

Institut für Zelluläre Chemie

■ Direktor: Prof. Dr. Rita Gerardy-Schahn

Tel.: 0511 / 532-9801, 9802 • E-Mail: gerardy-schahn.rita@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/zellulaere_chemie.html

Forschungsprofil

Die wissenschaftlichen Themen des Instituts für Zelluläre Chemie werden durch das Interesse an der Biosynthese und Funktion zellulärer Glykokonjugate gebündelt. Als Glykokalyx (über Proteine oder Lipide gebunden) bilden die Zucker den äußeren Saum der tierischen Zelle und im Wesentlichen das „Vokabular“, mit dessen Hilfe die Zelle in Kommunikation mit ihrer Umgebung tritt. Veränderungen im Glykosylierungsmuster können schnell erreicht werden und begleiten die Steuerung zahlreicher (mit hoher Wahrscheinlichkeit aller) biologischen Prozesse. Einige Beispiele in Vertebraten sind: die Ausbildung ontogenetischer Muster, Adhärenz und Wanderung von Entzündungs- und Nervenzellen, Entwicklung und Metastasierung von Tumorzellen. Im letzteren Falle werden Glykotope auch genutzt, um „Tarnkappen“ auszubilden, welche die Tumorzellen vor dem Immunsystem schützen. Schließlich ist die Empfindlichkeit eines Organismus für Pathogene im Wesentlichen über die anwesenden Zuckerdeterminanten bestimmt.

Im Institut für Zelluläre Chemie konzentrieren wir uns auf die Darstellung von Glykosylierungswegen im Verlauf zellulärer Entwicklungsprogramme, um so biologische Schalter zu definieren, über deren Beeinflussung das Differenzierungsprogramm von Zellen unterbrochen, in seiner Richtung verändert, oder, wie im Falle regenerativer Vorgänge gefordert, umgekehrt werden kann. Ein Schwerpunkt liegt hierbei auf Tiermodellen, mit denen die Bedeutung von Sialinsäure in der Organogenese untersucht werden kann. Im Mittelpunkt der Juniorprofessur „Glykoparasitologie“ steht die Darstellung von Unterschieden in den Glykosylierungswegen von eukaryontischen Pathogenen (*Aspergillus fumigatus*; *Leishmania major*) und ihres menschlichen Wirts sowie Untersuchungen zu deren Bedeutung für die Virulenz an Tiermodellen. Hierdurch sollen neue Zielstrukturen für den therapeutischen Angriff definiert werden. Ein weiterer Schwerpunkt widmet sich dem Studium der Evolution von Bakteriophagen, die bekapselte humanpathogene Bakterien befallen. Die Enzyme, mit deren Hilfe diese Phagen wirtsspezifisch die bakterielle Polysaccharidkapsel durchdringen, sind von großem Interesse in biotechnologischen und biochemischen Anwendungsgebieten. Neben dem Erkenntnisgewinn zur Entwicklung von Wirtsspezifitäten besteht das langfristige Ziel in der Erarbeitung neuer, Phagen-basierter Therapiekonzepte zur Bekämpfung bakterieller Infektionen. Der Fokus der W2-Professur „Neuroglykobiologie“ liegt auf Untersuchungen zur Bedeutung der polymeren Form der Sialinsäure, der Polysialinsäure, in der Entwicklung, der Plastizität und der Regenerationsfähigkeit des Nervensystems. Wie im diesjährigen Forschungsprojekt beschrieben, führt der Verlust der Polysialinsäuresynthese in Mäusen zu fehlerhafter Ausbildung von Nervenbahnen im Gehirn und in Folge dessen zur Degeneration eines Kerngebiets, welches den Fluss sensorischer Informationen vom Thalamus zum Cortex und damit die Aufmerksamkeit kontrolliert.

Forschungsprojekte

Fehlender Zucker führt Nervenfasern in die Irre

Als Polysialinsäure (PolySia) bezeichnet man ein Zuckerpolymer, welches aus negativ geladenen Sialinsäure-Einheiten aufgebaut ist. Bei Säugetieren tritt PolySia vor allem als eine posttranslationale Modifikation des neuronalen Zelladhäsionsmoleküls NCAM während der Entwicklung des Gehirns in Erscheinung und wird allgemein mit zellulärer Plastizität bei der Entstehung von Nervenzellen und Glia sowie mit der Modulation synaptischer Übertragung in Verbindung gebracht. Durch ihre negative Ladung und die damit verbundene Bindung von Wasser ist PolySia in der Lage den Abstand

