



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2016

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. HochschullehrerInnen

Prof. Dr. rer. nat. habil. Michael Naumann

3. Forschungsprofil

- NF- κ B in Entzündung und Neoplasie
- NF- κ B und Pathogen-Infektionen
- NF- κ B und Apoptose
- Wirkstoffforschung
- Mathematische Modellierung von Signalprozessen
- Systembiologie Seneszenz
- Massenspektrometrie

4. Forschungsprojekte

Projektleitung: Prof. Dr. Michael Naumann

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2014 - 31.12.2017

E3 Ubiquitin Ligase-abhängige NF- κ B Regulation in der *Helicobacter pylori* Infektion

Ziel des Projektes ist die Aufklärung des Mechanismus der NF- κ 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.

Projektleitung: 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.

Projektleitung: Prof. Dr. Michael Naumann

Projektbearbeitung: Schlüter, Naumann

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2014 - 31.12.2017

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

We focus on NF- κ 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- κ B-regulating DUBs.

Projektleitung: 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.

Projektleitung: 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.

Projektleitung: Dr. Jörg Schaber

Projektbearbeitung: 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.

5. Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Aksenova, V. I.; Kopeina, Gelina S.; Zamaraev, Alexey V.; Zhivotovsky, Boris D.; Lavrik, Inna N.

Mechanism of caspase-2 activation upon DNA damage

In: Doklady biochemistry and biophysics: a journal of Russian Academy of Sciences. - Dordrecht []: Springer Science & Business Media B.V, Bd. 467.2016, 1, S. 132-135;

[Imp.fact.: 0,394]

Backert, Steffen; Neddermann, Matthias; Maubach, Gunter; Naumann, Michael

Pathogenesis of Helicobacter pylori infection

In: Helicobacter. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell; Bd. 21 (2016), Suppl.1, Seite 19-25;

[Imp.fact.: 3,920]

Börsch, Anastasiya; Schaber, Jörg

How time delay and network design shape response patterns in biochemical negative feedback systems

In: BMC systems biology. - London: BioMed Central; Bd. 10 (2016), Art.-Nr. 82, insges. 10 S.;

[Imp.fact.: 2,213]

Fernández-Orth, Juncal; Ehling, Petra; Ruck, Tobias; Pankratz, Susann; Hofmann, Majella-Sophie; Landgraf, Peter; Dieterich, Daniela C.; Smalla, Karl-Heinz; Kähne, Thilo; Seebohm, Guiscard; Budde, Thomas; Wiendl, Heinz; Bittner, Stefan; Meuth, Sven G.

14-3-3 proteins regulate K2P5.1 surface expression on T lymphocytes

In: Traffic: the international journal of intracellular transport. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 17.2016;

[Imp.fact.: 3,721]

Figueiredo, Ana Sofia; Schumacher, Anne

The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy

In: Immunology: an official journal of the British Society for Immunology. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell, Bd. 148.2016, 1, S. 13-21;

[Imp.fact.: 4,078]

Gumlich, Linda; Kähne, Thilo; Naumann, Michael; Kilic, Ergin; Jung, Klaus; Dubiel, Wolfgang

New insights into the mechanism of COP9 signalosome/cullin-RING ubiquitin-ligase pathway deregulation in urological cancers

In: International review of cell and molecular biology. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 323.2016, S. 181-229;

[Imp.fact.: 3,752]

Ivanisenko, Nikita V.; Hillert, Laura; Ivanisenko, Vladimir A.; Lavrik, Inna N.

Design and experimental validation of small-molecule inhibitors of the FADD protein

In: Russian journal of genetics / Applied Research. - Moscow: MAIK Nauka/Interperiodica Publ, Bd. 6.2016, 7, S. 778-784;

[Imp.fact.: 0,448]

Ivanisenko, Nikita V.; Lavrik, Inna N.; Ivanisenko, Vladimir A.

