

Forschungsbericht 2008

Institut für Biochemie



Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Medizinische Fakultät

Institut für Biochemie

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 15892, Fax +49 (0)391 67 15898
klaus.fischer@med.ovgu.de

1. Leitung

Prof. Dr. rer. nat. Klaus-Dieter Fischer

Ab 01.10.2008 erfolgte die Zusammenlegung der Institute für Biochemie und Medizinische Neurobiologie zum Institut für Biochemie und Zellbiologie (IBZ).

2. Hochschullehrer

Prof. Dr. rer. nat. Klaus-Dieter Fischer

Prof. Dr. rer. nat. Peter Schönfeld

3. Forschungsprofil

- Charakterisierung molekularer Grundlagen der Differenzierung und Aktivierung von Zellen des Immunsystems und deren pathophysiologischen Prozessen
- In vivo und in vitro Untersuchungen zur Migration, Adhäsion und Interaktion von Immunzellen
- Etablierung von Tiermodellen zur Analyse von Rho-GTPasen und ihren Aktivatoren (Rho-GEFs) im Immun- und Nervensystem
- Analyse mitochondrialer Dysfunktionen im Zellstoffwechsel

4. Forschungsprojekte

Projektleiter: Prof. Dr. habil. Klaus-Dieter Fischer

Förderer: DFG; 01.01.2006 - 31.12.2008

Die Rolle von aPIX und bPIX in der Differenzierung und Aktivierung von T- und B-Zellen.

Ziel des Forschungsvorhabens ist es, die molekularen Grundlagen der Signal-Netzwerke zu verstehen, die Entwicklung und Differenzierung lymphoider Zellen kontrollieren. In einem genetischen Ansatz werden wir dazu die biologische Funktion der aPIX- und bPIX-Multidomän-Aktivatoren von Rac und CDC42 untersuchen. Dazu wurden bereits aPIX- und bPIX-defiziente Tiere hergestellt. Da bPIX-defiziente Tiere sehr früh in der Embryonalentwicklung sterben, werden wir (1) die Funktion von aPIX nach konditionaler Inaktivierung des Gens in T- und B-Zellen untersuchen. Durch unsere Vorarbeiten wissen wir, dass _PIX die Differenzierung naiver CD4-T-Zellen in Th1-Effektorzellen reguliert und dabei vermutlich für die durch aPIX-vermittelte PAK-Aktivierung wichtig ist. Um den molekularen Mechanismus der Th1-Differenzierung und die Funktion von aPIX zu verstehen, werden wir (2) in vergleichenden Analysen zwischen wildtypischen und aPIX-defizienten Zellen wichtige Signalereignisse der T-Zell-Aktivierung und Differenzierung analysieren. ... [mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. habil. Klaus-Dieter Fischer

Förderer: DFG; 01.01.2005 - 30.08.2008

RGS-RhoGEFs in der Signaltransduktion G12/13-koppelnder Rezeptoren und ihre Rolle bei Entzündung und Erhalt des kardiovaskulären Systems

In einem genetischen Ansatz wollen wir durch die Kombination konventioneller und konditionaler knockout Technology die Rolle von Lsc und LARG in Monozyten/Makrophagen und bei der Entwicklung und Erhalt des embryonalen kardiovaskulären Systems detailliert untersuchen. Das geplante Forschungsvorhabens soll (i) Aufschluss über die funktionelle Bedeutung der RGS-RhoGEF Lsc und LARG in intrazellulären Signalwegen unterhalb G12/13-koppelnder Rezeptoren in Monozyten/ Makrophagen geben, unter Berücksichtigung ihrer möglichen Bedeutung bei der klinischen Manifestation atherosklerotischer Läsionen. Der Schwerpunkt der Untersuchungen wird dabei auf der Funktion von Lysophospholipid-Rezeptoren liegen. Parallel dazu werden wir (ii) die von uns beobachteten Alterationen im kardiovaskulären System LARG-defizienter Embryonen genauer charakterisieren und versuchen, den ursächlichen Zelltyp zu identifizieren (SFB 451 TP A8 Universität Ulm).

