

Institut für Molekular- und Zellphysiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Bernhard Brenner

Tel.: 0511/532-6397 • E-Mail: Brenner.Bernhard@MH-Hannover.de • www.mh-hannover.de/molzell.html

■ Keywords: Motorproteine, Myosine, Kinesine, Dynein, Mikrotubuli, Familiäre hypertrophe Kardiomyopathie, Funktionsanalysen an individuellen Molekülen, TIRF-Mikroskopie, Optische Pinzette

Forschungsprofil

Wissenschaftlich beschäftigt sich das Institut für Molekular- und Zellphysiologie mit den molekularen Funktionsprinzipien sog. Motorproteine. Diese treiben praktisch alle bekannten Bewegungs- und Transportprozesse an. Dazu gehören intrazelluläre Transportprozesse, Formänderungen von Zellen sowie verschiedensten Arten der Fortbewegung von Zellen oder ganzer Organismen. Für die Vielfalt der Transport- und Bewegungsphänomene sind Motorproteine aus drei Familien verantwortlich. Die Myosine, die mit Aktinfilamenten interagieren, sowie die Dyneine und Kinesine, die Kräfte und Bewegungen im Zusammenspiel mit Mikrotubuli erzeugen.

In den vergangenen Jahren ist die Bedeutung solcher Motorproteine für verschiedenste Erkrankungen in das Zentrum des Interesses des Instituts gerückt. Zu Erkrankungen, die auf Veränderungen in den Motorproteinen selbst oder in assoziierten Proteinen beruhen, gehören z.B. die Familiäre hypertrophe Kardiomyopathie (FHC oder HCM), degenerative Erkrankungen der Motoneurone, die Alzheimer-Demenz oder die Metastasierung von Tumoren.

Unser Ziel ist aufzuklären, wie Mutationen in Motorproteinen oder in assoziierten Proteinen die molekularen Funktionsprinzipien der Motorproteine verändern und zu entsprechenden Krankheitsbildern führen. Ein Fokus ist die Aufklärung direkter funktioneller Auswirkungen von Punktmutationen in der β -kardialen schweren Kette von Myosin 2, die zum Bild der familiären hypertrophen Kardiomyopathie (FHC) führen. Die Aufklärung direkter funktioneller Auswirkungen FHC-assoziiierter Mutationen kann einerseits Ansatzpunkte für korrigierende Beeinflussung der primären Funktionsstörungen und des resultierenden Krankheitsbildes eröffnen, andererseits erlauben sie Einblick in die molekularen Funktionsprinzipien der Motorproteine.

Der derzeitige Hauptfokus ist die Frage, wie verschiedene Punktmutationen, auch in anderen sarkomerischen und nicht-sarkomerischen Proteinen, zum Phänotyp der familiären hypertrophen Kardiomyopathie führen können. Richtungsweisend war eine von uns gemachte Beobachtung, dass durch FHC-assoziierte Punktmutationen verursachte funktionelle Veränderungen im Myokard betroffener Patienten von Zelle zu Zelle sehr unterschiedlich ausgeprägt sind. Manche Zellen zeigen sogar völlig der Norm entsprechendes Verhalten als ob in diesen Zellen kein mutiertes Protein exprimiert wurde. Inzwischen konnten wir zeigen, dass entsprechend dieser funktionellen Varianz ein von Zelle zu Zelle unterschiedlicher Anteil mutierter m-RNA exprimiert wird. Manche Zellen exprimieren praktisch ausschließlich wildtyp mRNA während andere Zellen fast ausschließlich mutierte m-RNA exprimieren. Die resultierende funktionelle Variabilität zwischen benachbarten Kardiomyozyten verursacht im zellulären Netzwerk des Myokards Distorsionen im Gewebeverband, die zum FHC-typischen zellulären und myofibrillären Disarray mit Hypertrophie und Fibrose führen. Inzwischen konnten wir zeigen, dass die Ursache der Zell zu Zell Variabilität des Anteils an mutiertem Protein vermutlich darauf beruht, dass mutiertes und wildtyp-Allel unabhängig voneinander in zufälligen bursts transkribiert werden. Erste Tests bestätigen diese Hypothese, mit der wir das gesamte Spektrum unserer bisher erhobenen Daten quantitativ (per Modellrechnung) erklären können. Dieses Konzept lässt erwarten, dass jede Mutation in einem sarkomerischen oder auch nicht-sarkomerischen Protein (z.B. Kinasen), die zu einer funktionellen Änderung im Sarkomer führt über eine solche zufällige, burst-like Transkription zu funktionellem Ungleichgewicht zwischen einzelnen Kardiomyozyten führt und somit den Phänotyp einer hypertrophischen Kardiomyopathie auslösen kann.