Computer simulation of the spatial structures of MUC1 peptides capable of inhibiting apoptosis

In: Russian journal of genetics / Applied Research. - Moscow: MAIK Nauka/Interperiodica Publ, Bd. 6.2016, 7, S. 771-777;

[Imp.fact.: 0,448]

Kähne, Thilo; Richter, Sandra; Kolodziej, Angela; Smalla, Karl-Heinz; Pielot, Rainer; Engler, Alexander; Ohi, Frank W.; Dieterich, Daniela C.; Seidenbecher, Constanze; Tischmeyer, Wolfgang; Naumann, Michael; Gundelfinger, Eckart D.

Proteome rearrangements after auditory learning - high-resolution profiling of synapse-enriched protein fractions from mouse brain

In: Journal of neurochemistry: official journal of the International Society for Neurochemistry; JN. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 138.2016, 1, S. 124-138;

[Imp.fact.: 3,842]

Kleber, Jörg; Chen, Yi-Chun; Michels, Birgit; Saumweber, Timo; Schleyer, Michael; Kähne, Thilo; Buchner, Erich; Gerber, Bertram

Synapsin is required to boost memory strength for highly salient events

In: Learning & memory. - Plainview, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Bd. 23.2016, 1, S. 9-20;

[Imp.fact.: 2,906]

Kollarovic, Gabriel; Studencka, Maja; Ivanova, Lyubomira; Lauenstein, Claudia; Heinze, Kristina; Lapytsko, Anastasiya; Rastgou Talemi, Soheil; Figueiredo, Ana Sofia; Schaber, Jörg

To senesce or not to senesce - how primary human fibroblasts decide their cell fate after DNA damage

In: Aging: open-access Impact journal on aging. - [S.I.]: Impact Journals, LLC, Bd. 8.2016, 1, S. 158-177;

[Imp.fact.: 3,979]

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

Identification of new complex for caspase-2 activation after DNA damage

In: Russian journal of bioorganic chemistry. - Moscow: MAIK Nauka/Interperiodica Publ, Bd. 42.2016, 1, S. 74-82;

[Imp.fact.: 0,660]

Lange, Maximilian; Schaber, Jörg; Marx, Andreas; Jäckel, Greta; Badeck, Franz-Werner; Seppelt, Ralf; Doktor, Daniel
Simulation of forest tree species bud burst dates for different climate scenarios - chilling requirements and photo-period may limit bud burst advancement

In: International journal of biometeorology: IJB; journal of the International Society of Biometeorology. - Berlin:

Springer, Bd. 60.2016, 11, S. 1711-1726;

[Imp.fact.: 2,309]

Lapytsko, Anastasiya; Schaber, Jörg

The role of time delay in adaptive cellular negative feedback systems

In: Journal of theoretical biology. - London: Academic Press, Bd. 398.2016, S. 64-73;

[Imp.fact.: 2,049]

Lavrik, Inna N.; Samsonova, Maria G.

The systems biology of signaling pathways

In: Biophysics. - Moscow: Maik Nauka/Interperiodica, Bd. 61.2016, 1, S. 78-84;

Möhle, Luisa; Israel, Nicole; Paarmann, Kristin; Krohn, Markus; Pietkiewicz, Sabine; Müller, Andreas; Lavrik, Inna N.; Buguliskis, Jeffrey S.; Schott, Björn H.; Schlüter, Dirk; Gundelfinger, Eckart D.; Montag, Dirk; Seifert, Ulrike; Pahnke, Jens; Dunay, Ildiko Rita

Chronic *Toxoplasma gondii* infection enhances [beta]-amyloid phagocytosis and clearance by recruited monocytes

In: Acta Neuropathologica Communications. - London: Biomed Central; Bd. 4.2016, Art.-Nr. 25, insges. 19 S.;

Oh, In Soo; Textoris-Taube, Kathrin; Sung, Pil Soo; Kang, Wonseok; Gorny, Xenia; Kähne, Thilo; Hong, Seon-Hui; Choi, Young Joon; Cammann, Clemens; Naumann, Michael; Kim, Jong Hoon; Park, Su-Hyung; Yoo, Ook Joon; Kloetzel, Peter M.; Seifert, Ulrike; Shin, Eui-Cheol

Immunoproteasome induction is suppressed in hepatitis C virus-infected cells in a protein kinase R-dependent manner

In: Experimental and molecular medicine: EMM. - Seoul: Soc; Bd. 48 (2016), Art.-Nr. e270, insges. 10 S.;

[Imp.fact.: 5,164]

Popik, Olga V.; Ivanisenko, Timofey V.; Saik, Olga V.; Petrovskiy, Evgeny D.; Lavrik, Inna N.; Ivanisenko, Vladimir A.