zwischen benachbarten Zellen zu vergrößern. Neben dieser unspezifischen anti-adhäsiven Wirkung kann die PolySia jedoch auch gezielt Bereiche des PolySia-tragenden Proteins abschirmen und dadurch dessen Bindungseigenschaften verändern. PolySia wird durch zwei spezialisierte Enzyme, den Polysialyltransferasen ST8Siall und ST8SialV hergestellt. Die beiden Enzyme sind unabhängig voneinander in der Lage PolySia auf NCAM herzustellen, zeigen jedoch deutliche Überlappungen in ihrer Expression und Aktivität während der Hirnentwicklung (Oltmann-Norden et al., 2008; Schiff et al., 2009). Eine immunhistologische Studie an Mäusemutanten, denen jeweils eines der beiden Enzyme fehlt, ergab dagegen klare Unterschiede im Aktivitätsmuster der ST8Siall und ST8SialV in verschiedenen Regionen des zerebralen Kortex erwachsener Tiere (Nacher et al., 2010).

Um die Synthese von PolySia ganz zu unterbinden, müssen allerdings beide Polysialyltransferasen ausgeschaltet werden. An solchen ST8Siall und ST8SialV „doppel-knockout“ Mäusen konnten wir bereits 2005 erstmals zeigen, dass der vollständige Verlust von PolySia zu postnataler Wachstumsverzögerung und vorzeitigem Tod sowie zu schwerwiegenden Defekten in der Entwicklung des Gehirns führt (Weinhold et al., 2005). Unter anderem zeichnen sich diese Mäuse durch Fehlbildung mehrerer axonaler Faserbahnen aus. Diese Entwicklungsstörungen konnten verhindert werden, indem zusätzlich zur Synthese der PolySia auch die Produktion des PolySia-tragenden Proteins NCAM unterbunden wurde. Hieraus ergab sich die Vermutung, dass der letale Phänotyp durch unphysiologisches Auftreten der PolySia-freien Form von NCAM hervorgerufen wird, welche dann unerwünschte Wechselwirkungen eingeht, die während der normalen Entwicklung durch Polysialylierung des NCAM unterbunden werden. Mit dem Ziel zu überprüfen, ob PolySia in der Tat in der Lage ist, Funktionen des NCAM in der Entwicklung des Gehirns zu kontrollieren, wurden Mauslinien mit unterschiedlich kombinierten mutierten und nicht-mutierten Allelen der Polysialyltransferasen und des NCAM generiert. Aus den insgesamt 27 möglichen allelischen Kombinationen wurden neun ausgewählt, die sich hinsichtlich der Mengen an PolySia oder PolySia-freiem, „nacktem“ NCAM graduell unterschieden. Unsere morphometrische Analyse ergab zunächst, dass nicht nur die vollständige Abwesenheit, sondern bereits eine verringerte Kapazität zur Herstellung von PolySia die Ausbildung wichtiger Faserbahnen im Bereich des Vorderhirns beeinträchtigt (Hildebrandt et al., 2009). Untersucht wurden Fasertrakte, welche die linke und rechte Großhirnhemisphäre verbinden, nämlich Corpus callosum (Balken) und vordere Kommissur sowie die Capsula interna, die von den Ein- und Ausgängen der Großhirnrinde durchlaufen wird. Besonders bemerkenswert war hierbei der Befund, nach dem das Ausmaß dieser Defekte nicht durch die zur Verfügung stehende Menge an PolySia bestimmt wurde, sondern strikt mit der Dosis an „nacktem“ NCAM korrelierte (Abb. 1). Unsere Studie zeigt somit, dass bereits kleinere Veränderungen in der Balance zwischen NCAM und seiner Modifikation mit PolySia zu unkontrolliert interaktionsfähigem NCAM und damit zu Defekten während der Hirnentwicklung führen. Für die richtige „Verdrahtung“ des Gehirns ist also eine genaue Kontrolle der NCAM Interaktionen durch die Maskierung mit PolySia unerlässlich.

