

# 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

- Entzündung und Neoplasie
- Differenzierung und NF- $\kappa$ B
- COP9 Signalosom
- NF- $\kappa$ B und Helicobacter pylori Infektion
- Modellierung von Signalprozessen
- Massenspektrometrie
- Biosensorik

## 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.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Michael Naumann

**Förderer:** Bund; 01.01.2007 - 31.12.2011

**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); 01.01.2007 - 31.12.2011

**Modellierung der NF- $\kappa$ B Signaltransduktion**

Mittels mathematischer Modellierung soll eine Netzwerkanalyse zur Regulation des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ 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- $\kappa$ B Regulation innerhalb von unterschiedlichen Rezeptor-Systemen zukommen.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Michael Naumann

**Projektbearbeiter:** Robert Flassig, Juan G. Diaz Ochoa und andere

**Förderer:** Bund; 01.09.2009 - 31.08.2012

**MODEXA**

In dem interdisziplinären Verbundforschungsprojekt MODEXA sollen modell-gestützte Methoden und Werkzeuge zur optimalen Planung von Experimenten mit dem Ziel der quantitativen Aufklärung der Struktur und Dynamik von Signaltransduktionskaskaden entwickelt werden. Als biomedizinisch relevantes System wird die Signaltransduktion der unter genotoxischer Belastung induzierten NF- $\kappa$ B Regulation in Säugerzellen betrachtet. Es ist beabsichtigt, innovative experimentelle Techniken und neue systemtheoretische Methoden zu entwickeln, um gültige quantitative Modelle zur Beschreibung der NF- $\kappa$ B Signaltransduktion bei genotoxischer Belastung zu generieren. Unter Nutzung standardisierter Schnittstellen soll ein modular strukturiertes Software-Werkzeug, welches mathematische, informations- und anwendungstechnische Aspekte gleichermaßen berücksichtigt, entwickelt und anschließend kommerziell als MODEXA-toolbox vermarktet werden.

---

**Projektleiter:** 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. Gegenstand des Projektes ist die Frage, wie die H. pylori-Infektion den Wnt-Signalweg moduliert und welchen Beitrag dieser Mechanismus für die Invasivität von Magenepithelzellen leistet. Zur Beantwortung der Frage sollen in H. pylori -Infektionsmodellen sequentiell die Komponenten des Wnt-Signalweges untersucht werden. Ein Aspekt ist dabei die Analyse der Wnt-abhängigen Regulation der Expression/Aktivität von Sheddasen, die aufgrund der schnellen Abspaltung von Oberflächenmolekülen prädestiniert sind für die Regulation von Zell-Zell-Kontakt und Invasionsprozessen.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Michael Naumann

**Förderer:** DFG; 01.10.2008 - 30.09.2011

**Nedd8/COP9 Signalosom-abhängige Kontrolle von IκBs und 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-κB Inhibitor IκBa auf. Ziel des Forschungsprojektes sind neue Erkenntnisse über Mechanismen und regulatorische Funktionen der Nedd8/CSN-abhängigen Kontrolle von IκBs und RelA.

Schwerpunktmäßig sollen die Funktionen unterschiedlicher UbF-Mitglieder (Nedd8, Ubiquitin, Sumo) und deren Bedeutung für die Regulation von NF-κB charakterisiert werden.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Michael Naumann

**Förderer:** DFG; 01.01.2007 - 31.12.2010

**Regulation der IκB/NF-κB Signaltransduktion in der H. pylori-induzierten angeborenen Immunantwort**

Der ubiquitäre Transkriptionsfaktor NF-κB ist ganz maßgeblich an der Induktion der angeborenen Immunantwort beteiligt. Kontrolliert wird die Aktivität des heterodimeren Transkriptionsfaktors durch inhibitorische IκB-Moleküle sowie durch IκB-Kinasen (IKKa, b, g). Grundlegende Details zur Regulation des IκB/NF-κB Systems durch up-stream -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 heterotrimere G-Proteine.

