

Forschungsbericht 2008

Institut für Experimentelle Innere Medizin



Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Medizinische Fakultät

Institut für Experimentelle Innere Medizin

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 13227, Fax +49 (0)391 67 13312
Naumann@med.ovgu.de

1. Leitung

Prof. Dr. rer. nat. habil. Michael Naumann (Institutsdirektor)

2. Hochschullehrer

Prof. Dr. rer. nat. habil. Michael Naumann

3. Forschungsprofil

- Mechanismen in der Entzündung, Regeneration und Neoplasie
- Differenzierung und Wnt-Signaltransduktion
- Calcium-abhängige Aktivierung von NF- κ B
- Kontrolle des NF- κ B Systems durch das COP9 Signalosom
- Räumliche und zeitliche Kontrolle des NF- κ B Systems
- NF- κ B Regulation in der Helicobacter pylori Infektion
- Mathematische Modellierung von Signalprozessen

4. Forschungsprojekte

Projektleiter: PD Dr. Thilo Kähne
Projektbearbeiter: Thilo Kähne, Michael Naumann
Förderer: DFG; 01.01.2008 - 31.12.2011

Proteomanalytik und Massenspektrometrie

Das Projekt Z1 stellt die biochemische Expertise sowie eine Reihe spezialisierter Technologien zur Aufklärung gedächtnisrelevanter zellbiologischer Prozesse zur Verfügung und versteht sich dadurch als ein zentraler und integrierender Partner innerhalb des SFBs. Während der ersten Förderperiode konzentrieren sich die geplanten Tätigkeiten auf zwei Schwerpunkte. Unter Nutzung eines etablierten Tiermodells (im folgenden als Integratives Paradigma bezeichnet) wird eine qualitative und quantitative Expressionsanalyse zur molekularen Differenzierung appetitiver und aversiver Lernprozesse vorgenommen. Hier wird sowohl der zeitliche Verlauf der Proteinexpression, als auch die Hirnareal-spezifische, zelluläre und subzelluläre Lokalisation von differenziell exprimierten Proteinen verfolgt. Proteine, die bei Prozessen der Gedächtnisbildung und -konsolidierung eine Expressionsänderung erfahren, sollen bezüglich möglicher posttranslationaler Modifikationen und ihrer Interaktionspartner charakterisiert werden. ...

[mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. Michael Naumann
Förderer: Bund; 01.01.2007 - 31.12.2009

Dynamics of Helicobacter pylori-induced responses in epithelial cells

Qualitative and structural network analysis as well as a quantitative modeling and systems-theoretical analysis are of importance for the understanding of the immense complexity of biological processes, e.g. the signaling in epithelial cells which become infected by human pathogenic microorganisms. To initiate new perspectives in the field of biomedical applications we intend to analyse in H. pylori-infected epithelial cells the processes of dedifferentiation (e.g. motogenic response). H. pylori induces chronic inflammatory diseases which could finally lead to the development of gastric neoplasia and cancer. Thus, the investigation of the disease-associated processes should allow the identification of key-molecules by in silico prediction. The defined and experimentally confirmed target molecules should allow the option to develop therapeutic intervention strategies.

Projektleiter: Prof. Dr. Michael Naumann

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.07.2008 - 31.12.2009

Funktionelle Analyse signalübertragender Proteinkomplexe

Lipid-rafts sind in der Plasmamembran eukaryotischer Zellen situiert und weisen eine spezielle Phospholipid/Cholesterol-Komposition auf. Diese membranösen Mikrodomänen stellen eine molekulare Plattform für die Initiation von Aktivierungs- und Differenzierungsprozessen in Zellen dar. In den Lipid-rafts werden wichtige signalübertragende Proteine rekrutiert, hierzu gehören z.B. Rezeptoren mit intrinsischer Tyrosinkinaseaktivität, Tyrosinkinasen, G-Protein gekoppelte Rezeptoren sowie heterotrimere G-Proteine und integrale Membranproteine.

Projektleiter: Prof. Dr. Michael Naumann

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.07.2005 - 30.06.2008

Funktionelle Analyse signalübertragender Proteinkomplexe in Lipid-raft-Strukturen Helicobacter-pylori-infizierter Epithelzellen

Lipid-rafts sind in der Plasmamembran eukaryotischer Zellen situiert und weisen eine spezielle Lipid/Cholesterol-Komposition auf. Innerhalb der Lipid-rafts sind wichtige signalübertragende Proteine lokalisiert, hierzu gehören z.B. Rezeptoren mit intrinsischer Tyrosinkinaseaktivität, nicht Membran-assoziierte Tyrosinkinasen, G-Protein gekoppelte Rezeptoren sowie heterotrimere G-Proteine und integrale Membranproteine. Des Weiteren sind in der Infektion von Epithelzellen mit humanpathogenen Keimen, wie z.B. Helicobacter pylori, der das Magenepithel kolonisiert und in Patienten chronische Entzündungen sowie Neoplasien verursacht, Lipid-rafts an der Aktivierung von Signalprozessen beteiligt.

