

Institut für Molekularbiologie

■ Direktor: Prof. Dr. Achim Gossler

Tel.: 0511/532-4322 • E-Mail: Gossler.Achim@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/218.html

■ Keywords: Notch signaling, Delta1, Noto, Ziliogenese, Organogenese, Transkriptionelle Kontrolle, Harnleiter, Lungenentwicklung, Angiogenese, Zebrafisch, Endokardium, Herzmorphogenese, endotheliale Pathophysiologie, BMP, VEGF, CCM, Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis D, Ebola, Virologie

Forschungsprofil

Der Arbeitsschwerpunkt der Abt. liegt auf der Analyse molekularer Mechanismen, die der Ausbildung des Körperplans sowie der Zelldifferenzierung und Organogenese zugrunde liegen. Innerhalb dieser Thematik werden musterbildende Prozesse, die Entwicklung einzelner Organe und ihrer differenzierten Zelltypen sowie zellbiologische Aspekte der Zilio-genese mit molekularbiologisch-molekulargenetischen Techniken untersucht. Als Modellorganismen dienen die Maus und der Zebrafisch. Darüber hinaus ist die Infektion der Leber und anderer epithelialer Gewebe durch human-pathogene Viren Thema einer Arbeitsgruppe, die in Kooperation mit der Abt. Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie besteht.

Forschungsprojekte

Analyse der funktionellen Äquivalenz der Notchliganden DLL1 und DLL4

Signale zwischen benachbarten Zellen, die vom evolutionär konservierten Notch Signalübertragungsweg vermittelt werden, sind für eine Vielzahl entwicklungsbiologischer Prozesse essentiell. Die Interaktion von Ligand mit Rezeptor führt zu dessen proteolytischer Spaltung und der Freisetzung seiner intrazellulären Domäne, die in den Zellkern wandert und dort im Komplex mit anderen Proteinen die Expression von Zielgenen aktiviert.

In Säugern gibt es vier Notch-aktivierende Liganden, sogenannte DSL Proteine, zwei des Jagged und zwei des Delta Typs. Die zwei Delta-Typ Liganden, DLL1 und DLL4 ähneln sich sowohl in ihrer Aminosäuresequenz (47% identische plus 14% ähnliche Aminosäuren) als auch in ihrer Domänenstruktur (beide enthalten die selbe Anzahl von EGF-Wiederholungen und eine C-terminale PDZ Domänenbindungsequenz). Beide sind in verschiedenen Tests funktionell und aktivieren Notch und wirken kontextabhängig entweder redundant, oder haben spezifische Funktionen. Dies wirft die Frage auf, wie ähnlich diese beiden Liganden wirklich sind, und welche Mechanismen für die anscheinend kontext-abhängige funktionelle Ungleichheit verantwortlich sind. Mit Hilfe zweier Mausmodelle zeigten wir, dass DLL4 nicht in der Lage ist, den Verlust von DLL1 während der Somitogenese zu kompensieren. Weiterführende Arbeiten zielen zur Zeit darauf ab, die spezifischen Proteindomänen von DLL1 und DLL4, die diesen Liganden unterschiedliche biochemische Eigenschaften verleihen zu identifizieren und die dadurch beeinflussten biochemischen Eigenschaften im Hinblick auf die Aktivierung und cis-Inhibierung verschiedener Notch Rezeptoren zu charakterisieren.

■ Projektleiter: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG (REBIRTH), GA

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

Funktionelle Charakterisierung neuer ziliärer Faktoren

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Hegermann, Jan (Dr. rer. nat.), Wrede,

Christoph (Dr. rer. nat.), MHH, Anatomie, Ueffing, Marius (Prof. Dr. rer. nat.), Boldt, Karsten (Dr. rer. nat.) Universität Tübingen; Förderung: REBIRTH

Struktur-Funktions Analysen des Notch-Liganden Dll1

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG Normalverfahren, REBIRTH

Identification and characterization of novel components required for cilia formation and function

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof. Dr. rer. nat.), Stauber, Michael (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bengal, Eyal (Prof.), Keren, Aviad (Ph.D.), The Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel; Förderung: Land Niedersachsen

Untersuchungen zur Funktion und Regulation des Wnt/b-Catenin Signalwegs in der Entwicklung des Uretermesenchyms in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

Molekulare Kontrolle der Glattmuskeldifferenzierung in der Entwicklung des murinen Harnleiters

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

Transcriptional control of organogenesis

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG/REBIRTH

Mobilization and differentiation of the coelomic epithelium in the development of the lung and the haematopoietic system

