

Abteilungsdirektor/in | Head of Department

Prof. Dr. med. Dörthe M. Katschinski (seit 01.03.2006)

Prof. Dr. med. G. Burckhardt (kommissarische Leitung 01.10.2004 – 28.02.2006)

Prof. Dr. rer. nat. Markus Hecker (bis 30.09.2004)

Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

Telefon

Katschinski, Dörthe M.	Prof. Dr. med.	katschinski@physiol.med.uni-goettingen.de	39-9778
-------------------------------	----------------	---	---------

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

Hägele, Sonja (seit 06/2006)	Dr. rer. nat.	haegele@physiol.med.uni-goettingen.de	39-5891
-------------------------------------	---------------	---------------------------------------	---------

Teichert, Sabine (seit 05/2006)	Dr. rer. nat.	teichert@physiol.med.uni-goettingen.de	39-5891
--	---------------	--	---------

Kleinschmidt, Malte (seit 06/2006)	Dr. rer. nat.	kleinschmidt@physiol.med.uni-goettingen.de	39-5891
---	---------------	--	---------

Forschungsschwerpunkte

- ▶ Mechanismen des Sauerstoff-Sensing
- ▶ Altersabhängige Expression und Funktion der zellulären „Sauerstoffsensoren“ Prolylhydroxylase1-3 im Herzen
- ▶ Bedeutung von HSP90 für die hypoxische Stabilisierung von HIF-1 α
- ▶ Organ-spezifische Regulation und Funktion von HIF-1 α

Research Foci

- ▶ Mechanisms of Oxygen Sensing
- ▶ Age-dependent Expression and Function of the Oxygen Sensor Prolylhydroxylase 1-3 in the Heart
- ▶ Impact of HSP90 for the Hypoxic Stabilization of HIF-1 α
- ▶ Organ-Specific Regulation and Function of HIF-1 α

Einleitung

Das wissenschaftliche Interesse der Abteilung gilt der Beeinflussung von zellphysiologischen Funktionen durch Sauerstoff. Der Transkriptionsfaktor Hypoxie-induzierbarer Faktor-1 α (HIF-1 α) ist der Master-Regulator für die sauerstoffabhängige Genexpression. Unter normoxischen Bedingungen ist HIF-1 α nicht detektierbar, da es sehr schnell ubiquitiniert und im Proteasom proteolytisch abgebaut wird. Dieser Vorgang wird über einen von Hippel-Lindau Tumorsuppressor (pVHL)-vermittelten Prozess gesteuert. pVHL bindet dabei HIF-1 α und koppelt es so an einen größeren Proteinkomplex, der schließlich zur kovalenten Verknüpfung von Polyubiquitin mit HIF-1 α führt. Unter hypoxischen Bedingungen wird die polyubiquitinierung inhibiert und HIF-1 α stabilisiert. Danach wird HIF-1 α post-translational modifiziert, transloziert in den Kern, heterodimerisiert mit ARNT, bindet DNA an spezifischen Stellen, rekrutiert Ko-Faktoren und aktiviert schließlich die Expression von sauerstoffabhängigen Genen. Zu diesen Genen gehören u.a. der Vaskuläre Endotheliale Wachstumsfaktor (Angiogenese), der Glukosetransporter-1 und glykolytische Enzyme (metabolische Adaptation) sowie Erythropoietin und Transferrin (Erythropoese und Eisenstoffwechsel). Kürzlich wurden HIF-1 α Prolyl-4-Hydroxylasen (PHD) entdeckt, die unter Verbrauch von Sauerstoff die Proline 402 und 564 von HIF-1 α hydroxylieren. Diese Hydroxylierung ist für die Bindung von pVHL absolut notwendig; d.h. unter hypoxischen Bedingungen wird HIF-1 α nicht hydroxyliert, pVHL kann nicht binden, und HIF-1 α wird somit stabilisiert. Mittlerweile wurden insgesamt drei HIF-1 α modifizierende PHDs identifiziert (PHD1, 2 und 3). Die Regulation von HIF-1 α ist bedeutsam in physiologischen (z. B. Angiogenese/Vaskulogenese, Höhenanpassung) aber auch pathologischen (z. B. ischämische Erkrankungen, Wachstum und Metastasierung von Tumoren, Wundheilung) Situationen mit reduziertem Sauerstoffpartialdruck. Eine gezielte Beeinflussung der HIF-1 α Stabilität und Aktivität könnte daher die Anpassungsfähigkeit gegenüber Gewebhypoxie verbessern. Umgekehrt könnte eine gezielte Destabilisierung von HIF-1 α zur anti-Angiogenese (z. B. im Rahmen von Tumorthapien) genutzt werden.