In unseren bisherigen Untersuchungen waren wir auf Myokardproben aus Myektomien oder Explantaten betroffener FHC-Patienten beschränkt. Um auch longitudinale Studien zur Pathogenese der FHC angehen und auch Mutationen untersuchen zu können, für die wir keinen Zugang zu Patientenproben haben, etablieren wir derzeit drei Ansätze; die Differenzierung von Kardiomyozyten über induzierte pluripotente Stammzellen aus Hautfibroblasten betroffener Patienten, die Expression von Kopfdomänen des kardialen Myosins in einer humanen, ventriculären Zelllinie, und die Entwicklung eines Tiermodells (Schwein), das erlaubt, die Entwicklung des FHC-Phänotyps im Detail zu verfolgen. Zur funktionellen Charakterisierung der Proben haben wir ein breites Methodenspektrum etabliert, um auch an kleinsten Proben, z.B. Myofibrillen oder direkt am Einzelmolekül mittels Laserfalle und TIRF-Mikroskopie funktionelle Auswirkungen von FHC-Mutationen charakterisieren zu können.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Allele specific mRNA expression analysis in single cardiomyocytes of Familial Hypertrophic Cardiomyopathy-patients with heterozygous MYH7 (β -myosin heavy chain) point mutations

Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM) is a quite frequent disease of the heart with an incidence of 1:500. Clinically it is associated with arrhythmias, syncope, sudden cardiac death and heart failure. About half of the cases are inherited and thus belong to the Familial Hypertrophic Cardiomyopathy (FHC). Most FHC cases have been linked to mutations in proteins that encode for sarcomeric proteins. The MYH7 gene, encoding for the β -myosin heavy chain (β -MyHC), is one of the most commonly affected genes. Mutations in this gene can lead to altered relative calcium sensitivity and force generation in cardiomyocytes. Next to the asymmetric hypertrophy of the left ventricle and septum most patients show interstitial fibrosis and a marked cardiomyocyte and myofibrillar disarray. The degree of the cardiomyocyte disarray has been correlated with the risk for sudden cardiac death. However, the underlying pathomechanisms are still unknown.

In previous work we found a large functional variability among individual cardiomyocytes in tissue samples of affected patients. Some cardiomyocytes were in fact functionally indistinguishable from control cardiomyocytes as if they had not expressed the mutant protein. Other cardiomyocytes, had highly abnormal calcium sensitivity and highly abnormal force generation at physiological intracellular calcium concentrations, signifying substantial levels of mutant protein. Since mass spectrometry is not sufficiently sensitive to quantify mutant vs. wildtype protein in individual cardiomyocytes we aimed to quantify mutant vs. wildtype mRNA to test whether already at the mRNA level a large variability in the mutant transcript could be seen.

We examined the allelic expression of the MYH7 gene in single cardiomyocytes from FHC patients. Individual cardiomyocytes were isolated by laser capture microdissection (LCM). Cell borders were identified in flash frozen tissue sections by fluorescent labelling of desmosomes (Fig. 1A) and by the striation pattern (Fig. 1B). Single cells were excised (Fig. 1C) and isolated by an additional laser pulse (Fig. 1D).

