



MEDIZINISCHE  
FAKULTÄT

# Forschungsbericht 2015

Institut für Experimentelle Innere Medizin

# 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  
Prof. Dr. rer. nat. habil. Inna N. Lavrik

## 3. Forschungsprofil

- NF- $\kappa$ B in Entzündung und Neoplasie
- NF- $\kappa$ B und Pathogen-Infektionen
- NF- $\kappa$ B und Apoptose
- Mathematische Modellierung von Signalprozessen
- Systembiologie Seneszenz
- Systembiologie Apoptose
- Massenspektrometrie

## 4. Forschungsprojekte

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

**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2014 - 31.12.2017

### **E3 Ubiquitin Ligase-abhängige NF- $\kappa$ B Regulation in der *Helicobacter pylori* Infektion**

Ziel des Projektes ist die Aufklärung des Mechanismus der NF- $\kappa$ B Regulation bei der Infektion mit dem humanpathogenen Keim *Helicobacter pylori*. Insbesondere soll die Regulation von TAK1 und assoziierte Faktoren, z.B. Ubiquitin E3 Ligasen untersucht werden.

---

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

**Förderer:** Bund; 01.06.2014 - 31.05.2017

### **Identifizierung neuer Zielmoleküle für die klinische Therapie der akuten myeloischen Leukämie**

Besonderheit des Forschungsverbundes ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Ärzten, Biochemikern und Systembiologen mit dem Ziel Mechanismen, die der akuten myeloischen Leukämie (AML) zugrunde liegen zu entschlüsseln. Hierzu werden von den Wissenschaftlern unter Einbindung von klinischer Expertise und Verfahren der Hochtechnologie (Massenspektrometrie) die experimentellen Daten in einem iterativen Prozess mittels mathematischer Methoden analysiert. Die Erkenntnisse aus dem Projekt sollen zur Entwicklung therapeutischer Interventionsstrategien, insbesondere zur Individualtherapie beitragen und können zudem zur Identifizierung wichtiger Biomarker bei der Diagnose der AML führen. Das vom BMBF geförderte e:Bio Projekt passt in hervorragender Weise in die Magdeburger Forschungslandschaft und erfüllt eine wichtige Brückenfunktion zwischen dem grundlagenorientierten OVGU-Forschungszentrum „**Dynamische Systeme: Biosystemtechnik** (CDS) und dem auf eine patientennahe klinische Krankenversorgung, exzellenter klinisch-wissenschaftlicher Ausbildung und translationaler Forschung ausgerichteten Gesundheitscampus Immunologie, Infektiologie und Inflammation (GC-I).

An dem Projekt sind die Magdeburger Arbeitsgruppen von Prof. Michael Naumann (Institut für Experimentelle Innere Medizin), Prof. Inna Lavrik (Bereich Translationale Entzündungsforschung), Prof. Thomas Fischer (Klinik für Hämatologie und Onkologie) und Prof. Kai Sundmacher (Lehrstuhl für Systemverfahrenstechnik und Direktor am Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme) beteiligt.

---

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

**Projektbearbeiter:** Schlüter, Naumann

**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2014 - 31.12.2017

**Immunregulatory function of the deubiquitylating enzymes A20 and OTUB1 in infectious and autoimmune diseases**

We focus on NF- $\kappa$ B-dependent immune response and their regulation by the DUBs A20 and otubain-1 (OTUB1). With respect to A20, we concentrate on its role in T cells, because our preliminary work shows that T cell-specific deletion of A20 has a protective effect in listeriosis and reduces the clinical severity of EAE (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis). We hypothesize that loss of A20 augments the expansion of pathogen-specific T cells, thus, resulting in improved control of *L. monocytogenes*. Moreover, its loss may lead to increased numbers of regulatory T cells in EAE. Thus, we characterize the molecular function of A20 in these disorders. In addition, we have established a novel conditional OTUB1-deficient mouse strain. OTUB1 has a preferential specificity for K48-linked ubiquitin chains but can also inhibit ubiquitin transfer from E2 to E3 ligases and, thus, block ubiquitination of E3 ligase target molecules. The *in vivo* function of OTUB1 is unknown and OTUB1-deficient mice have not been reported so far. First results from our novel conditional OTUB1-deficient mouse strain show that ubiquitous OTUB1 deletion results in embryonic lethality. However, mice with either DC- or T cell-specific OTUB1-deletion are viable, and we use these mouse strains to study the function of OTUB1 in DCs and T cells in listeriosis, toxoplasmosis and EAE. To gain mechanistic insights in the cellular function of OTUB1 we analyze its modifications and intricate interactions with target molecules during infection. The comparison of mice with DC and T cell-specific deletion of A20 and OTUB1, respectively, will help to understand the differential regulation of immune responses by these two NF- $\kappa$ B-regulating DUBs.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. habil. Inna Lavrik

