

**Institut für Biochemie I**

Direktor: Prof. Dr. Bernd Wiederanders

Adresse: Institut für Biochemie I
Nonnenplan 2
07743 Jena
E-Mail: bwie@mti.uni-jena.de
Internet: <http://mti-n.mti.uni-jena.de/~bcwww/index.html>

Forschungsprojekte**Forschungsthema:****Die Rolle von Cysteinproteasen bei chronischen Gelenkentzündungen**

Projektleiter/in: Prof. B. Wiederanders

Mitarbeiter/innen: Dr. Uta Schurigt, Dr. Susann Schüler, Dipl.-Biol. Katja Grün

Schlagwörter: Antigen induzierte Arthritis (AIA), Cathepsin B, Cathepsin L, k.o.Mäuse

Kurzbeschreibung: Die Destruktion von Knorpel- und Knochengewebe ist ein wesentliches Merkmal der rheumatoiden Arthritis (RA). Neben Matrix-Metalloproteasen (MMPs) sind wahrscheinlich vor allem Cysteinproteasen an diesem Prozess beteiligt. Im vorliegenden Projekt wurden in Mäusen die Auswirkungen von Cysteinprotease-Defekten auf das knorpeldestruierende Potential chronisch entzündeter Gelenke analysiert und die Auswirkungen spezifischer Cysteinproteasedefekte in Kathepsin B-, K- und L-knockout-Mäusen auf den Verlauf einer Antigen-induzierten Arthritis (AIA) untersucht.

Förderung durch /

Kennziffer: DFG (Kennzeichen: WI 1102/8-1, 8-2, 8-3)

Laufzeit: bis 2007

Forschungsthema:**Der Beitrag von Foldasen für die Strukturstabilisierung von Cysteinproteasen**

Projektleiter/in: Dr. Klaus Schilling

Mitarbeiter/innen: Prof. B. Wiederanders



Schlagwörter: Cathepsin S, Raumstruktur, rekombinante Propeptide, Renaturierung, Faltungskompetenz

Kurzbeschreibung: Wir stellten die Hypothese auf, daß die Propeptidomänen von Cysteinproteasen nach der Synthese oder kotranslational spontan in die native Konformation falten und dass diese Faltung die Voraussetzung dafür ist, dass der Rest des Moleküls ebenfalls richtig faltet. Um die Hypothese zu beweisen, wurde das zunächst das Propeptid des humanen Cathepsin S als rekombinantes Protein exprimiert. Auch das komplette Procathepsin S wurde als rekombinantes Protein kristallisiert und die Struktur ermittelt. In Renaturierungsversuchen wurde die Hypothese und zum Teil bestätigt.

Förderung durch /
Kennziffer: DFG Kennzeichen Schi593/1-1, 1-2
Laufzeit: bis 2005

Forschungsthema:**Protease tube arrays**

Projektleiter/in: Prof. B. Wiederanders

Mitarbeiter/innen: Dr. Susann Schüler, clondiag chip technologies Jena

Schlagwörter: Proteasen, chip-Technologie, cDNA array

Kurzbeschreibung: Es wurde auf der Basis der von der Fa. clondiag chip technologies entwickelten Technologie gemeinsam mit dieser Firma zwei cDNA arrays entwickelt, der für die mRNA-Expressionsanalyse von rund 50 Proteasen sowie deren endogener Inhibitoren geeignet ist. Die arrays wurden für Analysen im humanen bzw. Maussystem geeignet. Im Moment wird daran gearbeitet, eine Anwendung im Kaninchensystem zu ermöglichen. Die arrays sind jetzt kommerziell erhältlich.

Förderung durch /
Kennziffer: TMWFK Kennzeichen A 309-04001
Laufzeit: bis 2006

Forschungsthema:

Unterdrückung cytokingesteuerter Signalprozesse bei allergischen und asthmatischen Entzündungen

- Projektleiter/in:* PD Dr. KH. Friedrich
- Mitarbeiter/innen:* Dr. S. Krause, K. Röser, A. Borowski
- Schlagwörter:* Cytokine , Allergie, Wirkstoffentwicklung
- Kurzbeschreibung:* Es wurden monoklonale Antikörper gegen den extrazellulären Teil der $\gamma 1$ -Untereinheit des humanen Interleukin-13 Rezeptors generiert. Unter Einsatz IL-13-reaktiver Zelllinien und humaner Monozyten wurden Antikörper identifiziert und charakterisiert, die spezifisch die Signalauslösung durch IL-13 inhibieren. Diese Reagenzien sind mögliche Leitstrukturen für die Entwicklung von Wirkstoffen, die entzündlicher Prozesse beim allergischen Asthma bronchiale unterdrücken können.
- Förderung durch /*
- Kennziffer:* DFG-Projekt FR 854/2-4
- Laufzeit:* 2005–2007

Forschungsthema:

Neue schnelle Spektralreadersysteme für die Bioanalytik, FAST-Analyzer

- Projektleiter/in:* PD Dr. H. Rhode
- Mitarbeiter/innen:* IBC: C. Fischer, M. Schulze, B. Tautkus, B. Brauer, G. Cumme, A. Gloria, E. Mitre,
Zentralwerkstatt: M. Händel, G. Sammler, G. Ditze
- Schlagwörter:* Temperiermodul, übliche Mikrotiterplatten, ultraschnelle Spektralanalyse
- Kurzbeschreibung:* 1. Voruntersuchungen zum Temperierverhalten üblicher, zur Spektrophotometrie verwendeter Mikroplatten, Erprobung von Maßnahmen, Analysegut mit hoher Geschwindigkeit und Homogenität zu Temperieren. Nachrüstung eines Reader-Prototypes mit einer Temperierkammer, in der möglichst viele der gefundenen physikalischen Prinzipien realisiert wurden.