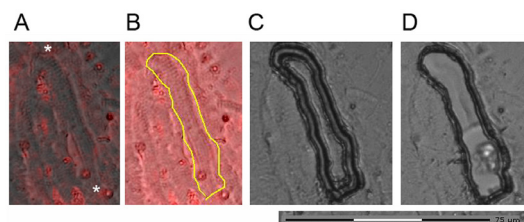


Abb. 1: Isolation of individual cardiomyocytes from shock frozen tissue. Identification of single cardiomyocytes by fluorescent labelling of cadherin at the desmosomes (A, desmosomes marked by asterisks), and by the striation pattern (B). Dissection of individual cells by laser microdissection (C) and isolated by a second laser pulse that catapults the dissected tissue into a reaction tube (D).

To test for variable expression of mutant mRNA we established FHC-mutation specific single cell allelic expression analyses for the MYH7 gene. Allelic expression was analyzed in one FHC-patient with the mutation A200V and two FHC-patients with the mutation R723G. Individual cardiomyocytes were isolated by LCM and lysed. The cell lysate was analyzed in duplicates. The MYH7-mRNA was reverse transcribed and used for subsequent single cell nested qPCR amplification of both alleles with comparable efficacy. A reconditioning PCR was applied to eliminate heteroduplexes of the two alleles, generated in late cycles of the PCR. Relative allelic expression analysis was finally performed by an allele specific restriction digest, resulting in specific fragments for the wildtype allele, the mutant allele, and for the total MYH7 mRNA (mutant and wildtype allele). The restriction fragments were separated by agarose gel electrophores (Fig. 2A). The integrated optical densities (IOD) of each fragment was determined and normalized to the length of each fragment. The relative expression levels of the wildtype and mutant allele per total MYH7 mRNA were finally calculated from the normalized IODs. For the A200V patient 21 individual cardiomyocytes were analyzed. The relative expression level of the A200V-allele in these cells ranges from 16% to 92%. Similar results were obtained from the patients with the mutation R723G. Here 35 and 36 individual cells were analyzed, the relative expression levels of the R723G-allele ranged from 6% to 81% and from 5% to 96%, respectively. In contrast, a much smaller variation was detected using 13 aliquots of mRNA isolated from a cardiac cryosection diluted to the single cell RNA level as an internal control for the experimental scatter in our experiments (Fig. 2B). For one patient with the mutation R723G adjacent and neighboring cardiomyocytes could be analyzed. Here, the relative ratios of the mutant allele varied up to 30% from cell to cell (Fig. 2C).

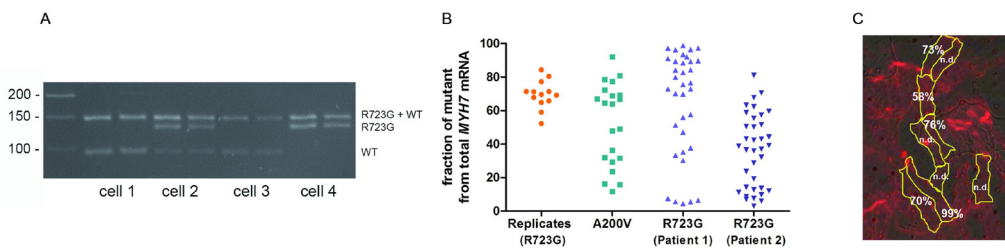


Abb. 2: Cell-to-cell allelic imbalance in cardiomyocytes from FHC-patients. Isolated cardiomyocytes were lysed. Lysates were subjected to single cell RT PCR in duplicates. Upon mutation-specific restriction analysis the fragments were separated in agarose gels as shown for four cells isolated from a patient with mutation R723G (A; common fragment: 145 bp, R723G-fragment: 125 bp, WT-fragment: 90 bp). The intensity of each band was analyzed densitometrically and the relative ratio of wildtype and mutated alleles was determined for one patient with the mutation A200V, two patients with mutation R723G and for replicates derived from a larger pool of cellular RNA diluted to RNA concentrations equivalent to the single cell level. Each cell or replicate is represented by one dot (B). Relative allelic expression ratios of neighboring cells within a cardiac tissue sample; n.d., not determined (C).

