

INSTITUT FÜR BIOCHEMIE UND ZELLBIOLOGIE

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 14276, Fax +49 (0)391 67 14365
klaus.fischer@med.ovgu.de

1. Leitung

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

2. Hochschullehrer

Prof. Dr. rer. nat. Mario Engelmann
Prof. Dr. rer. nat. Klaus-Dieter Fischer
Frau Prof. Dr. rer. nat. Gerburg Keilhoff
Prof. Dr. rer. nat. em. Peter Schönfeld

Zentrum für zelluläre Bildgebung und innovative Krankheitsmodelle (ZEBIK):
Sektion "Functional Genomics and Medical Toponomics"
AG Molecular Pattern Recognition Research Group
Doz. Dr. med. Walter Schubert

3. Forschungsprofil

- Charakterisierung molekularer Grundlagen der Differenzierung und Aktivierung von Zellen des Immun- und Nervensystems sowie deren pathophysiologischen Prozessen
- *In vitro*- und *in vivo*-Analyse der Leukozytenmigration
- Mikroglia: Aktindynamik und zelluläre Bewegung
- Etablierung von Tiermodellen zur Analyse von Rho-GTPasen und ihren Aktivatoren (Rho-GEFs) im Immun- und Nervensystem
- Analyse mitochondrialer Dysfunktionen im Zellstoffwechsel
- Läsionen und Regeneration des zentralen und peripheren Nervensystems
- Neuroendokrinologie und Verhalten; Stress, Lernen und Gedächtnis
- Charakterisierung molekularer Netzwerke (ZEBIK)

Die Betriebseinheit "Zentrum für zelluläre Bildgebung und innovative Krankheitsmodelle (ZEBIK)" fasst zentrale Forschungsinfrastrukturen zusammen, die neben eigenständigen Forschungsprojekten auch Dienstleistungen anbieten. Unter dem Dach des ZEBIK sind folgende Sektionen vertreten:

- Mehrdimensionale Mikroskopie und zelluläre Diagnostik
- Functional Genomics and Medical Toponomics
- Zelluläre Neurodegeneration

4. Forschungsprojekte

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

Kooperationen: Prof. Dr. Oliver Stork, Institut für Biologie, FNW

Förderer: DFG; 01.04.2010 - 31.03.2014

Graduiertenkolleg 1167 - P13-2: RhoGEFs and associated kinases as regulators of actin dynamics and actin dependent processes in T-cells and neurons

Actin filaments are key components of cell-cell and cell-matrix contacts in both the immune and nervous systems. The dynamic regulation of actin filaments and actin filament-associated transport is critical for the formation and maintenance of synapses and cellular processes such as migration, adhesion und secretion. We (OS) have previously shown that the serine/threonine kinase Ndr2 is a modulator of endosomal transport and integrin-dependent differentiation of neurons. How Ndr2 signals to regulate actin dependent functions on a molecular level remains unclear. Genetic evidence suggests an interaction of Ndr2 with the kinases PAK and ROCK, which mediate signals from Rho GTPases to the actin cytoskeleton. This signalling pathway is controlled by Rho-GTPase guanine nucleotide exchange factors (RhoGEFs), which determine signal specificity and are involved in pathway selection. In this context, we (KDF) have characterized RhoGEF-dependent signalling pathways that control actin-mediated cellular functions in T-cells. Here, we will combine our expertise in actin regulation in T cells and neuronal signalling to use genetic, molecular and cell based approaches to determine, how Ndr2 modulates PAK or ROCK activities or if Ndr2 activity itself is regulated by PAK or ROCK. Once the kinases upstream or downstream of Ndr2 are identified, we will determine the role of specific RhoGEFs in Ndr2 signalling to better understand how an actin regulating signalling network is orchestrated. Finally, to determine if the pathways are conserved in different cell types, the analysis will be performed in T-cells and neurons.