Preface

The general research focus of the Department is the influence of hypoxia on cell physiology. The hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) is the master regulator for oxygen-dependent gene expression. Since HIF-1 α is quickly ubiquitinated and degraded via the proteasome in normoxia, the protein is almost not detectable under this condition. The degradation is triggered by the von Hippel-Lindau (pVHL) protein. pVHL is binding HIF-1 α and couples the protein to an ubiquitin complex, which finally results in the polyubiquitination of HIF-1 α . Under hypoxic conditions HIF-1 α is stabilized since the ubiquitination is inhibited. After stabilization, HIF-1 α is posttranslationally modified, accumulates in the nucleus, heterodimerizes with ARNT, binds DNA on specific sequences, recruits co-factors and

activates finally the expression of oxygen-dependent genes. Among those are VEGF (angiogenesis), Glut-1 and glycolytic enzymes (metabolic adaptation) as well as erythropoietin and transferrin (erythropoiesis and iron metabolism). Recently, HIF-1 α modifying Prolyl-4-Hydroxylases have been identified, which hydroxylate proline 402 and 564 of HIF-1 α under consumption of oxygen. The hydroxylation is strictly necessary for the binding of pVHL. Since under hypoxic conditions HIF-1 α is not hydroxylated, pVHL can not bind, which results in HIF-1 α stabilization. Totally, three HIF-1 α modifying PHDs have been identified (PHD1, 2 and 3). The regulation of HIF-1 α is involved in physiological (for example angiogenesis/vasculogenesis) but also under pathophysiological conditions (for example ischemic diseases, growth and metastasis of tumours, wound healing). Targeting HIF-1 α stability or HIF-1 activity could therefore be of use for the adaptation towards tissue hypoxia. In tumour tissue on the other hand, a destabilization may be useful for anti-angiogenesis purposes.

1. Mechanismen des Sauerstoff-Sensing

Während in Bakterien die Mechanismen zur Erfassung der Sauerstoffkonzentration gut beschrieben sind, ist die Regulation in Säugetieren noch weitgehend unklar. In stickstofffixierenden Knöllchenbakterien ist das PAS Protein FixL entscheidend für die sauerstoffabhängige Genexpression. Kürzlich konnten wir ein homologes Protein (PASKIN) in Säugetieren beschreiben und in der Maus durch homologe Rekombination inaktivieren. Bestimmung der organspezifischen Expression, Substratspezifität sowie Bindungspartner von PASKIN sollen helfen, die Mechanismen des Sauerstoffsensing sowie die evolutionäre Entwicklung besser zu verstehen.

1. Mechanisms of Oxygen Sensing

Although in bacteria the mechanisms of oxygen sensing are well described, the oxygen sensing mechanisms in mammals are not totally understood. The PAS protein FixL is triggering oxygen-mediated gene expression in nitrogen fixing rhizobia. Recently, we described a mammalian protein, which is homologue to FixL, named the protein PASKIN and developed a PASKIN knock out mouse. We are investigating the organ-specific expression as well as PASKIN binding partners, which should help to understand the development of oxygen sensing mechanisms from an evolutionary point of view.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. Dörthe M. Katschinski

Dr. Jana Reissmann, Martin-Luther Universität Halle

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. Roland H. Wenger, Institut für Physiologie, Universität Zürich, Zürich, Schweiz

Prof. Dr. J. Rutter, Department of Biochemistry, School of Medicine, University of Utah, Utah, USA

Drittmittelförderung | Funding

DFG, Normalverfahren DFG Ka 1269/7-1, 2005-2007

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Katschinski DM, Marti HH, Wagner KF, Shibata J, Eckhardt K, Martin F, Depping R, Paasch U, Gassmann M, Ledermann B, Desbaillets I, Wenger RH (2003) Targeted disruption of the mouse PAS domain serine/threonine kinase PASKIN. *MOL CELL BIOL*, 23(19): 6780-9.