**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.09.2014 - 31.08.2017

**CD95 Komplexe**

The induction of a particular CD95 pathway is crucially dependent on the formation of the corresponding signaling platform or multiprotein complex. The induction of apoptosis *via* CD95 is regulated by the death-inducing signaling complex, which comprises oligomerized, CD95, the adaptor protein FADD, procaspases-8/10 and cellular FLICE inhibitory proteins (c-FLIP). The interactions between the molecules at the DISC are based on the homotypic contacts. The DD of CD95 interacts with the DD of FADD, while the death-effector domain (DED) of FADD interacts with the N-terminal tandem DEDs of procaspase-8/10 and the c-FLIP proteins.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. habil. Inna Lavrik

**Förderer:** Bund; 01.06.2014 - 31.05.2017

**Identifizierung neuer Zielmoleküle für die klinische Therapie der akuten myeloischen Leukämie**

Die Erkenntnisse aus dem Projekt sollen zur Entwicklung therapeutischer Interventionsstrategien, insbesondere zur Individualtherapie beitragen und können zudem zur Identifizierung wichtiger Biomarker bei der Diagnose der AML führen.

An dem Projekt sind die Magdeburger Arbeitsgruppen von Prof. Michael Naumann (Institut für Experimentelle Innere Medizin), Prof. Inna Lavrik (Bereich Translationale Entzündungsforschung), Prof. Thomas Fischer (Klinik für Hämatologie und Onkologie) und Prof. Kai Sundmacher (Lehrstuhl für Systemverfahrenstechnik und Direktor am Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme) beteiligt.

---

**Projektleiter:** PD Dr. Thilo Kähne

**Projektbearbeiter:** Kähne, Naumann

**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.12.2012 - 31.12.2015

**Proteomanalytik und Massenspektrometrie**

Fortsetzung des Projekt Z1 im SFB 779. Das Z1 Projekt 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.

---

**Projektleiter:** Dr. Jörg Schaber

**Projektbearbeiter:** Soheil Rastgou

**Förderer:** Land (Sachsen-Anhalt); 01.12.2012 - 31.12.2015

**Signaling and control of arsenite detoxification in baker's yeast**

Development of a dynamic parameterized model of arsenite uptake and efflux in baker's yeast. The model simulates the signalling-mediated regulation of arsenite uptake and efflux in baker's yeast. The model can explain measured data and proposes several new mechanisms of arsenite toxicity.

---

**Projektleiter:** Dr. Jörg Schaber

**Projektbearbeiter:** Dr. Sofia Figueiredo

**Förderer:** Bund; 01.01.2013 - 31.08.2016

**SulfoSys: Sulfolobus Systems Biology: Exploiting the hot archaeal metabolic potential for Biotechnology**

Archaea harbor a unique metabolism, which is characterized by many new unusual enzymes and pathways. Archaeal genome sequencing reveals up to 50% of hypotheticals/proteins of unknown function and many homologs of common bacterial and eukaryotic metabolic enzymes are missing. Most current classical studies address only single unusual archaeal enzymes and in only very few cases complete pathways were analyzed. Therefore, the fascinating complexity of archaeal metabolism and also its regulation is still far from being understood and in respect to natural microbial biodiversity the third domain of Life the Archaea- is not commercially exploited so far.

---

**Projektleiter:** Dr. Jörg Schaber

**Förderer:** Bund; 01.11.2010 - 31.10.2015

**SysDamSen - Systembiologie DNA-schadensinduzierter vorzeitiger Seneszenz**

GERONTOSYS2 Nachwuchsgruppe SysDamSen: Systembiologie DNA-schadensinduzierter vorzeitiger zellulärer Seneszenz.

In der Nachwuchsgruppe werden Mechanismen zur Systembiologie DNA-schadensinduzierter vorzeitiger zellulärer Seneszenz untersucht.