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

Kooperationen: Dr. Ulrich Thomas, Abteilung Neurochemie & Molekularbiologie, Leibniz-Institut für Neurobiologie Magdeburg; Prof. Dr. E. D. Gundelfinger, Abteilung Neurochemie & Molekularbiologie, Leibniz-Institut für Neurobiologie Magdeburg

Förderer: DFG; 01.01.2010 - 31.12.2013

SFB 854 - TP 08: Bedeutung prototypischer Gerüstproteine und ihrer Interaktionen für Assembly und Funktion immunologischer Synapsen

Membran-assoziierte Guanylatkinasen (MAGUKs) und ProSAP/Shank-Proteine koordinieren als zentrale Gerüstkomponenten ihre Bindungspartner, darunter Signal- und Zytoskelett-Proteine sowie Membranrezeptoren und Ionenkanäle, an neuronalen Synapsen. Obwohl auch in T-Zellen exprimiert, ist ihre Rolle dort wenig (MAGUKs) bzw. nicht (ProSAP/Shanks) bekannt. Ziel des Teilprojektes ist es, durch Kombination von neurobiologischem und immunologischem know-how Aufschluss über die Funktion dieser Proteine und ihrer Interaktionen an der immunologischen Synapse und bei der T-Zellaktivierung zu erhalten.

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

Förderer: DFG; 01.01.2010 - 31.12.2013

SFB 854 - TP 11: Die Rolle von alphaPIX und betaPIX in der Aktivierung von T- und B-Zellen

Ziel des geplanten Forschungsvorhabens ist es, die molekularen Mechanismen der Signalverarbeitung zu verstehen, die Entwicklung und Aktivierung von T- und B-Zellen kontrollieren. Bei diesen Prozessen spielen Rho-GTPasen und ihre Aktivatoren eine zentrale Rolle. In einem genetischen Ansatz werden die physiologischen und pathophysiologischen Funktionen der Rac- und CDC42-Aktivatoren PIX und BPIX in der Integrinaktivierung (inside-out-signaling), bei der Assemblierung der Immun-Synapse und der Etablierung von Zellpolarität sowie beim Aufbau von Immunantworten untersucht.

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

Förderer: Sonstige; 01.04.2011 - 31.03.2015

Leibniz Graduate School, TP 3: Emotions, learning and memory: What roles does Grb2 play in hippocampal signalling?

Neurotrophins such as BDNF activate the Ras signalling cascade downstream of receptor tyrosine kinases and are critical to the induction of neuronal plasticity. Grb2 is an intracellular adaptor molecule that mediates Ras signalling upon receptor tyrosine kinase stimulation. We will study the relevance of Grb2 in the generation of emotions and to learning and memory using conditional Grb2 knockout mice. Manipulated mutant mice will be exposed to mild chronic

stress and to the application of anti-depressants, both of which are known to trigger neurotrophin action resulting in neurogenesis and increased hippocampal plasticity.

Projektleiter: Prof. Dr. Peter Schönfeld (em.)

Förderer: Haushalt; 01.09.2012 - 31.07.2013

Wirkung mikromolarer Konzentration von Tetrazyklinen auf energieabhängige Funktionsparameter von Säugetiermitochondrien

Tetrazykline sind antibiotische Arzneistoffe, von denen aber auch verschiedene nicht-antibiotische Aktivitäten beschrieben wurden (z. B. neuroprotektive Wirkungen). Als Nebenwirkungen werden gelegentlich eine Photo-Sensibilisierung bzw. eine geringe Lebertoxizität bei Patienten beobachtet. Als geladene und lipophile Moleküle sind Tetrazykline potentielle Effektoren der Mitochondrien. In einer früheren Studie haben wir gefunden, dass Minozyklin, ein häufig in der Therapie eingesetztes, semisynthetisches Tetrazyklin, bereits im niedrig-mikromolaren Konzentrationsbereich den Energiestoffwechsel von Rattenlebermitochondrien schädigen (Kupsch et al., 2009). In darauf aufbauenden Untersuchungen soll die Wirkung von weiteren Tetrazyklin-Derivaten auf den Energiestoffwechsel isolierter Mitochondrien ermittelt werden. Ein Schwerpunkt ist dabei die Aufdeckung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen zwischen Vertretern der Tetrazyklinen und der mitochondrialen ATP-Synthese oder der Ca²⁺-Retention. Im Rahmen des Projektes soll auch geklärt werden, ob durch Tetrazykline der Mitochondrien-abhängige apoptotische Zelltod beeinflusst wird.