Projektleiter: Prof. Dr. Michael Naumann

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.01.2007 - 31.12.2011

Modellierung der NF- κ B Signaltransduktion

Mittels mathematischer Modellierung soll eine Netzwerkanalyse zur Regulation des Transkriptionsfaktors NF- κ B durchgeführt werden. Innerhalb des Projekts soll auf der Basis experimenteller Daten in enger Kooperation zwischen den Arbeitsgruppen systematisch ein mathematisches Modell entwickelt werden. Das Signalnetzwerk soll in Teilmodelle (Module) zerlegt werden, um diese dann einzeln zu analysieren und wieder zu einem Gesamtmodell zusammenzuführen. Zu untersuchen ist dann die Dynamik der Aktivitäten und Interaktionen von Biomolekülen sowie der Einfluss von Rückkopplungen innerhalb der Signalkaskaden. Besonderes Interesse soll dem Vergleich der NF- κ B Regulation innerhalb von unterschiedlichen Rezeptor-Systemen zukommen.

Projektleiter: Prof. Dr. Michael Naumann

Projektbearbeiter: Prof. Dr. Michael Naumann

Förderer: DFG; 01.10.2005 - 31.03.2010

Modulation des Wnt-Signalweges und Bedeutung für die Invasion von Epithelzellen

Chronische Entzündungsprozesse im Magen sind häufig mit Infektionen des humanpathogenen Keims Helicobacter pylori assoziiert und können zu gastralen Metaplasien und zur Entstehung von Magenkarzinomen führen. H. pylori bewirkt schnelle Veränderungen der Zell-Zell-Adhäsion und Motilität von Magenepithelzellen, die möglicherweise an der Entstehung von Magenkarzinomen beteiligt sind. Darüber hinaus ist häufig die Tumorentstehung durch eine Deregulation des Wnt-Signalweges gekennzeichnet. Mitglieder der hoch konservierten Familie von Wnt-Proteinen

bewirken die Aktivierung von TCF/LEF-1 Transkriptionsfaktoren und regulieren somit Zell-Zell-Interaktionen, insbesondere während der Entwicklung und Differenzierung. Die Überexpression von Mitgliedern der Wnt-Familie bzw. deren Rezeptoren, den frizzled-Proteinen, führt zur morphologischen Transformation von Epithelzellen, bis hin zur Entstehung des invasiven Magenkarzinoms. ... [mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. Michael Naumann

Förderer: DFG; 01.10.2008 - 30.09.2011

Nedd8/COP9 signalosome-dependent control of I κ Bs and RelA

Der COP9 Signalosom (CSN) Multiprotein-Komplex reguliert die Assemblierung und Aktivität von Cullin-RING Ubiquitin Ligasen (CRLs). Neben der Deneddylase-Aktivität weist das CSN Deubiquitylase- und Kinase-Aktivitäten gegenüber Zielmolekülen, wie z.B. dem NF- κ B Inhibitor I κ Ba auf. Ziel des Forschungsprojektes sind neue Erkenntnisse über Mechanismen und regulatorische Funktionen der Nedd8/CSN-abhängigen Kontrolle von I κ Bs und RelA. Schwerpunktmäßig sollen die Funktionen unterschiedlicher UbF-Mitglieder (Nedd8, Ubiquitin, Sumo) und deren Bedeutung für die Regulation von NF- κ B charakterisiert werden.

Projektleiter: Prof. Dr. Michael Naumann

Förderer: DFG; 01.01.2007 - 31.12.2009

Regulation der I κ B/NF- κ B Signaltransduktion in der H. pylori-induzierten angeborenen Immunantwort

Der ubiquitäre Transkriptionsfaktor NF- κ B ist ganz maßgeblich an der Induktion der angeborenen Immunantwort beteiligt. Kontrolliert wird die Aktivität des heterodimeren Transkriptionsfaktors durch inhibitorische I κ B-Moleküle sowie durch I κ B-Kinasen (IKK α , β , γ). Grundlegende Details zur Regulation des I κ B/NF- κ B Systems durch upstream-Signalkomponenten sowie durch posttranslationale Mechanismen im Verlauf der H. pylori Infektion sind noch wenig verstanden.