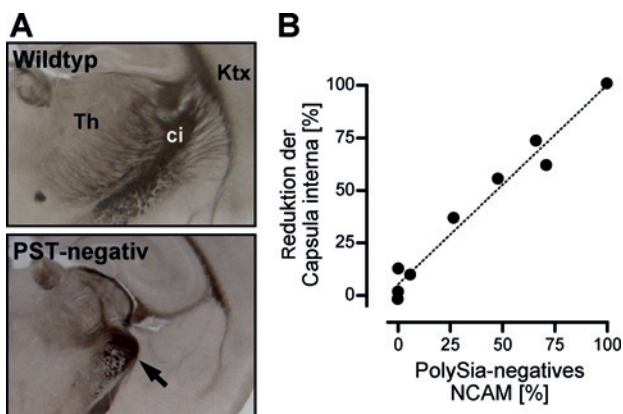


Abb. 1: Hypoplasie der Capsula interna A: Im Wildtyp durchlaufen Faserverbindungen zwischen Thalamus (Th) und Kortex (Ktx) die Capsula interna (ci). Mäusen ohne funktionelle Polysialyltransferasen (PST-negativ) fehlen diese Verbindungen weitgehend und Projektionen aus dem Thalamus scheinen fehlgeleitet (Pfeil). B: Das Ausmaß dieses Defekts korreliert mit der Menge an PolySia-freiem NCAM, welches im Verlauf der Hirnentwicklung anstelle der polysialylierten Form in abnormer Weise auftritt. Jeder Punkt bildet die Verhältnisse in einer der neun untersuchten Mauslinien ab (siehe Text).

Eine nachfolgende Studie beschäftigte sich mit den Ursachen und Auswirkungen der Reduktion der Capsula interna in Polysialyltransferase-negativen Mäusen (Schiff et al., 2011). Ein wesentlicher Teil dieser Struktur wird von Fasern gebildet, die sensorische Informationen nach ihrer Prozessierung im Thalamus der Großhirnrinde zuführen (thalamokortikale Fasern) sowie von Axonen kortikaler Neurone, die zurück in die thalamischen Kerngebiete projizieren (kortikothalamische Fasern). In der Entwicklung des Mäusehirns wachsen diese beiden Projektionsbahnen zunächst aufeinander zu, bevor sie am Embryonaltag 14.5 aufeinander treffen, um anschließend in wohlgeordneter Weise gegenläufig aneinander entlang zu wachsen (Abb. 2). In PolySia-negativen, NCAM-positiven Mäusen verlassen jedoch die thalamokortikalen Fasern frühzeitig und noch vor Erreichen der Capsula interna ihre Projektionsbahn. Gleichzeitig erreichen auch nur wenige kortikothalamische Fasern die Stelle des Aufeinandertreffens im basalen Telencephalon (Abb. 2).

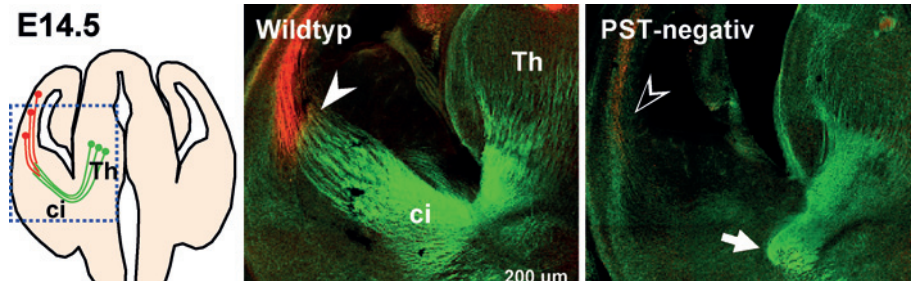


Abb. 2: Fehlentwicklung der Faserverbindungen zwischen Kortex und Thalamus. Schema und immunohistochemische Darstellung thalamokortikaler (grün) und kortikofugaler Fasern (rot) bei Mäusen am 15. Embryonaltag (E14.5). Im Wildtyp treffen die beiden Trakte zu diesem Zeitpunkt im basalen Telencephalon aufeinander (Pfeilspitze). Bei Tieren ohne funktionelle Polysialyltransferasen (PST-negativ) erreichen dagegen nur wenige kortikofugale Fasern dieses Gebiet (offene Pfeilspitze). Die Projektionen aus dem Thalamus (Th) ändern zudem an der Grenze zum Striatum nicht ihre Richtung, um durch die Capsula interna (ci) zur Kortexanlage zu gelangen, sondern biegen nach ventral ab (Pfeil).

Der Ausfall von PolySia führt also zu massiven Störungen der axonalen Wegfindung in der Entstehung der reziproken Verbindung zwischen Thalamus und Kortex. Diese Projektionsfehler sind demnach der Grund für die bei älteren Tieren beobachtete Hypoplasie der Capsula interna.