Projektleiter: apl. Prof. Dr. habil. Gerburg Keilhoff

Kooperationen: Prof. Alfred Cuschieri, Dundee, Scotland, UK; Prof. Maria Chiara Carrozza, Pisa, Italien

Förderer: DFG; 01.10.2009 - 30.06.2014

ERA NanoSci - Magnetic nanoparticles for nerve regeneration

Bioengineering research is exploring molecular and cell therapies alternative to surgical nerve grafting for the treatment of severe peripheral nerve injuries. However, to date there has been no progress of undoubted clinical benefit. The recent advances in nanoscience may provide new therapeutic possibilities as alternatives/supplements to established surgical techniques. Specifically, the MARVENE project is concerned with the use of magnetic nanoparticles (MNPs) as functional nano-objects to enhance the nerve regeneration and provide guidance for the regenerating axons. MNPs could open the frontiers for new therapies based on the exploitation of the mechanical forces acting on MNP-bound to neurons to promote axonal elongation/growth. Furthermore, the realization of MNPs functionalised with neurotrophic factors offer distinct possibilities for novel molecular therapy and when bound to mesenchymal stem cells, MNPs may form the basis for more effective cell therapy.

Projektleiter: Doz. Dr. Walter Schubert

Förderer: Sonstige; 01.05.2011 - 30.04.2015

Human Toponome Project/IMAGINT

Das Humane Toponom Projekt (HuTo Projekt) ist ein internationales Kooperationsprojekt zur Kartierung und Entschlüsselung von Proteinnetzwerken in Zellen und Geweben mit der von uns entwickelten "functional super-resolution microscopy TIS". Wesentliches Ziel des Projektes ist es krankheitsspezifische Proteinnetzwerke direkt in Gewebeschnitt-Proben von Patienten zu entschlüsseln. Entsprechende Grundlagen wurden in mehreren internationalen Journalen von unserer Arbeitsgruppe publiziert (Nat. Biotechnol. 2006, cover story, Nat Protoc. 2007, cover story, Proteomics 2008, Biochim Biophys Acta 2008, J Proteome Res. 2009, J Proteome Res. 2010, J Biotechnol. 2010, N Biotechnol. 2012; Editorials: Murphy: Comment to Nat. Biotechnol. 2006, Abbott: Research highlight to Nat. Biotechnol. 2006, Sage: Editorial to J Proteome Res. 2009, Cottingham: Human Toponome Project, J Proteome Res. 2008). Die Technologie hat mehrere internationale Auszeichnungen erhalten: ISAC paper award 2008 für den Three-Symbol-Code"organisierter Proteome, Grant der Royal Society of London 2011. Pressemitteilungen: <http://www.idw-online.de/pages/de/news454401> <http://www.idw-online.de/pages/de/news454456> http://www.ovgu.de/home/rpoe/prresse_medien/pressemitteilungen/pmi_2010/presse-mitteilungen/april_2010/pm_31... <http://www.idw-online.de/pages/de/news290542> <http://www.idw-online.de/pages/de/news274282> <http://idw-online.de/pages/de/news226662>. Weitere Informationen zum Humanen Toponom Projekt finden sich unter www.huto.toposnomos.com

Projektleiter: Doz. Dr. Walter Schubert

Projektbearbeiter: Hs-Doz Dr. med. Walter Schubert

Kooperationen: Prof. Dr. med. Angelika Eggert, Klinik für Kinderonkologie, Tumorzentrum Essen; Prof. Dr. med. Frank Berthold, Dr. Andre Oberthür, Klinik für Kinderonkologie, Universität Köln

Förderer: Bund; 01.10.2008 - 31.07.2013

Neuroblastoma Toponome

In diesem Projekt arbeiten Toponom-Forscher in Magdeburg mit Kinder-Onkologen in Köln und Essen zusammen, um mit Hilfe der Toponom-Technologie prädiktive Diagnostika und neue Target-Kandidaten für das Neuroblastom zu ermitteln.

5. Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Bernstein, Hans-Gert; Keilhoff, Gerburg; Lendeckel, Uwe; Steiner, Johann; Bogerts, Bernhard

Concerning HB-EGF brain levels in schizophrenia: cellular distribution of putative sheddases may matter. Letter to the editor

In: CNS neuroscience & therapeutics. - Oxford: Blackwell, Bd. 19.2013, 2, S. 136-137; ... [weitere Infos](#)

[Imp.fact.: 4,458]

Bernstein, Hans-Gert; Kirches, Elmar; Bogerts, Bernhard; Lendeckel, Uwe; Keilhoff, Gerburg; Zempeltzi, Marina; Steiner, Johann; Tenbrock, Klaus; Dobrowolny, Henrik; Kyttaris, Vasileios C.; Mawrin, Christian

Wide distribution of CREM immunoreactivity in adult and fetal human brain, with an increased expression in dentate gyrus neurons of Alzheimer's as compared to normal aging brains

In: Amino acids. - Wien [u.a.]: Springer, Bd. 45.2013, 6, S. 1373-1383; ... [weitere Infos](#)

[Imp.fact.: 3,914]

Breitinger, Constanze; Mäthner, Emanuel; Garcia-Cuellar, Maria-Paz; Schambony, Alexandra; Fischer, Klaus-Dieter; Schilling, Kerstin; Slany, Robert K.

HOX genes regulate Rac1 activity in hematopoietic cells through control of Vav2 expression. Letter to the editor

In: Leukemia. - Basingstoke: Nature Publ. Group, Bd. 27.2013, 1, S. 236-238; ... [weitere Infos](#)

[Imp.fact.: 10,164]

Calatayud, Maria Pilar; Riggio, Cristina; Raffa, Vittoria; Sanz, Beatriz; Torres, Teobaldo E.; Ibarra, Manuel Ricardo; Hoskins, Clare; Cuschieri, Alfred; Wang, Lijun; Pinkernelle, Josephine; Keilhoff, Gerburg; Goya, Gerardo F.

Neuronal cells loaded with PEI-coated Fe₃O₄ nanoparticles for magnetically guided nerve regeneration

In: Journal of materials chemistry. - Cambridge: Royal Soc. of Chemistry Journal of materials chemistry / B, Bd. 1.2013, 29, S. 3607-3616; ... [weitere Infos](#)

[Imp.fact.: 6,101]

Ebmeyer, Uwe; Esser, Torben; Keilhoff, Gerburg

Low-dose nitroglycerine improves outcome after cardiac arrest in rats

In: Resuscitation. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 84.2013, insges. 8 S.

[Imp.fact.: 4,104]

Fatima, Ambrin; Andrabi, Shaida; Wolf, Gerald; Engelmann, Mario; Spina, Mariarosa G.

Urocortin 1 administered into the hypothalamic supraoptic nucleus inhibits food intake in freely fed and food-deprived rats

In: Amino acids. - Wien [u.a.]: Springer, Bd. 44.2013, 3, S. 879-885; ... [weitere Infos](#)

[Imp.fact.: 3,914]

Fodor, Anna; Pintér, Ottó; Domokos, Ágnes; Langnäse, Kristina; Barna, István; Engelmann, Mario; Zelena, Dóra

Blunted HPA axis response in lactating, vasopressin-deficient Brattleboro rats

In: The journal of endocrinology. - Bristol: Soc, Bd. 219.2013, 2, S. 89-100; ... [weitere Infos](#)

[Imp.fact.: 4,058]

Gebhardt, Nils; Bär, Karl-Jürgen; Boettger, Michael K.; Grecksch, Gisela; Keilhoff, Gerburg; Reichart, Rupert; Becker, Axel

Vagus nerve stimulation ameliorated deficits in one-way active avoidance learning and stimulated hippocampal neurogenesis in bulbectomized rats