Projektleiter: Prof. Dr. Michael Naumann

Förderer: DFG; 01.10.2005 - 31.03.2010

Regulation of the lipid-raft localised signal transduction in Helicobacter pylori infection

Eukaryotische Zellen weisen eine spezielle Phospholipid/Cholesterol-Komposition in der Plasmamembran auf, die Lipid-rafts bezeichnet wird. In den Lipid-rafts werden wichtige Signalprozesse der Zelle gesteuert. Des weiteren sind in der Infektion von Epithelzellen mit dem humanpathogenen Mikroorganismus Helicobacter pylori, der das Magenepithel kolonisiert und in Patienten chronische Entzündungen sowie Neoplasien verursacht, Lipid-rafts an der Aktivierung von Signalprozessen beteiligt. Unterschiedliche signalübertragende Proteine werden in die Lipid-rafts rekrutiert wie z.B. Tyrosinkinase Rezeptoren, G-Protein gekoppelte Rezeptoren sowie heterotrimeren G-Proteine.

Projektleiter: Prof. Dr. Michael Naumann

Projektbearbeiter: Prof. Dr. Michael Naumann

Förderer: EU; 01.04.2007 - 31.03.2011

Stimulus-dependent molecular processes in cells

The main scientific objective in this program is the studying of cell behaviour and cell properties by applying microsystems technology. This is done by developing novel integrated measurement techniques implemented on-chip. Intercellular communication between surface-attached cells (with control of the cell environment by microfluidic technologies) in microfluidic flow-through systems (cell size, shape, optical properties, dielectric properties and other physical parameters) are part of the study. Applications of this work are found in disease research, cell separation, cell culture control, toxicology.

Projektleiter: Prof. Dr. Michael Naumann

Förderer: DFG; 01.10.2005 - 31.03.2010

Zell-Zell-Kommunikation in Nerven- und Immunsystem: Topologische Organisation von Signalwegen

Intention des Graduiertenkollegs ist es, molekulare Mechanismen der zellulären Kommunikation und Signaltransduktion in Immun- und Nervensystem zu untersuchen und Kollegiaten durch fachübergreifende Ausbildung zur Spitzenforschung auf diesem Gebiet zu qualifizieren. Das Kolleg stützt sich dabei auf das Potential der vor Ort etablierten international sichtbaren Forschungsschwerpunkte Immunologie und Neurowissenschaften. Insgesamt werden 14 Projekte gefördert, die sich mit (1) molekularen Mechanismen der Kommunikation zwischen Zellen des Immunsystems, (2) Immunantwortmechanismen in Epithelzellen, (3) chemischen Synapsen als Schlüsselstrukturen der Kommunikation zwischen Nervenzellen sowie (4) weiteren molekularen Kommunikationsmechanismen zwischen Zellen des Nervensystems befassen.

5. Veröffentlichungen

Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften

Bank, Ute; Bohr, Ulrich R. M. ; Reinhold, Dirk; Lendeckel, Uwe; Ansorge, Siegfried; Malfertheiner, Peter; Täger, Michael

Inflammatory bowel diseases: multiple benefits from therapy with dipeptidyl- and alanyl-aminopeptidase inhibitors
In: *Frontiers in bioscience*. - Tampa, Fla, Bd. 13.2008, 10, S. 3699-3713; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 2,989]

Bernstein, Hans-Gert; Lendeckel, Uwe; Bukowska, Alicja; Ansorge, Siegfried; Ernst, Theresia; Stauch, Renate; Trübner, Kurt; Steiner, Johann; Dobrowolny, Henrik; Bogerts, Bernhard

Regional and cellular distribution patterns of insulin-degrading enzyme in the adult human brain and pituitary
In: *Journal of chemical neuroanatomy*. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 35.2008, 2, S. 216-224; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 2,120]

Bernstein, Hans-Gert; Lendeckel, Uwe; Dobrowolny, Henrik; Stauch, Renate; Steiner, Johann; Grecksch, Gisela; Becker, Axel; Jirikowski, Gustav F. ; Bogerts, Bernhard

Beacon-like/ubiquitin-5-like immunoreactivity is highly expressed in human hypothalamus and increased in haloperidol-treated schizophrenics and a rat model of schizophrenia
In: *Psychoneuroendocrinology*. - Oxford [u.a.]: Elsevier, Bd. 33.2008, 3, S. 340-351; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 4,422]