2. Altersabhängige Expression und Funktion der zellulären „Sauerstoffsensoren“ Prolylhydroxylase1-3 im Herzen

HIF-1 α ist verantwortlich für die Anpassung von Zellen an einen erniedrigten Sauerstoffpartialdruck. Wir konnten in murinen sowie humanen Herzproben eine Abnahme der HIF-1 α Expression mit zunehmendem Alter sowie parallel dazu einen Anstieg der HIF α degradierenden Prolylhydroxylase 3 (PHD3) nachweisen. Sowohl im menschlichen als auch im murinen Herzgewebe war die PHD3 die am höchsten exprimierte PHD. Um die Bedeutung von HIF-1 α bzw. der kardial exprimierten PHD3 für den Altersherzphänotyp zu identifizieren, wurde eine cDNA Bank mit der PHD3 cDNA als Köder in einem Hefescreen untersucht. Die Bedeutung von drei PHD3 interagierenden Transkriptionsfaktoren/transkriptionellen Koaktivatoren (Aktivierender Transkriptionsfaktor 4, Friend of GATA-2 und Megakaryoblastischer Leukämiefaktor 1) für den kardialen Altersphänotyp wird weiter untersucht. Basierend auf dem Befund, dass die PHDs mit Faltungshelferenzymen (FKBP38) interagieren können, wird überprüft werden, ob diese Interaktion zur Modulation der PHD Aktivität ausgenutzt werden kann.

2. Age-dependent Expression and Function of the Oxygen sensor Prolylhydroxylase 1-3 in the Heart

HIF-1 α is important for the adaptation of cells towards a decreased partial oxygen pressure. We have described a decrease of HIF-1 α expression but increased expression of the HIF α destructing PHD3 with advanced age in murine and human heart samples. Compared to the other two PHDs, for PHD3 highest levels were found in human and murine heart tissue. To identify the importance of HIF-1 α and PHD3 for the age-dependent heart phenotype, a cDNA library was screened with PHD3 as bait. The importance of three PHD3 interacting transcription factors/transcriptional co-activators (activating transcription factor 4, friend of GATA-2 and megakaryoblastic leukaemia factor 1) is being further investigated. Since we also identified the folding helper enzyme (FKBP38) as PHD interacting partner, we are investigating, if this protein-protein interaction can be of use to modulate PHD activity.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. Dörthe M. Katschinski
Dr. Jens Köditz, Martin-Luther Universität Halle
Dr. Sabine Teichert

Kooperationen | Cooperations

Junioprof. Dr. Susanne Rohrbach, Institut für Pathophysiologie, Martin-Luther Universität Halle

PD Dr. Andreas Simm, Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Martin-Luther Universität Halle

Drittmittelförderung | Funding

DFG, Normalverfahren DFG Ka 1269/8-1, 2005-2007

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Rohrbach S, Simm A, Pregla R, Franke C, Katschinski DM (2005) Age-dependent increase of prolyl-4-hydroxylase domain (PHD) 3 expression in human and mouse heart. *BIOGERONTOLOGY*, 6(3): 165-71.