In: Brain stimulation. - New York, NY: Elsevier, Bd. 6.2013, 1, S. 78-83; ... [weitere Infos](#)

[Imp.fact.: 4,538]

Hädicke, Jana; Engelmann, Mario

Social investigation and long-term recognition memory performance in 129S1/SvImJ and C57BL/6J0laHsd mice and their hybrids

In: PLoS one. - Lawrence, Kan: PLoS, Bd. 8.2013, 1, insges. 8 S.; ... [weitere Infos](#)

[Imp.fact.: 3,730]

Hadzhieva, Maya; Kirches, Elmar; Wilisch-Neumann, Annette; Pachow, Doreen; Wallesch, Maren; Schoenfeld, Peter; Paege, Ilona; Vielhaber, Stefan; Petri, Susanne; Keilhoff, Gerburg; Mawrin, Christian

Dysregulation of iron protein expression in the G93A model of amyotrophic lateral sclerosis

In: Neuroscience. - Oxford: Elsevier, Bd. 230.2013, S. 94-101; ... [weitere Infos](#)

[Imp.fact.: 3,122]

Kanakis, Dimitrios; Lendeckel, Uwe; Theodosiou, Paraskevi; Dobrowolny, Henrik; Mawrin, Christian; Keilhoff, Gerburg; Bukowska, Alicia; Dietzmann, Knut; Bogerts, Bernhard; Bernstein, Hans-Gert

ADAM 12: A putative marker of oligodendrogliomas?

In: Disease markers. - Amsterdam: IOS Press, Bd. 34.2013, 2, S. 81-91; ... [weitere Infos](#)

[Imp.fact.: 2,140]

Keilhoff, Gerburg; Ebmeyer, Uwe; Schild, Lorenz

Spontaneous hypothermia is not able to completely counteract cardiac arrest-induced mitochondrial impairment in the rat heart

In: Neonatology. - Basel: Karger, Bd. 103.2013, 2, S. 131-133; ... [weitere Infos](#)

[Imp.fact.: 2,573]

Keilhoff, Gerburg; Schröder, Helmut; Peters, Brigitte; Becker, Axel

Time-course of neuropathic pain in mice deficient in neuronal or inducible nitric oxide synthase

In: Neuroscience research. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 77.2013, 4, S. 215-221; ... [weitere Infos](#)

[Imp.fact.: 2,204]

Ludwig, Mike; Tobin, Vicky A.; Callahan, Michael F.; Papadaki, E.; Becker, Axel; Engelmann, Mario; Leng, Gareth

Intranasal application of vasopressin fails to elicit changes in brain immediate early gene expression, neural activity and behavioural performance of rats

In: Journal of neuroendocrinology. - Oxford: Blackwell, Bd. 25.2013, 7, S. 655-667; ... [weitere Infos](#)

[Imp.fact.: 3,331]

Mosebach, Jennifer; Keilhoff, Gerburg; Gos, Tomasz; Schiltz, Kolja; Schoeneck, Linda; Dobrowolny, Henrik; Mawrin, Christian; Müller, Susan; Schroeter, Matthias L.; Bernstein, Hans-Gert; Bogerts, Bernhard; Steiner, Johann

Increased nuclear Olig1-expression in the pregenual anterior cingulate white matter of patients with major depression - A regenerative attempt to compensate oligodendrocyte loss?

In: Journal of psychiatric research. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 47.2013, 8, S. 1069-1079; ... [weitere Infos](#)

[Imp.fact.: 4,066]

Peters, Daniela; Berger, Jana; Langnaese, Kristina; Derst, Christian; Madai, Vince I.; Krauss, Michael; Fischer, Klaus-Dieter; Veh, Rüdiger W.; Laube, Gregor

Arginase and arginine decarboxylase - where do the putative gate keepers of polyamine synthesis reside in rat brain?

