangenheit.

Gesamtausgabe Buch (3 Bände):

2004, 1.500 S., 1200 s/w Abb., geb.
Früher € 387,-, jetzt € (D) 99,- / € (A) 101,80 / sFr 152,-; ISBN 3-8274-1874-6

Gesamtausgabe CD-ROM:

Früher € 387,-, jetzt € (D) 99,- / € (A) 102,50 /
sFr 147,-; ISBN 3-8274-0404-5

Gesamtausgabe Buch + CD-ROM:

Früher € 580,50, jetzt € (D) 149,- / € (A) 153,20 / sFr 229,-; ISBN 3-8274-1884-5

„Dieses Lexikon ist nicht eine Sammlung von alphabetisch abgehefteten Biographien, sondern, wie Lichtenbergs *Sudelbücher*, Einladung zu absichtlosem Schweifern, spontanem Sprung und genießendem Verweilen.“

BIOSpektrum

Lexikon der Biologie

- ▶ Das weltweit größte Biologie-Lexikon Jetzt als preisgünstige Studienausgabe!!

Früher € 2.235,-
jetzt € 399,- !!



Gesamtausgabe Buch:

Früher € 2.235,-, jetzt € (D) 399,- /
€ (A) 410,20 / sFr 611,-
ISBN 3-8274-1736-8

Gesamtausgabe CD-ROM:

Früher € 2.235,-, jetzt € (D) 399,- /
€ (A) 412,80 / sFr 593,-
ISBN 3-8274-1737-6

Gesamtausgabe Buch + CD-ROM:

Früher € 3.352,50, jetzt € (D) 599,- /
€ (A) 615,80 / sFr 918,-
ISBN 3-8274-1738-4

Erscheint im Okt. 2006

Mit 14 Bänden ist das *Lexikon der Biologie* das weltweit größte alphabetische Nachschlagewerk zur Biologie. In ca. 75.000 Artikeln bietet es eine umfassende Orientierung und präzise Informationen zu allen Teildisziplinen der Biowissenschaften. Über 50 enzyklopädische Artikel zu speziell ausgewählten, aktuellen Themen der Biologie, über 400 großenteils mehrfarbige Bildtafeln und ca. 100 Großtabellen unterstreichen die Qualität des Lexikons als ebenso inhaltlich anspruchsvolles wie visuell ansprechendes Nachschlagewerk. **Mit der kartonierten Studienausgabe sparen Sie € 1.836,- im Vergleich zur (gebundenen) Originalausgabe!!**

- 14 Alphabetbände, ca. 480 Seiten pro Band, kartoniert, im Schuber
- verfasst von über 220 namhaften Autoren
- ca. 75.000 Artikel und über 400.000 Verweise
- 1.000 biographische Artikel über bedeutende Forscher
- über 50 vertiefende enzyklopädische Artikel zu aktuellen Themen u. v. m.
- Abbildung zeigt gebundene Originalausgabe



„Das *Lexikon der Biologie* wird seinen von Redaktion, Fachberatern und Autoren hochgesteckten Zielen 100%ig gerecht! Gratulation!“

Robert Huber

Prof. Dr. Robert Huber
Nobelpreisträger für Chemie

Wissen was dahinter steckt. Elsevier.

Unauthenticated
Download Date | 10/18/19 1:42 AM
Sämtliche Preise verstehen sich zzgl. Versandkosten (Im Inland: € 3,50 pro Lieferung) – Preise unter Vorbehalt

Gene. Jeder dieser β -Untereinheiten moduliert den BK-Kanal auf eine bestimmte Art und Weise, zusätzlich zu der ohnehin komplexen Regulation durch Spannung und Ca^{2+} . Die Anzahl der möglichen BK-Kanäle ist eindrucksvoll, da der BK-Kanal, der aus bis zu vier verschiedenen α -Untereinheiten aufgebaut ist, mit bis zu vier β -Untereinheiten (die genaue Zahl ist noch nicht bekannt) einen funktionellen Kanal bilden kann.

Eine weitere bemerkenswerte Eigenschaft des BK-Kanals ist dessen Modulation durch unterschiedliche Kinasen und Phosphatasen. Frühe Experimente an nativen BK-Kanälen, die in künstlichen Lipiddoppelschichten rekonstituiert wurden, deuteten darauf hin, dass sowohl Kinasen als auch Phosphatasen direkt mit dem Kanal verbunden sind und einen regulatorischen Komplex bilden. Nach der Klonierung der BK- α -Untereinheit konnte gezeigt werden, dass diese sowohl die Tyrosinkinase (Src) als auch die katalytische Untereinheit der Proteinkinase A bindet und dass beide den Kanal über Phosphorylierung modulieren. Des Weiteren ist das Spleißen der BK-Kanal α -Untereinheiten durch Phosphorylierung reguliert und die Selektion bestimmter Exone determiniert die Wahrscheinlichkeit, mit der die resultierenden BK-Kanaluntereinheiten phosphoryliert und damit moduliert werden. Diese Beispiele zeigen deutlich das enorme Potenzial für eine ausgefeilte Modulation des BK-Kanals.

