



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2014

Institut für Biochemie und Zellbiologie

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: Deutsche Forschungsgemeinschaft (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

Projektbearbeiter: apl. Prof. Dr. habil. Mario Engelmann

Förderer: Fördergeber; 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. habil. Klaus-Dieter Fischer

Kooperationen: Prof. Dr. Eckart D. Gundelfinger, Abteilung Neurochemie Molekularbiologie, Leibniz-Institut für Neurobiologie Magdeburg

Förderer: Fördergeber; 01.01.2014 - 31.12.2017

Zelluläre Immundefekte in Mausmutanten für neuronale Synapsenproteine

T-Lymphozyten bilden mit Antigen-präsentierenden Zellen Kontaktzonen aus, die in Anlehnung an klassische neuronale Synapsen als Immunsynapsen bezeichnet werden. In der Tat kommen einige Proteine, die bislang vornehmlich als prominente Komponenten chemischer Synapsen im Nervensystem funktionell charakterisiert wurden, auch in Zellen des Immunsystems vor. Es ist also vorstellbar, dass solche Proteine auch an der Ausbildung von Immunsynapsen und/oder den an ihnen stattfindenden Signalübertragungen beteiligt sind. Dies wird am Beispiel prototypischer Synapsenproteine untersucht.

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

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

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.10.2010 - 30.06.2015

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: Fördergeber; 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/prsse_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

5. Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Bernstein, Hans-Gert; Bannier, Jana; Meyer-Lotz, Gabriela; Steiner, Johann; Keilhoff, Gerburg; Dobrowolny, Henrik; Walter, Martin; Bogerts, Bernhard

Distribution of immunoreactive glutamine synthetase in the adult human and mouse brain. Qualitative and quantitative observations with special emphasis on extra-astroglial protein localization

In: Journal of chemical neuroanatomy. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 61.2014, S. 33-50;

[Imp.fact.: 2,520]

Bernstein, Hans-Gert; Keilhoff, Gerburg; Steiner, Johann; Laube, Gregor; Bogerts, Bernhard

Downregulation of neuregulin 1-ErbB4 signaling and antidepressant properties of ketamine - ErbB4 expressing pyramidal neurons may play a role

In: Journal of molecular neuroscience. - New York, NY: Springer, Bd. 54.2014, insges. 2 S.;

[Imp.fact.: 2,757]

Bernstein, Hans-Gert; Lindquist, Jonathan A.; Keilhoff, Gerburg; Dobrowolny, Henrik; Brandt, Sabine; Steiner, Johann; Bogerts, Bernhard; Mertens, Peter R.

Differential distribution of Y-box-binding protein 1 and cold shock domain protein A in developing and adult human brain

In: Brain structure & function. - Berlin: Springer, Bd. 219.2014, insges. 11 S.;

[Imp.fact.: 4,567]

Bernstein, Hans-Gert; Lindquist, Jonathan A.; Keilhoff, Gerburg; Dobrowolny, Henrik; Brandt, Sabine; Steiner, Johann; Bogerts, Bernhard; Mertens, Peter R.

Erratum to: Differential distribution of Y-box-binding protein 1 and cold shock domain protein A in developing and adult

human brain

In: Brain structure & function. - Berlin: Springer, Bd. 219.2014, insges. 1 S.;

[Imp.fact.: 4,567]

Ebmeyer, Uwe; Esser, Torben; Keilhoff, Gerburg

Low-dose nitroglycerine improves outcome after cardiac arrest in rats

In: Resuscitation. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 85.2014, 2, S. 276-283;

[Imp.fact.: 3,960]

Keilhoff, Gerburg; Lucas, Benjamin; Pinkernelle, Josephine; Steiner, Michael; Fansa, Hisham

Effects of cerebrolysin on motor-neuron-like NSC-34 cells

In: Experimental cell research. - Orlando, Fla: Academic Press, Bd. 327.2014, 2, S. 234-255;

[Imp.fact.: 3,372]

Korthals, Mark; Schilling, Kerstin; Reichardt, Peter; Mamula, Dejan; Schlüter, Thomas; Steiner, Michael; Langnäse, Kristina; Thomas, Ulrich; Gundelfinger, Eckart; Premont, Richard T.; Tedford, Kerry; Fischer, Klaus-Dieter

[Alpha]PIX RhoGEF supports positive selection by restraining migration and promoting arrest of thymocytes

In: The journal of immunology. - Bethesda, Md: Soc, Bd. 192.2014, 7, S. 3228-3238;

[Imp.fact.: 5,362]

Lucas, Benjamin; Pinkernelle, Josephine; Fansa, Hisham; Keilhoff, Gerburg

Effects of cerebrolysin on rat Schwann cells in vitro

In: Acta histochemica. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 116.2014, 5, S. 820-830;

[Imp.fact.: 1,760]

Martens, Jan-Christian; Keilhoff, Gerburg; Gardemann, Andreas; Schild, Lorenz

Oxidation of cardiolipin is involved in functional impairment and disintegration of liver mitochondria by hypoxia/reoxygenation in the presence of increased Ca²⁺ concentrations

In: Molecular and cellular biochemistry. - Dordrecht [u.a.]: Springer Science + Business Media B.V, Bd. 394.2014, 1/2, S. 119-127;

[Imp.fact.: 2,388]

Nordmann, Caroline; Strokin, Mikhail; Schönfeld, Peter; Reiser, Georg

Putative roles of Ca²⁺-independent phospholipase A2 in respiratory chain-associated ROS production in brain mitochondria - influence of docosahexaenoic acid and bromoenol lactone

In: Journal of neurochemistry. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 131.2014, 2, S. 163-176;

[Imp.fact.: 4,244]

Pick, Jonas; Arra, Aditya; Lingel, Holger; Hegel, J. Kolja; Huber, Magdalena; Nishanth, Gopala; Jorch, Gerhard; Fischer, Klaus-Dieter; Schlüter, Dirk; Tedford, Kerry; Brunner-Weinzierl, Monika C.

CTLA-4 (CD152) enhances the Tc17 differentiation program

In: European journal of immunology. - Weinheim: Wiley-VCH, Bd. 44.2014, 7, S. 2139-2152;

[Imp.fact.: 4,518]

Schubert, Walter; Dress, Andreas; Ruonala, Mika; Krusche, Andreas; Hillert, Reyk; Gieseler, Anne; Walden, Peter

Imaging cyclus microscopy. Letter

In: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. - Washington, DC: National Acad. of Sciences; Bd. 111.2014, 2, S. E215;

[Imp.fact.: 9,809]

Steiner, Johann; Martins-de-Souza, Daniel; Schiltz, Kolja; Sarnyai, Zoltan; Westphal, Sabine; Isermann, Berend; Dobrowolny, Henrik; Turck, Christoph; Bogerts, Bernhard; Bernstein, Hans-Gert; Horvath, Tamas L.; Schild, Lorenz; Keilhoff, Gerburg

Clozapine promotes glycolysis and myelin lipid synthesis in cultured oligodendrocytes

In: Frontiers in cellular neuroscience. - Lausanne: Frontiers Research Foundation; Bd. 8.2014, Art.-Nr.384, insges. 11 S.;

[Imp.fact.: 4,175]

Buchbeiträge

Keilhoff, Gerburg; Nicholas, Anthony P.

Deimination in the peripheral nervous system - A wallflower existence

In: Nicholas, Anthony P.: Protein Deimination in Human Health and Disease. - New York, NY: Springer New York, S. 149-164, 2014;