NACE - a web-based tool for prediction of intercompartmental efficiency of human molecular genetic networks

In: Virus research: an international journal of molecular and cellular virology. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 218.2016, S. 79-85;
[Imp.fact.: 2,526]

Popik, Olga V.; Petrovskiy, Evgeny D.; Mishchenko, Elena L.; Lavrik, Inna N.; Ivanisenko, Vladimir A.

Mosaic gene network modelling identified new regulatory mechanisms in HCV infection

In: Virus research: an international journal of molecular and cellular virology. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 218.2016, S. 71-78;
[Imp.fact.: 2,526]

Sleich, Kolja; Buchbinder, Jörn H.; Pietkiewicz, Sabine; Kähne, Thilo; Warnken, Uwe; Öztürk, Selcen; Schnölzer, Martina; Naumann, Michael; Krammer, Peter H.; Lavrik, Inna

Molecular architecture of the DED chains at the DISC - regulation of procaspase-8 activation by short DED proteins c-FLIP and procaspase-8 prodomain

In: Cell death and differentiation. - Houndmills, Basingstoke: Nature Publishing Group, Bd. 23.2016, 4, S. 681-694;
[Imp.fact.: 8,218]

Schweitzer, Katrin; Pralow, Alexander; Naumann, Michael

p97/VCP promotes Cullin-RING-ubiquitin-ligase/proteasome-dependent degradation of IB and the preceding liberation of RelA from ubiquitinated IB

In: Journal of cellular and molecular medicine: an international journal; JCOMM. - Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, Bd. 20.2016, 1, S. 58-70;
[Imp.fact.: 4,938]

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

Nutrient restriction in combinatory therapy of tumors

In: Molecular biology. - Moscow: MAIK Nauka/Interperiodica Publ, Bd. 50.2016, 3, S. 362-378;
[Imp.fact.: 0,612]

Talemi, Soheil Rastgou; Tiger, Carl-Fredrik; Andersson, Mikael; Babazadeh, Roja; Welkenhuysen, Niek; Klipp, Edda; Hohmann, Stefan; Schaber, Jörg

Systems level analysis of the yeast osmo-stat

In: Scientific reports. - London: Nature Publishing Group; Bd. 6 (2016), Art.-Nr. 30950, insges. 12 S.;
[Imp.fact.: 5,228]

Wex, Katharina; Schmid, Ursula; Just, Sissy; Wang, Xu; Wurm, Rebecca; Naumann, Michael; Schlüter, Dirk; Nishanth, Gopala

Receptor-interacting protein kinase-2 inhibition by CYLD impairs antibacterial immune responses in macrophages

In: Frontiers in immunology. - Lausanne: Frontiers Media; Bd. 6.2016, Art.-Nr. 650, insges. 13 S.;
[Imp.fact.: 5,695]

Yazdi, Samira; Naumann, Michael; Stein, Matthias

Double phosphorylation-induced structural changes in the signal-receiving domain of I[κ]B[α] in complex with NF-[κ]B

In: Proteins: structure, function, and bioinformatics. - New York, NY: Wiley-Liss, Bd. 84.2016;
[Imp.fact.: 2,499]

Zimmer, Christoph; Sleich, Kolja; Lavrik, Inna

Parameter identification using stochastic simulations reveals a robustness in CD95 apoptotic response

In: Molecular BioSystems. - Cambridge: Royal Society of Chemistry, Bd. 12.2016, 5, S. 1486-1495;
[Imp.fact.: 2,829]

Dissertationen

Yazdi, Samira; Naumann, Michael [GutachterIn]; Weiß, Helmut [GutachterIn]

The structural dynamics of soluble and membrane proteins explored through molecular simulations. - Magdeburg, 2016; iv, 131 Seiten: Illustrationen
[Literaturverzeichnis: Seite 107-129];