In: PLoS one. - Lawrence, Kan: PLoS, Bd. 8.2013, 6, insges. 15 S.; ... [weitere Infos](#)

[Imp.fact.: 3,730]

Philipsen, Lars; Engels, Thomas; Schilling, Kerstin; Gurbiel, Slavyana; Fischer, Klaus-Dieter; Tedford, Kerry; Schraven, Burkhardt; Gunzer, Matthias; Reichardt, Peter

Multimolecular analysis of stable immunological synapses reveals sustained recruitment and sequential assembly of signaling clusters

In: Molecular & cellular proteomics. - Bethesda, Md: The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Bd. 12.2013, 9, S. 2551-2567; ... [weitere Infos](#)

[Imp.fact.: 7,251]

Pinkernelle, Josephine; Fansa, Hisham; Ebmeyer, Uwe; Keilhoff, Gerburg

Prolonged minocycline treatment impairs motor neuronal survival and glial function in organotypic rat spinal cord cultures

In: PLoS one. - Lawrence, Kan: PLoS, Bd. 8.2013, 8, insges. 22 S.; ... [weitere Infos](#)

[Imp.fact.: 3,730]

Pöhlmann, Angela; Reissig, Kathrin; Schönfeld, Peter; Walluscheck, Diana; Schinlauer, Antje; Hartig, Roland; Lessel, Wiebke; Günther, Thomas; Silver, Andrew; Roessner, Albert

Repeated H2O2 exposure drives cell cycle progression in an in vitro model of ulcerative colitis

In: Journal of cellular and molecular medicine. - Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, Bd. 17.2013, insges. 13 S.

[Imp.fact.: 4,753]

Riedel, Anett; Stöber, Franziska; Richter, Karin; Fischer, Klaus-Dieter; Miettinen, Riitta; Budinger, Eike

VGLUT3-immunoreactive afferents of the lateral septum: ultrastructural evidence for a modulatory role of glutamate

In: Brain structure & function. - Berlin: Springer, Bd. 218.2013, 1, S. 295-301; ... [weitere Infos](#)

[Imp.fact.: 7,837]

Schönfeld, Peter; Reiser, Georg

Why does brain metabolism not favor burning of fatty acids to provide energy? - Reflections on disadvantages of the use of free fatty acids as fuel for brain

In: Journal of cerebral blood flow & metabolism. - [s.l.]: Nature Publ. Group, Bd. 33.2013, 10, S. 1493-1499;

... [weitere Infos](#)

[Imp.fact.: 5,398]

Schönfeld, Peter; Siemen, Detlef; Kreutzmann, Peter; Franz, Claudia; Wojtczak, Lech

Interaction of the antibiotic minocycline with liver mitochondria - role of membrane permeabilisation in the impairment of respiration

In: The FEBS journal. - Oxford [u.a.]: Proquest, Bd. 280.2013

[Imp.fact.: 4,250]

Walluscheck, Diana; Pöhlmann, Angela; Hartig, Roland; Lendeckel, Uwe; Schönfeld, Peter; Hotz-Wagenblatt, Agnes; Reissig, Kathrin; Bajbouj, Khuloud; Roessner, Albert; Schneider-Stock, Regine

ATF2 knockdown reinforces oxidative stress-induced apoptosis in TE7 cancer cells

In: Journal of cellular and molecular medicine. - Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, Bd. 17.2013, 8, S. 976-988;

... [weitere Infos](#)

[Imp.fact.: 4,753]

Zelena, Dóra; Pintér, Ottó; Langnäse, Kristina; Richter, Karin; Landgraf, Rainer; Makara, Gábor B.; Engelmann, Mario

Oxytocin in Brattleboro rats: increased synthesis is contrasted by blunted intrahypothalamic release from supraoptic nucleus neurons

In: Journal of neuroendocrinology. - Oxford: Blackwell, Bd. 25.2013, 8, S. 711-718; ... [weitere Infos](#)

[Imp.fact.: 3,331]

Dissertationen

Esser, Torben; Schneemilch, Christine [Gutachter]

Einfluss von NO auf die Hirnschädigung nach Herz-Lungen-Hirn-Wiederbelebung. - Magdeburg, Univ., Med. Fak., Diss., 2013; IV, 61 Bl: III., graph. Darst.