## 5. Veröffentlichungen

### **Begutachtete Zeitschriftenaufsätze**

**Boehme, Julia Désirée; Pietkiewicz, Sabine; Lavrik, Inna; Jeron, Andreas; Bruder, Dunja**

Morphological and functional alterations of alveolar macrophages in a murine model of chronic inflammatory lung disease

In: Lung: an international journal on lungs, airways and breathing. - New York, NY: Springer, Bd. 193.2015, 6, S. 947-953;

[Imp.fact.: 2,271]

**Dubiel, Dawadschargal; Ordemann, Jürgen; Pratschke, Johann; Dubiel, Wolfgang; Naumann, Michael**

CAND1 exchange factor promotes Keap1 integration into cullin 3-RING ubiquitin ligase during adipogenesis

In: International journal of biochemistry & cell biology. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 66.2015, S. 95-100;

[Imp.fact.: 4,046]

**Dubiel, Dawadschargal; Rockel, Beate; Naumann, Michael; Dubiel, Wolfgang**

Diversity of COP9 signalosome structures and functional consequences

In: FEBS letters: for the rapid publication of short reports in biochemistry, biophysics, and molecular biology.

- Amsterdam [u.a.]: Elsevier; Bd. 589.2015, 19 Pt.A, S. 2507-2513;

[Imp.fact.: 3,169]

**Lapytsko, Anastasiya; Kollarovic, Gabriel; Ivanova, Lyubomira; Studencka, Maja; Schaber, Jörg**

FoCo - a simple and robust quantification algorithm of nuclear foci

In: BMC bioinformatics. - London: BioMed Central; Bd. 16.2015, Art.-Nr. 392, insges. 13 S.;  
[Imp.fact.: 2,576]

**Medunjanin, Senad; Daniel, Jan-Marcus; Weinert, Sönke; Dutzmann, Jochen; Burgbacher, Frank; Brecht, Sarah; Brümmer, Dennis; Kähne, Thilo; Naumann, Michael; Sedding, Daniel G.; Zuschratter, Werner; Braun-Dullaeus, Ruediger C.**

DNA-dependent protein kinase (DNA-PK) permits vascular smooth muscle cell proliferation through phosphorylation of the orphan nuclear receptor NOR1

In: Cardiovascular research. - Oxford: Oxford University Press, Bd. 106.2015, 3, S. 488-497;  
[Imp.fact.: 5,940]

**Mkrtchyan, Garik; Aleshin, Vasily; Parkhomenko, Yulia; Kaehne, Thilo; Salvo, Martino Luigi Di; Parroni, Alessia; Contestabile, Roberto; Vovk, Andrey; Bettendorff, Lucien; Bunik, Victoria**

Molecular mechanisms of the non-coenzyme action of thiamin in brain - biochemical, structural and pathway analysis

In: Scientific reports. - London: Nature Publishing Group; Bd. 5.2015, Art.-Nr. 12583, insges. 26 S.;  
[Imp.fact.: 5,578]

**Niewalda, Thomas; Michels, Birgit; Jungnickel, Roswitha; Diegelmann, Sören; Kleber, Jörg; Kähne, Thilo; Gerber, Bertram**

Synapsin determines memory strength after punishment- and relief-learning

In: The journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. - Washington, DC: Soc, Bd. 35.2015, 19, S. 7487-7502;  
[Imp.fact.: 6,344]

**Pietkiewicz, Sabine; Eils, Roland; Krammer, Peter H.; Giese, Natalia; Lavrik, Inna N.**

Combinatorial treatment of CD95L and gemcitabine in pancreatic cancer cells induces apoptotic and RIP1-mediated necroptotic cell death network

In: Experimental cell research: ECR. - Orlando, Fla: Academic Press, Bd. 339.2015, 1, S. 1-9;  
[Imp.fact.: 3,246]

**Pietkiewicz, Sabine; Schmidt, Jörn H.; Lavrik, Inna N.**

Quantification of apoptosis and necroptosis at the single cell level by a combination of imaging flow cytometry with classical Annexin V/propidium iodide staining

In: Journal of immunological methods: JIM. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 423.2015, S. 99-103;  
[Imp.fact.: 1,820]