Was aber ist die physiologische Rolle dieser Signalkomplexe mit dem BK-Kanal im Zentrum? Die BK-Knockout-Maus, welche die funktionelle Expression der BK- α -Untereinheit unterbindet, ist gekennzeichnet durch eine Kleinhirnataxie sowie progressiven Hörverlust. Die BK- $\beta 1$ -Knockout-Maus, welche die funktionelle Expression der BK- $\beta 1$ -Untereinheit unterbindet, zeigt einen konstant erhöhten arteriellen Blutdruck und ein vergrößertes Herz, was auch häufig bei Menschen mit Bluthochdruck beobachtet wird. Die genetische Eliminierung der vorwiegend im Gehirn exprimierten $\beta 4$ -Untereinheit (BK- $\beta 4$ -Knockout-Maus) führt zu einer erhöhten Feuerrate neuronaler Aktionspotenziale sowie einer Temporallappen-Epilepsie, was darauf hindeutet, dass die BK-Kanäle, welche die $\beta 4$ -Untereinheit enthalten, die neuronale Erregbarkeit regulieren.

In Neuronen sind die BK-Kanäle unter anderem für zwei wichtige Funktionen verantwortlich. Im Soma tragen sie zur Repolarisation des Aktionspotenzials bei und generieren das schnelle hyperpolarisierende Nachpotenzial (fAHP), wodurch sie sowohl die Frequenz einzelner Aktionspotenziale als auch die Frequenz von Aktionspotenzialsalven bestimmen. In präsynaptischen Nervendi-



Henrike Berkefeld

gungen regulieren sie die Dauer des Aktionspotenzials, begrenzen somit die Menge von einfließendem Ca^{2+} und modulieren somit die Menge von freigesetztem Neurotransmitter. Kalziumionen sind ein vielfältiger intrazellulärer Botenstoff mit der Fähigkeit, neuronale Aktivität in verschiedene zellbiologische Funktionen zu übersetzen (z. B. Neurotransmitterfreisetzung, Transkription, Induktion des neuronalen Zelltods, siehe Abbildung). Die Regulation der Aktionspotenzialdauer macht die BK-Kanäle zu essenziellen Kontrolleuren des Kalziumioneneinstroms, welches hauptsächlich während der Repolarisationsphase des Aktionspotenzials in die Zelle gelangt. Die BK-Kanäle haben damit eine wichtige Schutzfunktion für Neuronen, indem sie eine übermäßige Akkumulation von Ca^{2+} während repetitiver neuronaler Aktivität verhindern. Die Modulation der Aktivität der BK-Kanäle sowohl durch Spannung als auch durch einströmende Kalziumionen macht sie zu idealen negativen Rückkopplungsregulatoren eben dieses Kalziumeinstroms. Um eine aktive Rolle bei der Repolarisation des Aktionspotenzials und damit bei der Regulation des Kalziumioneneinstroms zu spielen, ist es notwendig, dass BK-Kanäle schnell öffnen. Da die BK-Kanäle eine relativ geringe Sensitivität gegenüber Kalziumionen zeigen, muss eine recht hohe Ca^{2+} -Konzentration auf der zytoplasmatischen Seite des Kanals erreicht werden, um diese schnelle Öffnung zu gewährleisten. In Neuronen, wie auch in einigen anderen Zellen, sind hohe Konzentrationen von Ca^{2+} sowohl zeitlich und räumlich auf so genannte „ Ca^{2+} -signaling domains“ begrenzt, in deren Zentrum sich ein spannungsabhängiger Kalziumkanal befindet. Die schnelle Aktivierung von BK-Kanälen kann gewährleistet werden, wenn BK-Kanäle und Kalziumkanäle extrem nahe beieinander angeordnet sind, wie dies für verschiedene Neuronen von Invertebraten, der

neuromuskulären Endplatte des Frosches, den Haarzellen der Ohrschnecke und der Präsynapse des Ziliarganglion im Hühnchen gezeigt wurde. Neueste elektrophysiologische Messungen legen auch eine enge Assoziation von BK- und Kalziumkanälen in kortikalen und hippocampalen Neuronen nahe. Was ist die molekulare Grundlage für diese funktionelle (und unter Umständen sogar direkte) Kopplung zwischen den BK- und Kalziumkanälen in neuronalen Somata und Präsynapsen?