A possible mechanisms resulting in cell-to-cell variation in mutant MYH7 mRNA and mutant β -cardiac myosin heavy chain, particularly the presence of cells that essentially express either the mutant or the wildtype forms, is random monoallelic expression, i.e., expression of either the wildtype or the mutant allele only. This, however, appeared unlikely since several cells clearly showed mixed (biallelic) expression that was unlikely to be simply the result of cross-contamination between individual cells during isolation and processing of the individual cells. Alternatively, random burst-like transcription, recently shown for many genes, may generate large variability in mutant mRNA. In this concept, transcription of both alleles is switched on and off independently and stochastically over time. To test whether such a mechanism could be responsible for the cell-to-cell allelic imbalance seen here, we determined the mRNA copy numbers per cell. For continuously expressed genes this would follow a Poisson distribution. For random burst-like transcription, however, a log-normal distribution is expected. To determine the number of MYH7 copies per cell we established a single cell RT-qPCR. LCM-isolated cardiomyocytes were lysed, the MYH7-mRNA was reverse transcribed and applied to a highly sensitive real-time PCR using in vitro transcribed MYH7 mRNA as a standard for

quantification. With this assay we could quantify as few as 10 MYH7-copies (Fig. 3A). Analysis of 31 individual cells revealed a distribution of MYH7-mRNA copies per cell ranging from below 10 up to 4662 copies per cell with a mean of 1187 and a median of 589 (Fig. 3B). The copy number per cell followed a log normal distribution, strongly arguing for a burst-of-transcription based expression of the MYH7-gene (Fig. 3C).

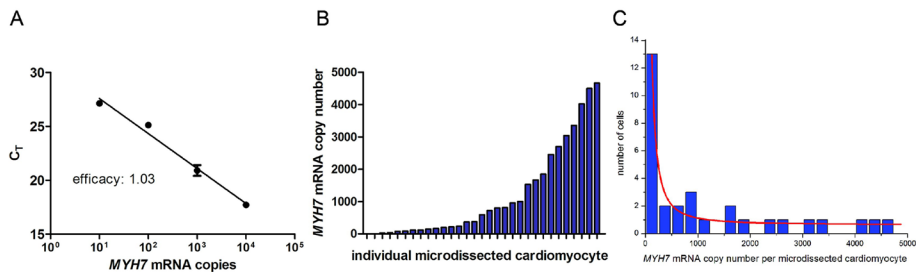


Abb. 3: Absolute number of MYH7-mRNA copies in single microdissected cardiomyocytes. The lysate of individual microdissected cells and defined copy numbers of in vitro transcribed MYH7 mRNA were reverse transcribed in parallel reactions and subjected to single cell real time PCR. Standard curve generated from the in vitro transcribed RNA (A) allowed to calculate absolute mRNA copy numbers of microdissected cells. In total 31 cells were analyzed in duplicates in four independent experiments. (B). Frequency distribution of mRNA copies per cell fitted to a log normal distribution (red line) (C).

In summary, in our study we have shown for the first time that FHC-patients with the MYH7-mutations A200V and R723G provide a cell-to-cell allelic imbalance of the MYH7 gene. Our findings further suggest a burst-of-transcription based expression of the MYH7 alleles in the individual cells as the underlying mechanism.

Taken together, our findings strongly support our hypothesis, that the cell-to-cell allelic imbalance of the MYH7 alleles will lead to different levels of wildtype and mutant β -MyHC and thereby to a functional imbalance in neighboring cells of the myocardium and finally may trigger the myocardial disarray.

■ Projektleitung: Montag, Judith (Dr.), Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Francino, Antonio (Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Navarro-Lopez, Francesco (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Perrot, Andreas, Charité, Berlin; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

Kardiomyozyten aus humanen induzierten pluripotenten Stammzellen mit Punktmutationen im β -kardialen Myosin als in vitro Modell der Familiären Hypertrophen Kardiomyopathie.

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Zweigerdt, Robert (Dr.), HTTG Chirurgie, MHH; Martin, Ulrich (Prof. Dr.), HTTG Chirurgie, MHH; Fischer, Martin (Dr.), Neurophysiologie, MHH; Wrede, Christoph (Dr.), Institut für Anatomie, MHH; Hegemann, Jan (Dr.), Institut für Anatomie, MHH; Francino, Antonio (Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Navarro-Lopez, Francesco (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Förderung: DFG, StrucMed

Funktionelle Charakterisierung von Myofibrillen aus humanen embryonalen und induzierten pluripotenten Stammzellen von FHC-Patienten.