Wie das in Abb. 3A dargestellte Schema des thalamo-kortikalen Netzwerks illustriert, schränkt die embryonale Fehlentwicklung der thalamokortikalen und kortikothalamischen Fasern nicht nur die Konnektivität der Großhirnrinde drastisch ein, sondern beeinträchtigt auch die Innervation des Nucleus reticularis thalami (NRT), welcher den Thalamus wie eine Schale umgibt. Alle thalamo-kortikalen Fasern durchlaufen den NRT und entsenden kurze Seitenäste (Kollateralen) in dieses Kerngebiet, dessen Neuronen wiederum die thalamischen Projektionszellen innervieren. Hierdurch befindet sich der NRT in einer strategischen Position, um die Aktivität des Thalamus als „Tor zum Bewusstsein“ selektiv zu beeinflussen. Wie in Abb. 3B sowie auf dem Titel des diesjährigen Forschungsberichts gezeigt, ist die Anzahl der querenden Fasern im NRT neugeborener Mäuse reduziert und der im Wildtyp hoch geordnete Verlauf dieser stark gebündelten Faserzüge vollständig abhanden gekommen. Nur wenig später, in einem scharf umrissenen Zeitfenster kurz nach der Geburt, sterben die Neuronen des NRT in den Polysialyltransferase-negativen Mäusen ab (Abb. 3C, D). In dieses Zeitfenster fällt auch der Beginn der funktionellen Innervation des NRT. Dies führte zu der Vermutung, dass die Degeneration des NRT durch das Ausbleiben exzitatorischer Eingänge hervorgerufen wird. Diese Annahme konnte experimentell untermauert werden, indem gezeigt wurde, dass eine Deafferenzierung des NRT nach Durchtrennen kortikothalamischer Fasern zu apoptotischem Zelltod in einem entsprechenden Bereich des NRT führte (Schiff et al., im Druck).

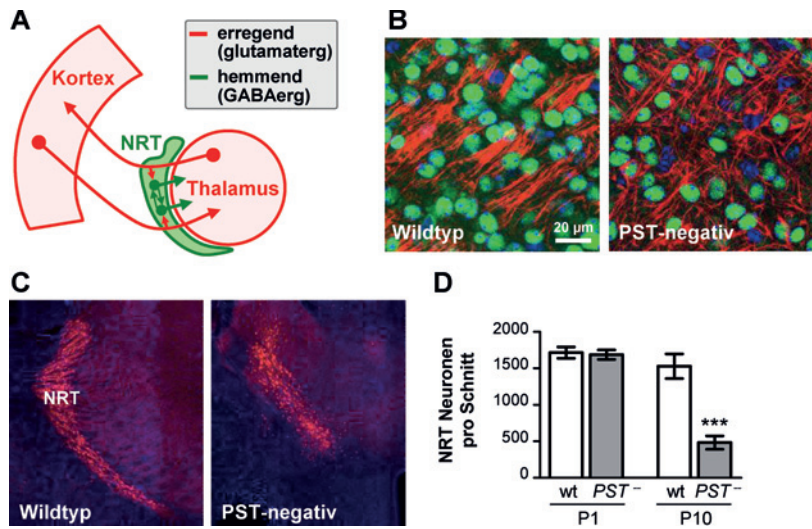


Abb. 3: Fehlerhafte Innervation und postnatale Degeneration des Nucleus reticularis thalami.

A: Schema des thalamo-kortikalen Netzwerks. **B:** Immunhistochemische Darstellung der Neuronen des NRT über den kernständigen Transkriptionsfaktor Islet-1 (grün) sowie der thalamo-kortikalen Fasern, die den NRT durchziehen (rot). Die Färbung erfolgte am ersten Tag nach Geburt und zeigt den weitgehenden Verlust der dicht gebündelten Anordnung und der gleichmäßigen Ausrichtung dieser Fasern in Polysialyltransferase (PST)-negativen Mäusen. **C:** Färbung des Nucleus reticularis thalami (NRT) in vier Wochen alten Mäusen durch Nachweis der neuronalen Markers Parvalbumin (rot). **D:** Die Zahl an Neuronen im NRT nimmt bei Polysialyltransferase (PST)-negativen Mäusen zwischen Postnataltag (P) 1 und 10 stark ab.