Die elegante Studie von Bernd Fakler und Kollegen an der Universität Freiburg hat sich dieser fundamentalen Frage mit innovativen und topaktuellen biochemischen Techniken der Proteomforschung in Kombination mit elektrophysiologischen Methoden angenommen. Gemeinsam mit der Arbeitsgruppe von Hans-Günther Knaus, bekannt für seine Pionierarbeit zur biochemischen Aufreinigung der BK- α - und β -Untereinheit an der Universität Innsbruck, haben Bernd Fakler und seine Gruppe BK-Kanalkomplexe aus Plasmamembranfraktionen des Rattenhirns mittels spezifischer Antikörper aufgereinigt. Die nachfolgende massenspektroskopische Analyse zeigte eine enorme Bandbreite von im Gehirn vorhandenen BK-Kanalkomplexen. Neben der BK- α -Untereinheit, fanden die Forscher zwei BK- β -Untereinheiten (BK- $\beta 2$ und BK- $\beta 4$) sowie mehrere spannungsabhängige Kalziumkanal α - und β -Untereinheiten. Die mit dem BK-Kanal assoziierten Kalziumkanaluntereinheiten kodieren für die porenbildenden α -Untereinheiten des L- (Cav1.2), P/Q- (Cav2.1) und N-typ (Cav2.2) Kalziumkanals sowie der Cav $\beta 1b$ -, Cav $\beta 2$ - und Cav $\beta 3$ -Untereinheiten. Im Gegensatz hierzu konnten die α -Untereinheiten des R-typ (Cav2.3) Kalziumkanals sowie die Cav $\beta 4$ -Untereinheit nicht in Assoziation mit den BK-Kanalkomplexen isoliert werden, was auf die Spezifität der gefundenen Assoziationen hinweist. In einer beeindruckenden Serie von Experimenten unter Einsatz heterologer Expressionssysteme, welche die Rekonstitution subtyp-spezifischer Interaktionen zwischen dem BK-Kanal und den verschiedenen Kalziumkanaluntereinheiten erlauben, demonstrierten die Autoren, dass die funktionelle Kopplung zwischen den beiden Kanaltypen schon bei einem Membranpotenzial von 0 mV zu einer sehr schnellen Aktivierung der BK-Kanäle führt. Die deutliche und schnelle Aktivierung der BK-Kanäle bei diesem Membranpotenzial weist darauf hin, dass Kalziumkanäle des L-, P/Q- und N-Typs genug Kalziumionen in die Zelle lassen, so dass eine Ca^{2+} -Konzentration $\geq 10 \mu\text{M}$ am Kalziumsensor des BK-Kanals vorliegt. Die enge funktionelle Kopplung zwischen BK- und Kalziumkanälen konnte mittels BAPTA, einem „schnellen“ Kalziumpuffer,



jedoch nicht mit EGTA, einem „langsamen“ Kalziumpuffer, spezifisch unterbunden werden, wobei sich „schnell“ und „langsam“ auf die Kinetik, mit der die beiden Puffer Kalziumionen binden, beziehen. Die Messungen in Gegenwart dieser Kalziumpuffer erlauben eine Bestimmung des Abstandes von 10-15 nm zwischen den BK- und Kalziumkanälen innerhalb der „Ca²⁺-Nanodomäne“ in der Nähe der Plasmamembran. Die Nanodomäne ist ein dynamisches Konzept. Sie entsteht in Gegenwart mobiler Kalziumpuffer, sobald Kalziumionen nach der Öffnung eines L-, P/Q- oder N-typ Ca²⁺- Kanals in die Zelle diffundieren und dort einen Raum einnehmen, der an seinen Flanken steile Ca²⁺-Konzentrationsgradienten aufweist. Die Öffnung des R-Typ-Kalziumkanals resultierte nicht in einer schnellen Aktivierung des koexprimierten BK-Kanals, und die funktionelle Kopplung konnte mit dem „langsamen“ Kalziumpuffer EGTA unterdrückt werden. Zu guter Letzt lieferten die Autoren durch elektrophysiologische Messungen an chromaffinen Zellen noch den experimentellen Nachweis, dass diese enge funktionelle Assoziation auch im physiologischen Kontext vorliegt.

Dieses ausgezeichnete Manuskript schlägt einen molekularen Mechanismus vor, welcher erklärt, wie Neuronen die biophysikalischen Eigenschaften von BK-Kanälen ausnutzen,



Bernd Fakler

um die Dauer von Aktionspotenzialen und letztendlich den Kalziumeinfluss unter physiologischen und pathophysiologischen Zuständen zu kontrollieren. Die Ergebnisse des Teams um Bernd Fakler zeigen, dass die porenbildenden α -Untereinheiten der BK- und Kalziumkanäle wichtige Determinanten für deren Assoziation in makromolekularen Komplexen sind, deren funktionellen Eigenschaften mit den Kriterien von Ca²⁺-Nanodomänen übereinstimmen, einem Abstand von etwa 10 nm zwischen den Kanälen. Auf der zellulären

Ebene erklärt die Bildung des Kalzium-BK-Kanalkomplexes wie Neurone die selektive, kurze, schnelle und verlässliche Aktivierung von BK-Kanälen während des Aktionspotenzials gewährleisten. Dies ist ein schönes Beispiel eines molekularen Mechanismus, dem ein fundamentales Phänomen zugrunde liegt - die Choreographie von Ionenkanälen, welche elektrochemische Nachrichten, die Währung schneller neuronaler Signale, formt und bestimmt.