■ Projektleitung: Jorga, Bodgan (Prof. Dr.); Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Brenner, Bernhard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Zweigerdt, Robert (Dr.), HTTG Chirurgie, MHH; Martin, Ulrich (Prof. Dr.), HTTG Chirurgie, MHH; Fischer, Martin (Dr.), Neurophysiologie, MHH; Wrede, Christoph (Dr.), Institut für Anatomie, MHH; Hegemann, Jan (Dr.), Institut für Anatomie, MHH; Francino, Antonio (Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Navarro-Lopez, Francesco (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Förderung: DFG

Maturierung und funktionelle Charakterisierung von Kardiomyozyten aus humanen embryonalen und induzierten pluripotenten Stammzellen von FHC-Patienten

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Brenner, Bernhard (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Zweigerdt, Robert (Dr.) HTTG Chirurgie, MHH; Martin, Ulrich (Prof. Dr.), HTTG Chirurgie, MHH; Fischer, Martin (Dr.), Neurophysiologie, MHH; Francino, Antonio (Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Navarro-Lopez, Francesco (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Förderung: DFG

Generierung eines knock-in FHC-Schweinemodells mit Punktmutation im β -kardialen Myosin zur Charakterisierung der Pathogenese der FHC

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Brenner, Bernhard (Prof. Dr.); Montag, Judith (Dr.); Kooperationspartner: Niemann, Heiner (Prof. Dr.), FLI Mariensee; Petersen, Björn (Dr.), FLI Mariensee; Förderung: DFG (REBIRTH)

Expressionsanalyse mutierter β -Myosin-mRNA in einzelnen, laser-mikrodissektierten Kardiomyozyten aus Gewebe von Patienten mit Familiärer Hypertropher Kardiomyopathie (single-cell-level allelic imbalance)

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Montag, Judith (Dr.); Kooperationspartner: Wissel, Kirsten (Dr.) HNO-Klinik, MHH; Francino, Antonio (Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Navarro-Lopez, Francesco (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Perrot, Andreas, Charité, Berlin; van der Velden, Jolanda (Prof. Dr.), Vrije Universiteit Amsterdam, NL; Ho, Carolyn, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston, USA; Förderung: DFG

Quantifizierung der Transkription der β -kardialen schweren Myosinkette (Wildtyp-Allel, mutiertes Allel) mittels Einzelmolekül-Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (smFISH)

■ Projektleitung: Brenner, Bernhard (Prof. Dr.); Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Francino, Antonio (Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Navarro-Lopez, Francesco (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Perrot, Andreas, Charité, Berlin; Förderung: DFG

Relative Quantifizierung des Anteils an wildtyp – und mutiertem β -kardialem Myosin (mRNA und Proteineben) in Myokardgewebe von FHC-Patienten und Analyse der molekularen Mechanismen der allelischen Imbalance auf Gewebeebene

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Montag, Judith (Dr.); Kooperationspartner: Pich, Andreas (Prof. Dr.), Toxikologie, MHH; Francino, Antonio (Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Navarro-Lopez, Francesco (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Perrot, Andreas, Charité, Berlin; van der Velden, Jolanda (Prof. Dr.), Vrije Universiteit Amsterdam, NL; Ho, Carolyn, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston, USA; Förderung: DFG

Quantitatives Modellieren einer burst-like Transkription von wildtyp und mutiertem MYH7 Allel (β -kardiale schwere Myosinkette) als Grundlage der beobachteten Zell zu Zell Variabilität der mutierten mRNA, des mutierten Proteins und der resultierenden funktionellen Variabilität

■ Projektleitung: Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Radocaj, Ante (Dr.); Förderung: DFG

Charakterisierung der Motormechanik einzelner Dyneinmoleküle mit Hilfe der optischen Falle

■ Projektleitung: Steffen, Walter (PD Dr.); Kooperationspartner: Koonce, Michael (Dr.), Wadsworth Center, Albany, NY, USA; Kon, Takahide (Prof. Dr.), Osaka University, JP; Förderung: DFG