Bozko, Przemyslaw; Larsen, Annette K. ; Skladanowski, Andrzej

The influence of G2 arrest abrogation on the long-term cytotoxicity of different genotoxic lesions. Letter to the editor
In: *Cell cycle*. - Georgetown, Tex. : Landes Bioscience, Bd. 7.2008, 12, S. 1880-1883; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 3,314]

Bukowska, Alicja; Lendeckel, Uwe; Krohn, Alexander; Keilhoff, Gerburg; Have, Sara ten; Neumann, Klaus Hinrich; Goette, Andreas

Atrial fibrillation down-regulates renal neutral endopeptidase expression and induces profibrotic pathways in the kidney
In: *Europace*. - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 10.2008, 10, S. 1212-1217; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 1,376]

Bukowska, Alicja; Schild, Lorenz; Keilhoff, Gerburg; Hirte, Daniel; Neumann, Manfred; Gardemann, Andreas; Neumann, Klaus Hinrich; Röhl, Friedrich-Wilhelm; Huth, Christof; Goette, Andreas; Lendeckel, Uwe

Mitochondrial dysfunction and redox signaling in atrial tachyarrhythmia
In: *Experimental biology and medicine*. - Maywood, NJ [u.a.]: Society for Experimental Biology and Medicine, Bd. 233.2008, 5, S. 558-574; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 1,979]

Bunik, Victoria; Kähne, Thilo; Degtyarev, Dmitry; Shcherbakova, Tatiana; Reiser, Georg

Novel isoenzyme of 2-oxoglutarate dehydrogenase is identified in brain, but not in heart

In: Federation of European Biochemical Societies: The FEBS journal. - Oxford [u.a.]: Blackwell, Bd. 275.2008, 20, S. 4990-5006; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3,396]

Diessenbacher, Philip; Hupe, Mike; Sprick, Martin R. ; Kerstan, Andreas; Geserick, Peter; Haas, Tobias L. ; Wachter, Tina; Neumann, Manfred; Walczak, Henning; Silke, John; Leverkus, Martin

NF-[kappa]B inhibition reveals differential mechanisms of TNF versus TRAIL-induced apoptosis upstream or at the level of caspase-8 activation independent of cIAP2

In: The journal of investigative dermatology. - New York, NY: Nature Publishing Group, ISSN 0022-202x, Bd. 128.2008, 5, S. 1134-1147; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4,829]

Franke, Raimo; Müller, Melanie; Wundrack, Nicole; Gilles, Ernst-Dieter; Klamt, Steffen; Kähne, Thilo; Naumann, Michael

Host-pathogen systems biology: logical modelling of hepatocyte growth factor and Helicobacter pylori induced c-Met signal transduction

In: BMC systems biology. - London: BioMed Central, Bd. 2.2008, 4, insges. 17 S.; [Abstract unter URL](#)

Goette, Andreas; Bukowska, Alicja; Lendeckel, Uwe; Erxleben, Michaela; Hammwöhner, Matthias; Strugala, Denis; Pfeiffenberger, Jan; Röhl, Friedrich-Wilhelm; Huth, Christof; Ebert, Matthias P. A. ; Klein, Helmut U. ; Röcken, Christoph

Angiotensin II receptor blockade reduces tachycardia-induced atrial adhesion molecule expression

In: Circulation. - Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, Bd. 117.2008, 6, S. 732-742; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 12,755]

Goette, Andreas; D'Alessandro, Alessandra; Bukowska, Alicja; Kropf, Siegfried; Mewis, Christian; Stellbrink, Christoph; Tebbenjohanns, Jürgen; Weiss, Christian; Lendeckel, Uwe

Rationale for and design of the CREATIVE-AF trial - randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of the effect of Irbesartan on oxidative stress and adhesion molecules in patients with persistent atrial fibrillation

In: Clinical drug investigation. - Auckland [u.a.]: ADIS International, Bd. 28.2008, 9, S. 565-572; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 0,602]

Goette, Andreas; Lendeckel, Uwe

Electrophysiological effects of angiotensin II. Part I: signal transduction and basic electrophysiological mechanisms

In: Europace. - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 10.2008, 2, S. 238-241; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 1,376]

Hammwöhner, Matthias; Smid, Jan; Lendeckel, Uwe; Goette, Andreas

New drugs for atrial fibrillation

In: Journal of interventional cardiac electrophysiology. - Dordrecht: Springer, Bd. 23.2008, 1, S. 15-21;

[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 1,246]

Reinhold, Dirk; Bank, Ute; Täger, Michael; Ansorge, Siegfried; Wrenger, Sabine; Thielitz, Anja; Lendeckel, Uwe; Faust, Jürgen; Neubert, Klaus; Brocke, Stefan