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: Niedersachsen-Israel Förderung

Die Funktion der T-Box Transkriptionsfaktoren Tbx2 und Tbx3 in der Entwicklung und Aufrechterhaltung des oberen Harntrakts in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

Die Funktion der T-Box Transkriptionsfaktoren Tbx2 und Tbx3 in der Entwicklung des Innenohrs in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

Analyse der Regulation und molekularen Funktion der beiden T-Box Transkriptionsfaktoren Tbx2 und Tbx3 in der Entwicklung der murinen Lunge

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

Analyse der molekularen Funktion des Wnt/b-Catenin Signalwegs in der Entwicklung des Uretermesenchyms in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

Development and disease of the renal tract "Renal tract"

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: EU-ITN

Analysis of the functional divergence of the Notch ligands Delta1 and Delta4 in vitro and in vivo

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

Notch signaling and ciliogenesis

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG/REBIRTH

Identification and characterization of novel components required for cilia formation and function

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: Niedersachsen-Israel Förderung

Viral Infection of Hepatocytes

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD, Dr. med); Förderung: Emmy Noether (DFG)

Virus and host genetic determinants of disease progression and treatment response in hepatitis C virus infection

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD, Dr. med); Förderung: DZIF (BMBF)

Immunological and viral determinants of graft hepatitis C after liver transplantation in the context of novel antiviral therapies

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD, Dr. med); Förderung: SFB 738

Impact of host variation in the SCARB1 gene and SR-BI ligands on the development and maintenance of chronic hepatitis C

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD, Dr. med); Förderung: SFB 900

Zebrafish Cardiovascular Developmental Genetics

■ Projektleitung: Seyfried, Salim (Prof. Dr. rer.nat.); Förderung: DFG/REBIRTH

Zebrafish Cardiovascular Developmental Genetics

■ Projektleitung: Seyfried, Salim (Prof. Dr. rer.nat.); Förderung: MWK/REBIRTH

Untersuchungen zur Funktion und Regulation des Wnt/b-Catenin Signalwegs in der Entwicklung des Uretermesenchyms in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

Molekulare Kontrolle der Glattmuskeldifferenzierung in der Entwicklung des murinen Harnleiters

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

Transcriptional control of organogenesis

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG/REBIRTH

Mobilization and differentiation of the coelomic epithelium in the development of the lung and the haematopoietic system

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: Niedersachsen-Israel Förderung

Die Funktion der T-Box Transkriptionsfaktoren Tbx2 und Tbx3 in der Entwicklung und Aufrechterhaltung des oberen Harntrakts in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

Die Funktion der T-Box Transkriptionsfaktoren Tbx2 und Tbx3 in der Entwicklung des Innenohrs in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

Analyse der Regulation und molekularen Funktion der beiden T-Box Transkriptionsfaktoren Tbx2 und Tbx3 in der Entwicklung der murinen Lunge

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

Analyse der molekularen Funktion des Wnt/b-Catenin Signalwegs in der Entwicklung des Uretermesenchyms in der Maus

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat); Förderung: DFG

Development and disease of the renal tract "Renal tract"

■ Projektleitung: Kispert, Andreas (Prof.Dr. rer. nat)EU-ITN

Analysis of the functional divergence of the Notch ligands Delta1 and Delta4 in vitro and in vivo

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof.Dr. rer. nat)DFG

Notch signaling and ciliogenesis

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof.Dr. rer. nat)DFG/REBIRTH

Identification and characterization of novel components required for cilia formation and function

■ Projektleitung: Gossler, Achim (Prof.Dr. rer. nat)Niedersachsen-Israel Förderung

Viral Infection of Hepatocytes

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD, Dr. med)Emmy Noether (DFG)

Virus and host genetic determinants of disease progression and treatment response in hepatitis C virus infection

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD, Dr. med)DZIF (BMBF)

Immunological and viral determinants of graft hepatitis C after liver transplantation in the context of novel antiviral therapies

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD, Dr. med)SFB 738 (DFG)

Impact of host variation in the SCARB1 gene and SR-BI ligands on the development and maintenance of chronic hepatitis C

■ Projektleitung: von Hahn, Thomas (PD, Dr. med)SFB 900 (DFG)