3. Bedeutung von HSP90 für die hypoxische Stabilisierung von HIF-1 α

In vorangegangenen Arbeiten wurde durch die Abteilung die Bedeutung des Hitze Schock Proteins (HSP)90 für die hypoxische Stabilisierung sowie Aktivierung von HIF-1 α beschrieben. Basierend auf diesen Befunden sollte eine gezielte Stabilisierung bzw. Degradation von HIF-1 α möglich sein, was u.a. im Rahmen von ischämischen Erkrankungen bzw. Anti-Tumortherapien ausgenutzt werden könnte. Dazu wird zur Zeit eine umfassende Charakterisierung der Proteininteraktion von HSP90 mit HIF-1 α vorgenommen mit dem Ziel, die interagierenden Proteindomänen zu identifizieren (Co-Immünpräzipitationen, Yeast-two hybrid screening, Proteindeletionen/Punktmutationen). Es wird überprüft, inwieweit mit HSP90 Antagonisten oder Agonisten eine gezielte HIF-1 α Stabilisierung/Destabilisierung vorgenommen werden kann und auf diesem Wege angiogene Prozesse beeinflusst werden können (Chorioallantoismembran-Angiogenese-Assay).

3. Impact of HSP90 for the Hypoxic Stabilization of HIF-1 α

In our previous work we described the importance of the heat shock protein 90 (HSP90) for the hypoxic stabilization and activation of HIF-1 α . Based on these data a targeted stabilization or degradation should be possible, which may be of use for ischemic diseases or anti-tumour therapies. Therefore, we currently investigate the protein-protein interaction of HSP90 and HIF-1 α with the goal to identify the interacting protein domains (Co-immunoprecipitation, yeast-two hybrid screening, and protein domain deletion/point mutation). In current experiments we are determining, if HIF-1 α can be purposely stabilized or destabilized and thus for example angiogenesis be modified (chorioallantoic membrane assay).

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. Dörthe M. Katschinski
Nadia Ibrahim, Martin-Luther Universität Halle

Drittmittelförderung | Funding

Einzelverfahren des Land Sachsen-Anhalt (FKZ3515A/0603M), DAAD

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Ibrahim NO, Hahn T, Franke C, Stiehl DP, Wirthner R, Wenger RH, Katschinski DM (2005) Induction of the hypoxia-inducible factor system by low levels of heat shock protein 90 inhibitors. *CANCER RES*, 65(23): 11094-100.

Katschinski DM, Le L, Schindler SG, Thomas T, Voss AK, Wenger RH (2004) Interaction of the PAS B domain with HSP90 accelerates hypoxia-inducible factor-1alpha stabilization. *CELL PHYSIOL BIOCHEM*, 14(4-6): 351-60.

4. Organ-spezifische Regulation und Funktion von HIF-1 α

Der Hoden ist das menschliche Organ mit einem sehr niedrigen Gewebe pO₂. Zusätzlich ist der Hoden deutlichen Temperaturschwankungen ausgesetzt. Es ist kürzlich gelungen, eine spezifische Expression einer Isoform von HIF-1 α in Spermien der Maus und des Menschen zu identifizieren. Die Isoformen zeigen eine konstitutive Inhibition der endogenen HIF-1 Aktivierung, da sie selber nicht mehr DNA binden können. Die Funktion der Isoform wird sowohl in einem knock out Mausmodell als auch in vitro untersucht werden.

4. Organ-specific Regulation and Function of HIF-1 α

Testis represents an organ with a low pO₂. In addition, the testis is exposed towards strong temperature challenges. We have recently identified a mouse and human testis-specific isoform of HIF-1 α . These isoforms display a constitutive inhibition of the endogenous HIF-1 activity, since they are missing the DNA binding domain. The function of the isoforms is investigated in a knock out mouse model as well as in vitro.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. Dörthe M. Katschinski
Dr. Sonja Hägele

Kooperationen | Cooperations

Dr. B. Behnam, Department of Biology, University College London, London, UK
Prof. A. Sitkovsky, New England Inflammation and Tissue Protection Institute, Northeastern University, Boston, Massachusetts, USA
Prof. Dr. Roland H. Wenger, Institut für Physiologie, Universität Zürich, Zürich, Schweiz

Drittmittelförderung | Funding

DFG, Normalverfahren DFG Ka 1269/5-1 und 5-2, 2003-2006

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Wenger RH, Katschinski DM (2005) The hypoxic testis and post-meiotic expression of PAS domain protein. *SEM CELL DEV BIOL*, 16: 547-53.