DP IV/CD26, APN/CD13 and related enzymes as regulators of T cell immunity: implications for experimental encephalomyelitis and multiple sclerosis

In: Frontiers in bioscience. - Tampa, Fla, Bd. 13.2008, 6, S. 2356-2363; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,989]

Sakowicz-Burkiewicz, Monika; Nishanth, Gopala; Helmuth, Ulrike; Drögemüller, Katrin; Busch, Dirk H. ;

Utermöhlen, Olaf; Naumann, Michael; Deckert, Martina; Schlüter, Dirk

Protein kinase C-[theta] critically regulates the proliferation and survival of pathogen-specific T cells in murine listeriosis

In: The journal of immunology. - Bethesda, Md. : American Assoc. of Immunologists, Bd. 180.2008, 8, S. 5601-5612;

[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 6,068]

Scalera, Fortunato; Martens-Lobenhoffer, Jens; Bukowska, Alicja; Lendeckel, Uwe; Täger, Michael; Bode-Böger, Stefanie M.

Effect of telmisartan on nitric oxide-asymmetrical dimethylarginine system - role of angiotensin II type 1 receptor and peroxisome proliferator activated receptor [gamma] signaling during endothelial aging

In: Hypertension. - Baltimore, Md: Lippincott Williams & Wilkins, ISSN 0194-911x, Bd. 51.2008, 3, S. 696-703;

[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 7,194]

Schild, Lorenz; Dombrowski, Frank; Lendeckel, Uwe; Schulz, Carla; Gardemann, Andreas; Keilhoff, Gerburg

Impairment of endothelial nitric oxide synthase causes abnormal fat and glycogen deposition in liver

In: Biochimica et biophysica acta. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 1782.2008, 3, S. 180-187; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4,041]

Sokolova, Olga; Bozko, Przemyslaw M. ; Naumann, Michael

Helicobacter pylori suppresses glycogen synthase kinase 3[beta] to promote [beta]-catenin activity

In: The journal of biological chemistry. - Bethesda, Md. : ASBMB, Bd. 283.2008, 43, S. 29367-29374; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 5,581]

Xia, Guoqing; Schneider-Stock, Regine; Diestel, Antje; Habold, Caroline; Krüger, Sabine; Roessner, Albert; Naumann, Michael; Lendeckel, Uwe

Helicobacter pylori regulates p21WAF1 by histone H4 acetylation

In: Biochemical and biophysical research communications. - San Diego, Calif. : Elsevier, ISSN 0006-291x, Bd. 369.2008, 2, S. 526-531; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,749]

Originalartikel in begutachteten zeitschriftenartigen Reihen

Jacobs, Thomas; Bolaeva, Kermen; Kähne, Thilo; Naumann, Michael; Hauptmann, Peter

Online adhesion analysis of hepatocyte growth factor stimulated cells with resonant biosensor

In: Eurosensors XXII, ISBN 978-3-00-025217-4, S. 1185-1188, 2008

Kongress: Eurosensors; 22 (Dresden): 2008.09.07-10

Jacobs, Thomas; Bolaeva, Kermen; Kähne, Thilo; Naumann, Michael; Hauptmann, Peter

Real-time analysis of hepatocyte growth factor induced cell motility with quartz crystal resonators

In: Conference on Sensors <7, 2008, Lecce>: IEEE sensors 2008, ISBN 978-1-424-42581-5, S. 246-249

Kongress: IEEE Conference on Sensors; 7 (Lecce, Italy): 2008.10.26-29

Jacobs, Thomas; Cama, Gianluca; Hartmann, Matthias; Kähne, Thilo; Hirsch, Sören; Naumann, Michael; Hauptmann, Peter

Disposable micro fluidic biosensor array for parallelized online cell stimulation analysis

In: Eurosensors XXII, ISBN 978-3-00-025217-4, S. 1189-1192, 2008

Kongress: Eurosensors; 22 (Dresden): 2008.09.07-10

Jacobs, Thomas; Cama, Gianluca; Hartmann, Matthias; Kähne, Thilo; Hirsch, Sören; Naumann, Michael; Hauptmann, Peter

Micro fluidic biosensor array for parallelized cell adhesion analysis during pathogenic infection

In: Conference on Sensors <7, 2008, Lecce>: IEEE sensors 2008, ISBN 978-1-424-42581-5, S. 1460-1463

Kongress: IEEE Conference on Sensors; 7 (Lecce, Italy): 2008.10.26-29