**Prokhorova, Evgeniia A.; Zamaraev, Alexey V.; Kopeina, Gelina S.; Zhivotovsky, Boris; Lavrik, Inna N.**

Role of the nucleus in apoptosis: signaling and execution

In: Cellular and molecular life sciences: (CMLS). - Basel: Birkhäuser, Bd. 72.2015, 23, S. 4593-4612;  
[Imp.fact.: 5,808]

**Rastgou Talemi, Soheil; Kollarovic, Gabriel; Lapytsko, Anastasiya; Schaber, Jörg**

Development of a robust DNA damage model including persistent telomere-associated damage with application to secondary cancer risk assessment

In: Scientific reports. - London: Nature Publishing Group; Bd. 5.2015, Art.-Nr. 13540, insges. 13 S.;  
[Imp.fact.: 5,578]

**Reichenbach, Nicole; Herrmann, Ulrike; Kähne, Thilo; Schicknick, Horst; Pilot, Rainer; Naumann, Michael; Dieterich, Daniela C.; Gundelfinger, Eckart D.; Smalla, Karl-Heinz; Tischmeyer, Wolfgang**

Differential effects of dopamine signalling on long-term memory formation and consolidation in rodent brain

In: Proteome science: PS. - London: BioMed Central; Bd. 13.2015, Art.-Nr.13, insges. 17 S.;  
[Imp.fact.: 1,725]

**Schmidt, Jörn H.; Pietkiewicz, Sabine; Naumann, Michael; Lavrik, Inna N.**

Quantification of CD95-induced apoptosis and NF- $\kappa$ B activation at the single cell level

In: Journal of immunological methods: JIM. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 423.2015, S. 12-17;  
[Imp.fact.: 1,820]

**Schweitzer, Katrin; Naumann, Michael**

CSN-associated USP48 confers stability to nuclear NF- $\kappa$ B/RelA by trimming K48-linked Ub-chains  
In: Biochimica et biophysica acta / Molecular cell research. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 1853.2015, 2, S. 453-469;  
[Imp.fact.: 5,019]

**Wurm, Rebecca; Just, Sissy; Wang, Xu; Wex, Katharina; Schmid, Ursula; Blanchard, Nicolas; Waisman, Ari; Schild, Hans-Jörg; Naumann, Michael; Schlüter, Dirk; Nishanth, Gopala**

Protective dendritic cell responses against listeriosis induced by the short form of the deubiquitinating enzyme CYLD are inhibited by full-length CYLD

In: European journal of immunology. - Weinheim: Wiley-VCH, Bd. 45.2015, 5, S. 1366-1376;  
[Imp.fact.: 4,034]

**Xuan, Nguyen Thi; Wang, Xu; Nishanth, Gopala; Waisman, Ari; Borucki, Katrin; Isermann, Berend; Naumann, Michael; Deckert, Martina; Schlüter, Dirk**

A20 expression in dendritic cells protects mice from LPS-induced mortality

In: European journal of immunology. - Weinheim: Wiley-VCH, Bd. 45.2015, 3, S. 818-828;  
[Imp.fact.: 4,034]

**Yazdi, Samira; Durdagi, Serdar; Naumann, Michael; Stein, Matthias**

Structural modeling of the N-terminal signal-receiving domain of I $\kappa$ B $\alpha$

In: Frontiers in molecular biosciences. - Lausanne: Frontiers; Bd. 2.2015, Art.-Nr. 32, insges. 16 S.;

**Zamaraev, Alexey V.; Kopeina, Gelina S.; Zhivotovsky, Boris; Lavrik, Inna N.**

Cell death controlling complexes and their potential therapeutic role

In: Cellular and molecular life sciences: (CMLS). - Basel: Birkhäuser, Bd. 72.2015, 3, S. 505-517;  
[Imp.fact.: 5,808]

**Abstracts**

**Naumann, Michael; Feige, M.; Sokolova, Olga**

The role of Helicobacter pylori-induced canonical- and non-canonical NF- $\kappa$ B signaling in cell survival

In: Helicobacter. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell; Bd. 20.2015, Suppl. 1, Abs. P04.18, S. 108-109;  
[Imp.fact.: 4,106]

**Dissertationen**

**Wang, Xu; Schlüter, Dirk [Gutachter]**

Astrocyte-specific function of A20 and FasL in experimental autoimmune encephalomyelitis. - Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2015; X, 93 Bl.: graph. Darst.;