Diese Einblicke in die Rolle von PolySia und NCAM während der Hirnentwicklung sind unter anderem deshalb von Bedeutung, weil eine Reihe neuropathologischer und genetischer Befunde auf einen Zusammenhang zwischen Veränderungen des PolySia-NCAM Systems und neuropsychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie, Autismus oder bipolar affektiven Störungen hindeuten. Ein solcher Zusammenhang erscheint plausibel, da anzunehmen ist, dass Störungen in der Entwicklung des Gehirns zur Prädisposition für diese Erkrankungen beitragen und neue bildgebende Verfahren an Patienten zunehmend auf gestörte strukturelle Konnektivität durch Veränderungen in den Faserbahnen hindeuten. Mit der Zielsetzung diese Zusammenhänge weiter zu erforschen, wurde Ende 2010 im Rahmen des Forschungsförderungsnetzwerks ERA-NET NEURON ein neues Verbundprojekt mit fünf europäischen Partnern unter der Koordination von Prof. Gerardy-Schahn bewilligt.

Literaturzitate:

Hildebrandt H, Mühlenhoff M, Oltmann-Norden I, Röckle I, Burkhardt H, Weinhold B, Gerardy-Schahn R (2009). Imbalance of neural cell adhesion molecule and polysialyltransferase alleles causes defective brain connectivity. *Brain* 132, 2831-2838.

(Featured Article in Nature Gateway ‚Functional Glycomics‘; <http://www.functionalglycomics.org/fg/update/2009/090611/full/fg.2009.20.shtml>)

Nacher J, Guirado R, Varea E, Alonso-Llosa G, Röckle I, and Hildebrandt H (2010). Divergent impact of the polysialyltransferases ST8Siall and ST8SialV on polysialic acid expression in immature neurons and interneurons of the adult cerebral cortex. *Neuroscience* 167, 825-837.

Oltmann-Norden I, Galuska SP, Hildebrandt H, Geyer R, Gerardy-Schahn R, Geyer H, Mühlenhoff M (2008). Impact of the polysialyltransferases ST8Siall and ST8SialV on polysialic acid synthesis during postnatal mouse brain development. *J. Biol. Chem.* 283, 1463-1471.

(Featured Article in Nature Gateway ‚Functional Glycomics‘; <http://www.functionalglycomics.org/fg/update/2008/080110/full/fg.2008.2.shtml>)

Schiff M, Weinhold B, Grothe C, Hildebrandt H (2009). NCAM and polysialyltransferase profiles match dopaminergic marker gene expression

but polysialic acid is dispensable for development of the midbrain dopamine system. *J. Neurochem.* 110, 1661-1673.

Schiff M., Röckle I., Burkhardt H., Weinhold B., Hildebrandt, H (2011). Thalamocortical pathfinding defects precede degeneration of the reticular thalamic nucleus in polysialic acid-deficient mice. *J. Neurosci.* 31, 1302-1312.

Weinhold B, Seidenfaden R, Röckle I, Mühlenhoff M, Schertzinger F, Conzelmann S, Marth JD, Gerardy-Schahn R, Hildebrandt H (2005). Genetic ablation of polysialic acid causes severe neurodevelopmental defects rescued by deletion of the neural cell adhesion molecule. *J. Biol. Chem.* 280, 42971-42977.

■ Projektleitung: Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Nacher, Juan (Prof. Dr.), Neurobiology Unit, Cell Biology Dpt., Universität de Valencia, Spain; Förderung: DFG; EU PROMEMORIA, Deutsche Krebshilfe; ZSN Hannover

Weitere Forschungsprojekte

Regenerative Biology and Reconstructive Therapy. Junior Research Group zum Thema "Glycomics"

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Martin, Ulrich (Prof. Dr.), Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie (HTTG), MHH; Schöler, Hans R. (Prof. Dr.) Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin, Münster; Wuhner, Manfred (Dr. rer. nat.), Universität Leiden, Niederlande; Förderung: DFG-Exzellenz-Cluster

Polysialinsäure: Evaluation eines neuen Werkstoffs als Gerüstsubstanz für die Herstellung artifiziereller Gewebe. Teilprojekt zum Thema: „Koordination der Forschergruppe und Strukturierung des Aus- und Weiterbildungsprogramms“

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Grothe, Claudia (Prof. Dr.), Neuroanatomie, MHH; Scheper, Thomas (Prof. Dr.), Kasper, Cornelia (PD Dr.), Technische Chemie, Leibniz-Universität; Kirschning, Andreas (Prof. Dr.), Organische Chemie, Leibniz-Universität; Behrens, Peter (Prof. Dr.), Anorganische Chemie, Leibniz-Universität; Schuster, Robert (Prof. Dr.), Deutsches Institut für Kautschuktechnologie; Förderung: DFG-Forschergruppe