---

**Projektleiter:** 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*

**Ansorge, Siegfried; Bank, Ute; Heimbürg, Anke; Helmuth, Martin; Koch, Gudrun; Tadge, Janine; Lendeckel, Uwe; Wolke, Carmen; Neubert, Klaus; Faust, Jürgen; Fuchs, Petra; Reinhold, Dirk; Thielitz, Anja; Täger, Michael**

Recent insights into the role of dipeptidyl aminopeptidase IV (DPIV) and aminopeptidase N (APN) families in immune functions

In: Clinical chemistry and laboratory medicine. - Berlin: de Gruyter, Bd. 47.2009, 3, S. 253-261; [Link unter URL](#)  
[Imp.fact.: 1,888]

**Bernstein, Hans-Gert; Ernst, Theresia; Lendeckel, Uwe; Bukowska, Alicja; Ansorge, Siegfried; Stauch, Renate; Have, Sara ten; Steiner, Johann; Dobrowolny, Henrik; Bogerts, Bernhard**

Reduced neuronal expression of insulin-degrading enzyme in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with haloperidol-treated, chronic schizophrenia

In: Journal of psychiatric research. - Oxford [u.a.]: Pergamon Press, Bd. 43.2009, 13, S. 1095-1105; [Link unter URL](#)  
[Imp.fact.: 4,679]

**Bernstein, Hans-Gert; Stricker, Rolf; Lendeckel, Uwe; Bertram, Iris; Dobrowolny, Henrik; Steiner, Johann; Bogerts, Bernhard; Reiser, Georg**

Reduced neuronal co-localisation of nardilysin and the putative [alpha]-secretases ADAM10 and ADAM17 in Alzheimer's disease and Down syndrome brains

In: Age. - Dordrecht: Springer, Bd. 31.2009, 1, S. 11-25; [Link unter URL](#)  
[Imp.fact.: 5,105]

**Cama, Gianluca; Bolaeva, Kermen; Jacobs, Thomas; Hartmann, Matthias; Hirsch, Sören; Naumann, Michael; Hauptmann, Peter**

Influence of statistical variations in cell distribution on the proliferation kinetics of Madin-Darby canine kidney cells on quartz crystal resonator

In: Procedia chemistry. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 1.2009, 1, S. 373-376; [Abstract unter URL](#)  
[Proceedings of the Eurosensors XXIII Conference]

**Delgado, Luz M. ; Vielma, Alex H. ; Kähne, Thilo; Palacios, Adrián G. ; Schmachtenberg, Oliver**

The GABAergic system in the retina of neonate and adult Octodon degus, studied by immunohistochemistry and electroretinography

In: The journal of comparative neurology. - New York, NY [u.a.]: Wiley-Liss, Bd. 514.2009, 5, S. 459-472; [Link unter URL](#)  
[Imp.fact.: 3,743]

**Goette, Andreas; Bukowska, Alicja; Dobrev, Dobromir; Pfeiffenberger, Jan; Morawietz, Henning; Strugala, Denis; Wiswedel, Ingrid; Röhl, Friedrich-Wilhelm; Wolke, Carmen; Bergmann, Sybille; Bramlage, Peter; Ravens, Ursula; Lendeckel, Uwe**

Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles

In: European heart journal. - Oxford: Oxford. Univ. Press, Bd. 30.2009, 11, S. 1411-1420; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 8,917]

**Heidel, Florian; Lipka, Daniel B. ; Mirea, Fian K. ; Mahboobi, Siavosh; Grundler, Rebekka; Kancha, Rama K. ; Duyster, Justus; Naumann, Michael; Huber, Christoph; Böhmer, Frank D. ; Fischer, Thomas**

Bis(1H-indol-2-yl)methanones are effective inhibitors of FLT3-ITD tyrosine kinase and partially overcome resistance to PKC412A in vitro

In: British journal of haematology. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell, Bd. 144.2009, 6, S. 865-874; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4,478]

**Jacobs, Thomas; Cama, Gianluca; Bolaeva, Kermen; Naumann, Michael; Hauptmann, Peter**

Impact of flow-through regime on the cultivation of epithelial cells on quartz crystal resonators in micro fluidic channels

In: Procedia chemistry. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 1.2009, 1, S. 365-368; [Abstract unter URL](#)

[Proceedings of the Eurosensors XXIII Conference]

**Jacobs, Thomas; Valero, Teresa; Naumann, Michael; Kintzios, Spiridon; Hauptmann, Peter**

Electrical impedance spectroscopy of gel embedded neuronal cells based on a novel impedimetric biosensor

In: Procedia chemistry. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 1.2009, 1, S. 261-264; [Abstract unter URL](#)

[Proceedings of the Eurosensors XXIII Conference]

**Jüch, Mathias; Smalla, Karl-Heinz; Kähne, Thilo; Lubec, Gert; Tischmeyer, Wolfgang; Gundelfinger, Eckart D. ; Engelmann, Mario**