Projektleiter: Prof. Dr. Peter Schönfeld

Projektbearbeiter: Prof. Dr. Peter Schönfeld

Kooperationen: Prof. Dr. Lech Wojtczak, Nencki-Institut für Experimentelle Biologie, Warschau, Polen

Förderer: Haushalt; 02.05.2007 - 31.12.2008

Fettsäure-induzierter Oxidativer Stress in Zellen (PC12-Zellen)

Mitochondrien sind ein Hauptort der Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) in Zellen. Unsere bisherige Untersuchungen an isolierten Mitochondrien ergaben, dass unveresterte Fettsäuren (FS) die Bildung von reaktiven ROS sowohl stimulieren als auch verringern können (Biochim. Biophys. Acta 2007, im Druck). Im Unterschied dazu ist weitgehend unbekannt, welchen Einfluß unveresterte FS auf die ROS Bildung intakter Zellen besitzen. Pathologisch-erhöhte Gewebekonzentration unveresterten Fettsäuren sind ein biochemisches Merkmal verschiedener pathologischer Stoffwechselsituationen. Mit Inkubationsexperimenten an isolierten, PC12-Zellen und daraus isolierten Mitochondrien soll die Wirkung langkettiger, gesättigter und polyungesättigter Fettsäuren auf die zelluläre ROS-Bildung quantifiziert werden. ... [mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. Peter Schönfeld

Projektbearbeiter: Prof. Dr. Peter Schönfeld (Magdeburg), Prof. Dr. Lech Wojtczak (Warschau)

Förderer: Haushalt; 01.12.2007 - 31.12.2008

Modulation der zellulären Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies durch Fettsäuren

Reaktive Sauerstoffspezies (Superoxid-Radikal, Wasserstoffperoxid, Hydroxyl-Radikal = ROS) spielen eine wichtige Rolle bei der intrazellulären Signaltransduktion (Botenmoleküle) sowie der unspezifischen Immunabwehr im Säugerorganismus. ROS sind aber auch an der Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen beteiligt. Unter den physiologischen Bedingungen wird die ROS-Bildung durch unveresterte Fettsäuren und ihren Derivaten (besonders Ceramide) stimuliert. Polyungesättigte Fettsäuren (z.B. Arachidonsäure) sind besonders potente Aktivator der zellulären ROS-Bildung. Dabei sind die Mitochondrien und die plasmamembran-ständige NADPH-Oxidasen prominente Quellen der zellulären ROS Produktion. Im Rahmen des Forschungsprojektes wird ein Review zur Modulation der zellulären ROS Produktion durch Fettsäuren erstellt.

Projektleiter: Prof. Dr. Peter Schönfeld

Projektbearbeiter: Prof. Dr. Peter Schönfeld

Kooperationen: Inst. f. Neurobiochemie -Prof. G. Reiser -FME

Förderer: Haushalt; 15.01.2008 - 30.06.2009

Phytansäure-induzierte Bildung von Mutationen in der mitochondrialen DNA.

Bei der Refsum-Erkrankung verhindern peroxisomale Enzymdefekte den Abbau der Phytansäure (Phyt). Phyt ist eine verzweigte, langkettige Fettsäure, die durch bakterielle Aktivitäten in den Mägen von Wiederkäuern aus der Phytol-Seitenkette des Chlorophylls gebildet wird. Phyt wird mit Milch- und Fleischprodukten aufgenommen. Pathologisch-erhöhte Phyt-Konzentration sind die Ursache für die neurodegenerative Refsum-Erkrankung. In früheren Untersuchungen haben wir gezeigt, dass die Mitochondrien ein Hauptwirkungsort der zytotoxischen Phyt-Wirkungen

sind. Durch die inhibitorische Wirkung der Phyt auf die Atmungskettenfunktion kommt es zur erhöhten Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen (ROS). Mit dem Projekt soll untersucht werden, unter welchen Bedingungen pathologisch-erhöhte Phyt-Konzentration Mutationen in der mitochondrialen DNA (mtDNA) verursachen. Eine oxidative Schädigung der mtDNA kann die progressive Ausprägung der Refsum-Erkrankung erklären.