Depping R, Hägele S, Wagner KF, Wiesner RJ, Camenisch G, Wenger RH, Katschinski DM (2004) A dominant-negative isoform of hypoxia-inducible factor-1 alpha specifically expressed in human testis. *BIOL REPROD*, 71(1): 331-9.

Anhang | Appendix

Habilitationen

Cattaruzza M, Dehnungsinduzierte Expression des Endothelin B Rezeptors in glatten Gefäßmuskelzellen und seine Bedeutung beim vaskulären Remodeling. Habilitation Universität Göttingen 2004.

Wagner AH, Therapeutisches Potential von Transkriptionsfaktor-Decoy-Oligonukleotiden. Habilitation Universität Göttingen 2003.

Medizinische Dissertationen (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Doctorate Theses (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Baumgarten S, Dr. med., Zyklische Deformation und reaktive Sauerstoffspezies - Kontrolle der CD40-Expression in humanen Endothelzellen. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Eberhardt I, Dr. med., Molekulare Mechanismen der dehnungsinduzierten Expression des Endothelin-B-Rezeptors in glatten Gefäßmuskelzellen. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Fleischer J, Dr. med., Aufnahmemechanismus von Decoy-Oligonukleotiden in humane Endothelzellen Therapeutisches Potential. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Güldenpoh B, Dr. med., Untersuchungen zur Bedeutung der CD 154-vermittelten Endothelzellen-Leukozyten-Interaktion. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Kautz O, Dr. med., Einfluss der deformationsinduzierten Redoxenzymexpression auf die anti-arteriosklerotischen Eigenschaften humaner Endothelzellen. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Lattrich C, Dr. med., Zyxin ist ein spezifischer Vermittler von Dehnungsreizen in glatten Gefäßmuskelzellen. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Laubert T, Dr. med., Zfml als Stabilisator des differenzierten Phänotyps kultivierter Rattenherzmuskelzellen. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Schwabe O, Dr. med., Verminderung der Zytokin-vermittelten Expression der induzierbaren NO-Synthase durch Atorvastatin in nativen Segmenten der Rattenaorta. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Schroeter M, Dr. med., Untersuchungen zur kardioprotektiven Wirkung von Östrogenen - Bedeutung endothelial gebildeter Sauerstoffradikale. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Preise und Auszeichnungen | Prizes and Awards

Prof. Dr. Dörthe M. Katschinski

Wilhelm-Roux Förderpreis der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther Universität Halle für hervorragende wissenschaftliche Leistungen auf dem Gebiet der Sauerstoff-regulierten Genexpression., 2004

DuBois Preis der Deutschen Physiologischen Gesellschaft für hervorragende wissenschaftliche Leistungen auf dem Gebiet der Physiologie, 2004

Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen | Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees

Prof. Dr. Dörthe M. Katschinski

Mitglied der Deutschen Physiologischen Gesellschaft

Herausgebertätigkeit | Editorial Work

Physiologisch, Zeitschrift der Deutschen Physiologischen Gesellschaft

Internationale wissenschaftliche Kooperationen

International Scientific Cooperations

Dr. B. Behnam, Department of Biology, University College London, London, UK
Prof. Dr. R. S. Johnson, Division of Biological Sciences, Molecular Biology Section, University of California, USA

Prof. Dr. J. Rutter, Department of Biochemistry, School of Medicine, University of Utah, Utah, USA

Prof. A. Sitkovsky, New England Inflammation and Tissue Protection Institute, Northeastern University, Boston, Massachusetts, USA

Prof. Dr. Roland H. Wenger, Institut für Physiologie, Universität Zürich, Zürich, Schweiz

Stipendiaten/Stipendiatinnen | Scholarship Holders

Nadia Omer Ibrahim, DAAD, 10/2003- 05/2006

Gastwissenschaftler/innen | Guest Scientists

Dr. Gieri Camenisch, Institut für Physiologie, Zürich, Schweiz, 10/2003

Firmenkooperationen | Industrial Cooperations

Bayer Healthcare AG, Wuppertal, Deutschland

Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte

Specialised Research Equipment

Sauerstoff-regulierbare Brutschränke

Sauerstoff-regulierbare Werkbank