2. Evaluierung der Messpräzision und Applikationen zur Proteomanalyse und Enzymaktivitätstestung mittels ultraschneller spektraler Analyse mit FlashScan12 der Analytik AG Jena. Mischung mittels Marangoni-Konvektion.

Förderung durch /

Kennziffer: TMWFK/2002 FE 0048

Laufzeit: 2002- 2004

weitere Projekte

Forschungsthema:

Untersuchung fehlgeleiteter JAK-STAT-Signalwege im colorektalen und Lungenkarzinom

Projektleiter/in: PD Dr. KH. Friedrich

Forschungsthema:

Individuelle Protease-Expressionsmuster und ihre prognostische Bedeutung

Projektleiter/in: PD Dr. KH. Friedrich

Forschungsthema:

Funktionelle Charakterisierung neuartiger rekombinanter (Ant)agonisten von Cytokin- und Wachstumsfaktor-Rezeptoren

Projektleiter/in: PD Dr. KH. Friedrich

Publikationen der Einrichtung im Berichtszeitraum 2004 und 2005

Schurigt U, Stopfel N, Hueckel M, Pfirschke C, Wiederanders B, Brauer R

Local expression of matrix metalloproteinases, cathepsins, and their inhibitors during the development of murine antigen-induced arthritis. *Journal Arthritis Research & Therapy.* 7 (2004) 1, R174-R188

Krause S, Wurdemann D, Wentzel A, Christmann A, Fehr H, Kolmar H, Friedrich K

Bacteria displaying interleukin-4 mutants stimulate mammalian cells and reflect the biological activities of variant soluble cytokines. *Chem. Biochem.* 5 (2004) 6, 804-810

Myrtek D, Knoll M, Matthiesen T, Krause S, Lohrmann J, Schillinger D, Idzko M, Virchow JC, Friedrich K, Luttmann W

Expression of interleukin-13 receptor alpha 1-subunit on peripheral blood eosinophils is regulated by cytokines. *Immunology.* 112 (2004) 4, 597-604

Rhode H, Schulze M, Renard S, Zimmermann P, Moore T, Cumme GA, Horn A



An improved method for checking HTS/uHTS liquid-handling systems. *Journal Biomolecular Screening*. 9 (2004), 726-733

Sachse A, Wagner A, Keller M, Wagner O, Wetzel WD, Layher F, Venbrocks RA, Hortschansky P, Pietrasnyk M, Wiederanders B, Hempel HJ, Bossert J, Horn J, Schmuck K, Mollenhauer J

Osteointegration of hydroxyapatite-titanium implants coated with nonglycosylated recombinant human bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) in aged sheep. *Bone*. 37 (2005) 5, 699-710

Schurigt U, Stopfel N, Hueckel M, Pfirschke C, Wiederanders B, Brauer R

Local expression of matrix metalloproteinases, cathepsins, and their inhibitors during the development of murine antigen-induced arthritis. *Journal Arthritis Research & Therapy*. 7 (2005) 1, R174-R188

Fitzgerald JS, Tsareva SA, Poehlmann TG, Berod L, Meissner A, Corvinus FM, Wiederanders B, Pfitzner E, Markert UR, Friedrich K

Leukemia inhibitory factor triggers activation of signal transducer and activator of transcription 3, proliferation, invasiveness, and altered protease expression in choriocarcinoma cells. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 37 (2005) 11, 2284-2296

Corvinus FM, Orth C, Moriggl R, Tsareva SA, Wagner S, Pfitzner EB, Baus D, Kaufmann R, Huber LA, Zatloukal K, Beug H, Ohlschläger B, Schütz A, Halbhuber K-J, Friedrich K

Persistent STAT3 activation in colon cancer is associated with enhanced cell proliferation and tumor growth. *Neoplasia*. 7 (2005) 6, 545-555

Cramer A, Kleiner S, Westermann M, Meissner A, Lange A, Friedrich K

Activation of the c-Met receptor complex in fibroblasts drives invasive cell behavior by signaling through transcription factor STAT3. *Journal of Cellular Biochemistry*. 95 (2005) 4, 805-816

Löser R, Schilling K, Dimmig E, Gütschow M

Interaction of papain-like cysteine proteases with dipeptide-derived nitriles. *Journal Medicinal Chemistry*. 48 (2005) 24, 7688-7707

Krause S, Friedrich K

A microscale assay for the identification of TGF- β antagonists based on functional coupling of the heterodimeric TGF- β receptor to STAT6-driven promoter activation. *Signal Transduction*. 4 (2005), 55-99