Projektleiter: Prof. Dr. Peter Schönfeld

Projektbearbeiter: Prof. Dr. Peter Schönfeld

Kooperationen: Prof. Dr. Georg Reiser, Institut für Neurobiochemie, FME

Förderer: Haushalt; 01.12.2008 - 31.12.2009

Protektion von Hirnmitochondrien und neuronalen Zellen durch Isochromane

Isochromane besitzen antioxidative Eigenschaften. Mit dem Projekt soll geklärt werden, ob neuronale Zellen und Hirnmitochondrien durch Isochromane gegen oxidativen Stress geschützt werden. Dazu soll einmal mit Hilfe von Sondenmolekülen für reaktive Sauerstoffspezies (ROS) geprüft werden, ob die Freisetzung von ROS durch atemungsketten-gehemmte oder glutathion-verarmte Mitochondrien verringert wird. Andererseits soll geprüft werden, ob die Isochromane intrazelluläre und intramitochondriale ROS-empfindliche Strukturen schützen können.

5. Veröffentlichungen

Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften

Gali-Muhtasib, Hala; Küster, Dörthe; Mawrin, Christian; Bajbouj, Khuloud; Diestel, Antje; Ocker, Matthias; Habold, Caroline; Foltzer-Jourdainne, Charlotte; Schönfeld, Peter; Peters, Brigitte; Diab-Assaf, Mona; Pommrich, Ulf; Itani, Wafica; Lippert, Hans; Roessner, Albert; Schneider-Stock, Regine

Thymoquinone triggers inactivation of the stress response pathway sensor CHEK1 and contributes to apoptosis in colorectal cancer cells

In: Cancer research. - Birmingham, Ala. [u.a.]: AACR, Bd. 68.2008, 14, S. 5609-5618; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 7,672]

Hein, Sabine; Schönfeld, Peter; Kahlert, Stefan; Reiser, Georg

Toxic effects of X-linked adrenoleukodystrophy-associated, very long chain fatty acids on glial cells and neurons from rat hippocampus in culture

In: Human molecular genetics. - Oxford [u.a.]: Oxford Univ. Press, Bd. 17.2008, 12, S. 1750-1761; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 7,806]

Missy, Karine; Hu, Bin; Schilling, Kerstin; Harenberg, Anke; Sakk, Vadim; Kuchenbecker, Kerstin; Kutsche, Kerstin; Fischer, Klaus-Dieter

[alpha]PIX Rho GTPase guanine nucleotide exchange factor regulates lymphocyte functions and antigen receptor signaling

In: Molecular and cellular biology. - Washington, DC: American Society for Microbiology, Bd. 28.2008, 11, S. 3776-3789; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 6,420]

Schönfeld, Peter; Reiser, Georg

Comment concerning the article: "Phytanic acid impairs mitochondrial respiration through protonophoric action" by Komen et al.: Branched chain phytanic acid inhibits the activity of the mitochondrial respiratory chain. Letter

In: Cellular and molecular life sciences. - Basel: Birkhäuser, Bd. 65.2008, 14, S. 2266-2269; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 5,239]

Schönfeld, Peter; Wojtczak, Lech

Fatty acids as modulators of the cellular production of reactive oxygen species

In: Free radical biology & medicine. - San Diego, Calif. : Elsevier, Bd. 45.2008, 3, S. 231-241; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4,813]

Zeh, Michael; Lorenz, Peter; Kreutzmann, Peter; Schönfeld, Peter

Hydroxy-1-aryl-isochromans: protective compounds against lipid peroxidation and cellular nitrosative stress

In: Redox report. - Leeds: Maney, Bd. 13.2008, 1, S. 23-30; [Abstract unter URL](#)

[Imp.fact.: 1,600]