Congenital lack of nNOS impairs long-term social recognition memory and alters the olfactory bulb proteome

In: Neurobiology of learning and memory. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 92.2009, 4, S. 469-484; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3,757]

**Lendeckel, Uwe; Kähne, Thilo; Have, Sara Ten; Bukowska, Alicja; Wolke, Carmen; Bogerts, Bernhard; Keilhoff, Gerburg; Bernstein, Hans-Gert**

Cathepsin K generates enkephalin from [beta]-endorphin: a new mechanism with possible relevance for schizophrenia

In: Neurochemistry international. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 54.2009, 7, S. 410-417; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3,228]

**Poltz, Rainer; Franke, Raimo; Schweitzer, Katrin; Klamt, Steffen; Gilles, Ernst-Dieter; Naumann, Michael**

Logical network of genotoxic stress-induced NF-[kappa]B signal transduction predicts putative target structures for therapeutic intervention strategies

In: Advances and applications in bioinformatics and chemistry. - Albany, Auckland: Dove Medical Press, Bd. 2.2009, S. 125-138; [Abstract unter URL](#)

**Scalera, Fortunato; Closs, Ellen I. ; Flick, Eva; Martens-Lobenhoffer, Jens; Boissel, Jean P. ; Lendeckel, Uwe; Heimburg, Anke; Bode-Böger, Stefanie M.**

Paradoxical effect of L-arginine: acceleration of endothelial cell senescence

In: Biochemical and biophysical research communications. - San Diego, Calif. : Elsevier, ISSN 0006-291x, Bd. 386.2009, 4, S. 650-655; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,648]

**Schirmeister, Wiebke; Gnad, Thorsten; Wex, Thomas; Higashiyama, Shigeki; Wolke, Carmen; Naumann, Michael; Lendeckel, Uwe**

Ectodomain shedding of E-cadherin and c-Met is induced by Helicobacter pylori infection

In: Experimental cell research. - San Diego, Calif. : Elsevier, Bd. 315.2009, 20, S. 3500-3508; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3,948]

**Skladanowski, Andrzej; Bozko, Przemyslaw; Sabisz, Michal**

DNA structure and integrity checkpoints during the cell cycle and their role in drug targeting and sensitivity of tumor cells to anticancer treatment

In: Chemical reviews. - Washington, DC: American Chemical Society, Bd. 109.2009, 7, S. 2951-2973; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 23,592]

**Valero, Teresa; Jacobs, Thomas; Moschopoulou, Georgia; Naumann, Michael; Hauptmann, Peter; Kintzios, Spiridon**  
Electrical impedance analysis of N2a neuroblastoma cells in gel matrices after ACh-receptor triggering with an impedimetric biosensor

In: Procedia chemistry. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 1.2009, 1, S. 734-737; [Abstract unter URL](#)  
[Proceedings of the Eurosensors XXIII Conference]

**Walduck, Anna K. ; Weber, Matthias; Wunder, Christian; Jüttner, Stefan; Stolte, Manfred; Vieth, Michael; Wiedenmann, Bertram; Meyer, Thomas F. ; Naumann, Michael; Höcker, Michael**

Identification of novel Cyclooxygenase-2-dependent genes in Helicobacter pylori infection in vivo

In: Molecular cancer. - London: Biomed Central, Bd. 8.2009, 22, insges. 13 S.; [Abstract unter URL](#)  
[Imp.fact.: 5,362]

**Welteke, Verena; Eitelhuber, Andrea; Düwel, Michael; Schweitzer, Katrin; Naumann, Michael; Krappmann, Daniel**  
COP9 signalosome controls the Carma1-Bcl10-Malt1 complex upon T-cell stimulation

In: European Molecular Biology Organization: EMBO reports. - London: Nature Publ. Group, Bd. 10.2009, 6, S. 642-648;  
[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 7,099]

### ***Originalartikel in begutachteten zeitschriftenartigen Reihen***

**Jacobs, Thomas; Valero, Teresa; Naumann, Michael; Kintzios, Spiridon; Hauptmann, Peter**

Impedimetric biosensor system for the on-line analysis of stimulated neuronal cells embedded in gel matrices

In: IEEE Sensors 2009. - IEEE, ISBN 978-1-424-45335-1, S. 1864-1867

Kongress: IEEE Conference on Sensors; 8 (Christchurch): 2009.10.25-28

[Auch auf CD-ROM erschienen]