Polysialinsäure: Evaluation eines neuen Werkstoffs als Gerüstsubstanz für die Herstellung artifiziereller Gewebe. Teilprojekt zum Thema: „Biotechnological production; protein engineering“

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Grothe, Claudia (Prof. Dr.), Neuroanatomie, MHH; Scheper, Thomas (Prof. Dr.), Kasper, Cornelia (PD Dr.), Technische Chemie, Leibniz-Universität; Kirschning, Andreas (Prof. Dr.), Organische Chemie, Leibniz-Universität; Behrens, Peter (Prof. Dr.), Anorganische Chemie, Leibniz-Universität; Schuster, Robert (Prof. Dr.), Deutsches Institut für Kautschuktechnologie; Förderung: DFG-Forschergruppe

Polysialinsäure: Evaluation eines neuen Werkstoffs als Gerüstsubstanz für die Herstellung artifiziereller Gewebe. Teilprojekt zum Thema: „Towards 3rd generation scaffolds: Enzyme design for in-vitro production of natural and functionalized PolySia“

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Grothe, Claudia (Prof. Dr.), Neuroanatomie, MHH; Scheper, Thomas (Prof. Dr.), Kasper, Cornelia (PD Dr.), Technische Chemie, Leibniz-Universität; Kirschning, Andreas (Prof. Dr.), Organische Chemie, Leibniz-Universität; Behrens, Peter (Prof. Dr.), Anorganische Chemie, Leibniz-Universität; Schuster, Robert (Prof. Dr.), Deutsches Institut für Kautschuktechnologie; Förderung: DFG-Forschergruppe

Regeneration und Adaption im kardiovaskulären System: Molekulare Signalwege und Mechanismen“
Teilprojekt: „Funktion und Regulation des Sialoms in adaptiven, inflammatorischen und regenerativen
Prozessen des Myokards

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.), Hilfiker-Kleiner, Denise (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Crocker, Paul (Prof. Dr.), College of Life Sciences, University of Dundee, UK; Schumacher, Udo (Prof. Dr.), Anatomie II, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Kelm, Soerge (Prof. Dr.), Universität Bremen; Förderung: DFG-Klinische-Forschergruppe

Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle. Der Einfluß der Virus-produzierenden Zelle auf die HIV-Glykosylierung und Interaktion mit Immunzellen

■ Projektleitung: Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.); Pöhlmann, Stefan (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Geyer, Rudolf (Prof. Dr.), Universität Gießen; Wuhler, Manfred (Dr.), Universität Leiden, Niederlande; Förderung: DFG-Sonderforschungsbereich

Analysis of transgenic mouse models for the role of polysialic acid and NCAM during brain development

■ Projektleitung: Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Alvarez-Bolado, Gonzalo (Dr.), Institut für Anatomie u. Zellbiologie, Universität Heidelberg; Förderung: DFG-Normalverfahren

Role of polysialic acid in the genesis of GABAergic neurons in basal ganglia and cerebral cortex

■ Projektleitung: Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Nacher, Juan (Prof. Dr.), Universitat de Valencia, Spain; Yanagawa, Yuchio (Dr.), Gunma University, Maebashi, Japan; Förderung: PhD-Programm des Zentrums für Systemische Neurowissenschaften Hannover (ZSN)

Role of polysialic acid in NG2 cells

■ Projektleitung: Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Stangel, Martin (Prof. Dr.), Neurologie, MHH, Hannover; Förderung: PhD-Programm des Zentrums für Systemische Neurowissenschaften Hannover (ZSN)

Der Einfluss von Hilfsfaktoren auf die Aktivität und Spezifität der Glykolipid-Biosynthese

■ Projektleitung: Bakker, Hendrikus (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Nishihara, Shoko (Dr.), Soka University, Tokyo, Japan; Panin, Vladimir (Dr.), University of Texas at College Station, TX, USA; Förderung: DFG-Normalverfahren

Studies towards the understanding of the biosynthesis and function of the Notch specific glycotope Xyl-Xyl-Glc

■ Projektleitung: Bakker, Hendrikus (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Nifantiev, Nikolay (Dr.), N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; Haltiwanger, Robert (Dr.), Stony Brook University, Stony Brook, USA; Förderung: HBRS PhD Program "Regenerative Sciences"

The timeline of changes in the glyco-proteome of embryonic stem cells (hESCs) and induced pluripotent stem cells (iPSCs) during differentiation into cardiomyocytes