Kurzbiographien

Henrike Berkefeld: 1995-2000 Studium der Biologie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen, University of Sussex, Brighton, und der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. 2001 Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe von Prof. Ad Aertsen im biologischen Institut der Universität Freiburg über thalamocorticale Interaktion. 2002-2006 Doktorarbeit bei Prof. Bernd Fakler im physiologischen Institut der Universität Freiburg; Promotion über die funktionelle Interaktion zwischen Kalziumkanälen und Kalzium-aktivierten Kaliumkanälen.

Bernd Fakler: 1985-1992 Studium der Medizin und Physik an der Albert-Einstein-Universität Ulm, Promotion über das Schaltverhalten spannungsgesteuerter Natriumkanäle, Promotionspreis der Universität Ulm. 1993-1998 Postdoktorand an der HNO-Klinik sowie am Physiologischen Institut der Eberhard-Karls-Universität Tübingen bei J. Peter Ruppersberg; dort Arbeiten zum molekularen Mechanismus des aktiven Verstärkers im Innenohr sowie zu Struktur und Funktion einwärtsgerichteter Kaliumkanäle. 1998 Sabbatical am Vollum Institute for Advanced Biomedical Research in Portland, Oregon, USA; Arbeiten an der funktionellen und strukturellen Charakterisierung Kalzium-aktivierter Kaliumkanäle vom SK-Typ zusammen mit J.P. Adelman. 1999 Leiter einer Arbeitsgruppe am Interdisciplinary Center of Clinical Research in Tübingen. Seit 2001 Direktor am Physiologischen Institut der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg und seit 2007 Sprecher des SFB 746 ‚Functional specificity by coupling and modification of proteins‘. Der Arbeitsschwerpunkt der Abteilung liegt in der Aufklärung von Multiproteinsignaldomänen in der Zellmembran von Neuronen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Bernd Fakler
 Institut für Physiologie
 Hermann-Herder-Str. 7, 79104 Freiburg
 Tel./Fax: + 49 (0) 761 203 5175 / 5191
 bernd.fakler@physiologie.uni-freiburg.de

STELLENMARKT

In der Abteilung Experimentelle Therapie der Friedrich-Alexander-Universität Nürnberg-Erlangen ist zum nächstmöglichen Zeitpunkt eine

Doktorandenstelle (Entgeltgruppe (EGr. 13.) 50%)

befristet für drei Jahre zu besetzen.

Die Arbeit wird sich im Rahmen eines drittmittelfinanzierten EU-Projekts „Ratstream“ mit der Erforschung von neurodegenerativen Erkrankungen Morbus Huntington, Morbus Parkinson und spinal-cerebellare Ataxie 17 (SCA17) in transgenen Rattenmodellen (siehe auch Stephan von Hörsten et al., 2003. Transgenic rat model of Huntington's disease. Human Molecular Genetics, 12 (6): 617-624) befassen.

Grundlegende Aufgabenbereiche umfassen die Phänotypisierung von transgenen Ratten durch automatisierte Verhaltensexperimenten (Studien zum Nahrungsverhalten, Bewegungsaktivität, Depressions-/Angstverhalten und Lernen/Gedächtnis). Hinzu kommt die immunhistochemische Identifizierung von krankheitsrelevanten, molekularen Markern und deren Veränderung im zentralen Nervensystem.

Als Einstellungsvoraussetzung ist ein abgeschlossenes Hochschulstudium in den Fachbereichen Biologie, Biochemie oder Ernährungswissenschaft obligatorisch.

Falls Sie eine interessante wissenschaftliche Fragestellung im Rahmen einer Doktorarbeit bearbeiten wollen, sich zutrauen mit Tieren zu arbeiten und damit kombiniert, molekularbiologische Techniken vertiefen wollen, freuen wir uns auf Ihre aussagekräftige Bewerbungsunterlagen mit Angabe zur Verfügbarkeit an:

Prof. Dr. Stephan von Hoersten/Thomas Appl • Experimentelle Therapie • Franz-Penzholdt-Zentrum • Palmsanlage 5 • 91054 Erlangen • Kontakt: thomas.appl@ze.uni-erlangen.de