Molekulare Grundlage der Funktionsweise von Myosin-2

■ Projektleitung: Steffen, Walter (PD Dr.); Kooperationspartner: Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Molekular- und Zellphysiologie, MHH; Manstein, Dietmar, (Prof. Dr.), Biophysikalische Chemie, MHH; Förderung: DFG

O2- und CO2-Permeabilität künstlicher Lipid-Bilayer-Membranen mit und ohne rekonstituierte Proteingaskanäle, und von Erythrocytenmembranen, mittels stopped-flow und massenspektrometrischer Untersuchungen

■ Projektleitung: Endeward, Volker (PD Dr.); Al-Samir, Samer (Dr.); Gros, Gerolf (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Itel, Fabian, Departement Chemie, Universität Basel, Schweiz. Tsiavaliaris, Georgios (Prof. Dr.), Biophysikalische Chemie, MHH; Förderung: DFG

Maximale O2-Verbräuche Gaskanal-defizienter Mäuse (Aquaporin-1, Aquaporin-5, Aquaporin-9, Rhesus-assoziiertes Glykoprotein) und ihre limitierenden Faktoren. - Morphologische und funktionelle Eigenschaften des Herzens der AQP1-defizienten Maus

■ Projektleitung: Endeward, Volker (PD Dr.); Al-Samir, Samer (Dr.); Gros, Gerolf (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Steinlechner, Stephan (Prof. Dr.) Zoologisches Institut, Stiftung Tierärztlichen Hochschule Hannover; Wollert, Kai C. (Prof. Dr.) Molekulare und translationale Kardiologie, MHH. Wang, Yong (Dr.) Molekulare und translationale Kardiologie, MHH; Förderung: DFG

CO2-Permeabilität biologischer Membranen: Untersuchungen der Mechanismen der Gaspermeation durch Membranproteine, die als Gaskanäle fungieren. Untersuchungen an Membranen nativer Erythrocyten, isolierter Cardiomyocyten, HEK- und tsA-Zellen, Mitochondrien, Leberzellen, und Pneumocyten

■ Projektleitung: Endeward, Volker (PD Dr.); Al-Samir, Samer (Dr.); Gros, Gerolf (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Hedfalk, Kristina, (Prof.), Dept. Chemistry Biochemistry, University of Göteborg, Schweden; Förderung: DFG

Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie: Genotypisierung und Charakterisierung des molekularen Phänotyps durch Untersuchungen an isolierten Kardiomyozyten aus Myektomiegewebe

■ Projektleitung: Kraft, Theresia (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Perrot, Andreas, Charité, Berlin; Thum, Thomas (Prof. Dr.), IFB-Molekulare und Translationale Therapiestrategien, MHH; Mühlfeld, Christian (Prof. Dr.), Institut für Anatomie, MHH; Schmidtke, Jörg (Prof. Dr.), Institut f. Humangenetik, MHH; Stuhmann-Spangenberg, Manfred (Prof. Dr.), Institut f. Humangenetik, MHH; Keyser, Britta (Dr.), Institut f. Humangenetik, MHH; Francino, Antonio (Dr.), Navarro-Lopez, Francesco (Prof. Dr.), Hospital Clinic, Barcelona, E; Dos Remedios, Cris (Prof. Dr.), University of Sydney, Sydney, AUS; van der Velden, Jolanda (Prof. Dr.), Vrije Universiteit Amsterdam, NL

Single molecule studies to gain insights into myosin function. Total internal reflection fluorescence (TIRF) microscopy and optical trapping on human β -cardiac myosin constructs expressed in a human cardiomyocyte cell line

■ Projektleitung: Amrute, Mamta (Dr.); Kooperationspartner: Steffen, Walter (PD Dr.); Brenner, Bernhard (Prof. Dr.), Molekular- und Zellphysiologie, MHH

3D Rekonstruktion der Motordomäne des muskulären Myosins

■ Projektleitung: Hodgkinson, Julie Lynne (Dr.); Kooperationspartner: Morris, Edward (Dr.), The Institute of Cancer Research, London, UK