■ Projektleitung: Büttner, Falk (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Martin, Ulrich (Prof. Dr.), Zweigerdt, Robert (Dr.), LEBAO, MHH, Hannover; Behr Rüdiger (PD Dr.), Debowski, Katharina (Dr.), Deutsches Primatenzentrum Göttingen; Förderung: HBRS PhD Program "Regenerative Sciences"

Identifizierung und Charakterisierung neuraler Akzeptorproteine der Polysialyltransferasen ST8Siall und ST8SialV

■ Projektleitung: Mühlenhoff, Martina (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Geyer, Hildegard (Dr. rer. nat.), Biochemisches Institut, Justus-Liebig-Universität Gießen; Vogel, Ulrich (Prof. Dr. med.), Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Universität Würzburg; Förderung: DFG-Normalverfahren

Identification and characterization of sialic acid specific O-acetyltransferases

■ Projektleitung: Mühlenhoff, Martina (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: DeGroot, Raoul (Dr.), University of Utrecht, Niederlande; Förderung: HBRS PhD Programm „Molecular Medicine“

Originalpublikationen

- Bohm R, Freiberger F, Stummeyer K, Gerardy-Schahn R, von Itzstein M, Haselhorst T. Neisseria meningitidis serogroup B polysialyltransferase: insights into substrate binding. *Chembiochem* 2010;11(2):170-174
- Chaipan C, Steffen I, Tsegaye TS, Bertram S, Glowacka I, Kato Y, Schmokel J, Munch J, Simmons G, Gerardy-Schahn R, Pohlmann S. Incorporation of podoplanin into HIV released from HEK-293T cells, but not PBMC, is required for efficient binding to the attachment factor CLEC-2. *Retrovirology* 2010;7:47
- Dichtl K, Ebel F, Dirr F, Routier FH, Heesemann J, Wagener J. Farnesol misplaces tip-localized Rho proteins and inhibits cell wall integrity signalling in *Aspergillus fumigatus*. *Mol Microbiol* 2010;76(5):1191-1204
- Dickmanns A, Damerow S, Neumann P, Schulz EC, Lamerz AC, Routier FH, Ficner R. Structural basis for the broad substrate range of the UDP-sugar pyrophosphorylase from *Leishmania major*. *J Mol Biol* 2011;405(2):461-478
- Galuska SP, Geyer H, Bleckmann C, Röhrich RC, Maass K, Bergfeld AK, Mühlenhoff M, Geyer R. Mass spectrometric fragmentation analysis of oligosialic and polysialic acids. *Anal Chem* 2010;82(5):2059-2066
- Galuska SP, Geyer H, Weinhold B, Kontou M, Röhrich RC, Bernard U, Gerardy-Schahn R, Reutter W, Münster-Kühnel A, Geyer R. Quantification of nucleotide-activated sialic acids by a combination of reduction and fluorescent labeling. *Anal Chem* 2010;82(11):4591-4598
- Galuska SP, Rollenhagen M, Kaup M, Eggers K, Oltmann-Norden I, Schiff M, Hartmann M, Weinhold B, Hildebrandt H, Geyer R, Mühlenhoff M, Geyer H. Synaptic cell adhesion molecule SynCAM 1 is a target for polysialylation in postnatal mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(22):10250-10255
- Haastert-Talini K, Schaper-Rinkel J, Schmitte R, Bastian R, Mühlenhoff M, Schwarzer D, Draeger G, Su Y, Scheper T, Gerardy-Schahn R, Grothe C. In Vivo Evaluation of Polysialic Acid as Part of Tissue-Engineered Nerve Transplants. *Tissue Eng Part A* 2010;16(10):3085-3098
- Kochlamazashvili G, Senkov O, Grebenyuk S, Robinson C, Xiao MF, Stummeyer K, Gerardy-Schahn R, Engel AK, Feig L, Semyanov A, Suppiramaniam V, Schachner M, Dityatev A. Neural cell adhesion molecule-associated polysialic acid regulates synaptic plasticity and learning by restraining the signaling through GluN2B-containing NMDA receptors. *J Neurosci* 2010;30(11):4171-4183
- Kotz A, Wagener J, Engel J, Routier FH, Echtenacher B, Jacobsen I, Heesemann J, Ebel F. Approaching the Secrets of N-Glycosylation in *Aspergillus fumigatus*: Characterization of the AfOch1 Protein. *PLoS One* 2010;5(12):e15729
- Koutsoudaki PN, Hildebrandt H, Gudi V, Skripuletz T, Skuljec J, Stangel M. Remyelination after cuprizone induced demyelination is accelerated in mice deficient in the polysialic acid synthesizing enzyme St8SialIV. *Neuroscience* 2010;171(1):235-244
- Kustermann S, Hildebrandt H, Bolz S, Dengler K, Kohler K. Genesis of rods in the zebrafish retina occurs in a microenvironment provided by polysialic acid-expressing Muller glia. *J Comp Neurol* 2010;518(5):636-646
- Lamerz AC, Damerow S, Kleczka B, Wiese M, van Zandbergen G, Lamerz J, Wenzel A, Hsu FF, Turk J, Beverley SM, Routier FH. Deletion of UDP-Glucose Pyrophosphorylase Reveals a UDP-Glucose Independent UDP-Galactose Salvage Pathway in *Leishmania Major*. *Glycobiology* 2010;20(7):872-882
- Nacher J, Guirado R, Varea E, Alonso-Llosa G, Röckle I, Hildebrandt H. Divergent impact of the polysialyltransferases ST8SialI and ST8SialIV on polysialic acid expression in immature neurons and interneurons of the adult cerebral cortex. *Neuroscience* 2010;167(3):825-837
- Pekcec A, Weinhold B, Gerardy-Schahn R, Potschka H. Polysialic acid affects pathophysiological consequences of status epilepticus. *Neuroreport* 2010;21(8):549-553
- Rey-Gallardo A, Escribano C, Delgado-Martin C, Rodriguez-Fernández JL, Gerardy-Schahn R, Rutishauser U, Corbi AL, Vega MA. Polysialylated neuropilin-2 enhances human dendritic cell migration through the basic C-terminal region of CCL21. *Glycobiology* 2010;20(9):1139-1146
- Schulz EC, Dickmanns A, Urlaub H, Schmitt A, Mühlenhoff M, Stummeyer K, Schwarzer D, Gerardy-Schahn R, Ficner R. Crystal structure of an intramolecular chaperone mediating triple-beta-helix folding. *Nat Struct Mol Biol* 2010;17(2):210-215
- Schulz EC, Neumann P, Gerardy-Schahn R, Sheldrick GM, Ficner R. Structure analysis of endosialidase NF at 0.98 Å resolution. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2010;66(Pt 2):176-180
- Schulz EC, Schwarzer D, Frank M, Stummeyer K, Mühlenhoff M, Dickmanns A, Gerardy-Schahn R, Ficner R. Structural basis for the recognition and cleavage of polysialic acid by the bacteriophage K1F tailspike protein EndoNF. *J Mol Biol* 2010;397(1):341-351