Wirkungsmechanismen kleinmolekularer Hemmstoffe auf mitotische Kinesinmoleküle

■ Projektleitung: Scholz, Tim (Dr.); Kooperationspartner: Kirschning, Andreas (Prof. Dr.), Institut für Organische Chemie, LUH; Sasse, Florenz (Dr.), HZI Braunschweig; Schmidt, Christoph (Prof. Dr.), Georg-August-Universität Göttingen; Lakämper, Stefan (Dr.), ETH Zürich

Die Wirkung von Training mit intensiven Ultrakurzintervallen auf die Dauerleistungsfähigkeit, den Energiestoffwechsel und die Muskelfaserausstattung mit Myosin-Isoformen und Stoffwechsellzymen

■ Projektleitung: Meißner, Joachim (Dr.) Gros, Gerolf (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Maassen, Norbert (Prof. Dr.); Eigendorf, Julian (Dr.); Sportmedizin der MHH und Sportwissenschaften der LUH; Engeli, Stefan (PD Dr.) Klinische Pharmakologie der MHH

Originalpublikationen

Claassen L, Papst S, Reimers K, Stukenborg-Colsman C, Steinstrasser L, Vogt PM, Kraft T, Niederbichler AD. Transdermal Nicotine Application Attenuates Cardiac Dysfunction after Severe Thermal Injury. *Biomed Res Int* 2015;2015:292076

Kubis HP, Scheibe RJ, Decker B, Hufendiek K, Hanke N, Gros G, Meissner JD. Primary skeletal muscle cells cultured on gelatin bead microcarriers develop structural and biochemical features characteristic of adult skeletal muscle. *Cell Biol Int* 2015;DOI: 10.1002/cbin.10565

Lodka D, Pahuja A, Geers-Knörr C, Scheibe R, Nowak M, Hamati J, Köhncke C, Purfürst B, Kanashova T, Schmidt S, Glass DJ, Morano I, Heuser A, Kraft T, Bassel-Duby R, Olson EN, Dittmar G, Sommer T, Fielitz J. Muscle RING-finger 2 and 3 maintain striated-muscle structure and function. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2015;DOI: 10.1002/jcsm.12057

Oumeraci T, Jensen V, Talbot SR, Hofmann W, Kostrzewa M, Schlegelberger B, von Neuhoff N, Häussler S. Comprehensive MALDI-TOF biotyping of the non-redundant Harvard *Pseudomonas aeruginosa* PA14 transposon insertion mutant library. *PLoS One* 2015;10(2):e0117144

Tsiavaliaris G, Itel F, Hedfalk K, Al-Samir S, Meier W, Gros G, Endeward V. Low CO2 permeability of cholesterol-containing liposomes detected by stopped-flow fluorescence spectroscopy. *FASEB J* 2015;29(5):1780-1793

Abstracts

2015 wurden 13 Abstracts publiziert.

Promotionen

Plüß, Marlene (Dr. med.): Cellular phenotyping of human heart disease structural and functional changes in dilated cardiomyopathy.

Bachelor

Reich, Stella Louise (B.Sc.): Etablierung einer quantitativen PCR zur allelischen Diskriminierung der MYH7- Expression

Wissenschaftspreise

Lambeck, Katharina-Antonia: Untersuchungen zum ATP-Umsatz von Myosin mittels Einzelmolekülassay und Monte-Carlo-Simulation (Promotionspreis MHH).

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Brenner, Bernhard (Prof. Dr.): Editorial Board Member *Biophysical Journal* Gutachter div. Forschungsförderungsinstitutionen, div. Zeitschriften.

Kraft, Theresia (Prof. Dr.): Gutachter DFG, diverse internationale Journale.

Scholz, Tim (Dr.): Gutachter für diverse internationale Journale.

Gros, Gerolf (Prof. Dr.): Gutachter für inländische und ausländische Forschungsförderungs-Institutionen, Referent für verschiedene internationale Journale.

Meißner, Joachim (Dr.): Referent für internationale Journale.

Endeward, Volker (PD Dr.): Referent für internationale Journale.