Übersichtsarbeiten

Hildebrandt H, Mühlenhoff M, Gerardy-Schahn R. Polysialylation of NCAM. *Adv Exp Med Biol* 2010;663:95-109

Abstracts

2010 wurden 30 Abstracts publiziert.

Promotionen

Damerow, Sebastian (Dr. rer. nat.): Identification and Characterization of *Leishmania major* UDP-sugar Pyrophosphorylase and Determination of Its Impact in UDP-galactose Metabolism.

Freiberger, Friedrich (Dr. rer. nat.): Structure-function relationships and application of neisserial polysialyltransferase of serogroup B.

Röckle, Iris (Dr. rer. nat.): Role of polysialic acid and NCAM in interneuron development.

Schiff, Miriam (Dr. rer. nat.): Development of the dopaminergic system and the reticular thalamic nucleus in polysialic acid-deficient mice.

Diplome

Baumann, Anna-Maria (Dipl. Biochem.): Charakterisierung der putativen humanen Sialat O-Acetyltransferase CASd1.

Fiebig, Timm (Dipl. Biochem.): Studien zur Expression und funktionellen Charakterisierung der Kapselpolymerase aus *Neisseria meningitidis* Serogruppe X.

Konze, Sarah Anna (Dipl. Biochem.): Die Bedeutung der heterotrophen CO₂-Fixierung von *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gerardy-Schahn, Rita (Prof. Dr.): Editorial Board Member von *Glycobiology*; DFG-Fachgutachter in der Study Section „Molekulare Biologie“; Hauptorganisator der internationalen Tagung „Sialoglyco 2010“ in Potsdam.

Hildebrandt, Herbert (Prof. Dr.): Mitglied des Editorial Board beim *Journal of Biological Chemistry*.