Zebrafish Cardiovascular Developmental Genetics

■ Projektleitung: Seyfried, Salim (Prof. Dr. rer.nat.)DFG/REBIRTH

Zebrafish Cardiovascular Developmental Genetics

■ Projektleitung: Seyfried, Salim (Prof. Dr. rer.nat.)MWK/REBIRTH

Originalpublikationen

Abbey M, Hakim C, Anand R, Lafera J, Schambach A, Kispert A, Taft MH, Kaever V, Kotlyarov A, Gaestel M, Menon MB. GTPase domain driven dimerization of SEPT7 is dispensable for the critical role of septins in fibroblast cytokinesis. *Sci Rep* 2016;6:20007

Andre P, Song H, Kim W, Kispert A, Yang Y. Wnt5a and Wnt11 regulate mammalian anterior-posterior axis elongation *Development* 2015;142(8):1516-1527

Cui H, Schlesinger J, Schoenhals S, Tönjes M, Dunkel I, Meierhofer D, Cano E, Schulz K, Berger MF, Haack T, Abdelilah-Seyfried S, Bulyk ML, Sauer S, Sperling SR. Phosphorylation of the chromatin remodeling factor DPF3a induces cardiac hypertrophy through releasing HEY repressors from DNA *Nucleic Acids Res* 2015;DOI: 10.1093/nar/gkv1244

Dittmar F, Abdelilah-Seyfried S, Tschirner SK, Kaever V, Seifert R. Temporal and organ-specific detection of cNMPs including cUMP in the zebrafish *Biochem Biophys Res Commun* 2015;468(4):708-712

Häfner R, Bohnenpoll T, Rudat C, Schultheiss TM, Kispert A. Fgfr2 is required for the expansion of the early adrenocortical primordium *Mol Cell Endocrinol* 2015;413:168-177

Klintworth A, Nolden T, Westhaus S, Rohrmann K, David S, Manns MP, Finke S, Ciesek S, von Hahn T. Cationic amphiphilic drugs enhance entry of lentiviral particles pseudotyped with rabies virus glycoprotein into non-neuronal cells *Antiviral Res* 2015;124:122-131

Kosfeld A, Kreuzer M, Daniel C, Brand F, Schäfer AK, Chadt A, Weiss AC, Riehmer V, Jeanpierre C, Klintschar M, Bräsen JH, Amann K, Pape L, Kispert A, Al-Hasani H, Haffner D, Weber RG. Whole-exome sequencing identifies mutations of TBC1D1 encoding a Rab-GTPase-activating protein in patients with congenital anomalies of the kidneys and urinary tract (CAKUT) *Hum Genet* 2016;135(1):69-87

Lee KY, Singh MK, Ussar S, Wetzel P, Hirshman MF, Goodyear LJ, Kispert A, Kahn CR. Tbx15 controls skeletal muscle fibre-type determination and muscle metabolism *Nat Commun* 2015;6:8054

Lombardo VA, Otten C, Abdelilah-Seyfried S. Large-scale zebrafish embryonic heart dissection for transcriptional analysis J Vis Exp 2015;95:e52087

Preusse K, Tveriakhina L, Schuster-Gossler K, Gaspar C, Rosa AI, Henrique D, Gossler A, Stauber M. Context-Dependent Functional Divergence of the Notch Ligands DLL1 and DLL4 In Vivo PLoS Genet 2015;11(6):e1005328

Renz M, Otten C, Faurobert E, Rudolph F, Zhu Y, Boulday G, Duchene J, Mickoleit M, Dietrich AC, Ramspacher C, Steed E, Manet-Dupe S, Benz A, Hassel D, Vermot J, Huisken J, Tournier-Lasserre E, Felbor U, Sure U, Albiges-Rizo C, Abdelilah-Seyfried S. Regulation of beta1 integrin-Klf2-mediated angiogenesis by CCM proteins. Dev Cell 2015;32(2):181-190

Serth K, Beckers A, Schuster-Gossler K, Pavlova MN, Müller J, Paul MC, Reinhardt R, Gossler A. Generation of an 870 kb deletion encompassing the Skt/Etl4 locus by combination of inter- and intra-chromosomal recombination. BMC Genet 2015;16(1):143

Serth K, Schuster-Gossler K, Kremmer E, Hansen B, Marohn-Köhn B, Gossler A. O-fucosylation of DLL3 is required for its function during somitogenesis. PLoS One 2015;10(4):e0123776

Solbach P, Westhaus S, Deest M, Herrmann E, Berg T, Manns MP, Ciesek S, Sarrazin C, von Hahn T. Oxidized Low-Density Lipoprotein Is a Novel Predictor of Interferon Responsiveness in Chronic Hepatitis C Infection. CMGH 2015;1(3):285-294.e1

Stöhr S, Costa R, Sandmann L, Westhaus S, Pfaender S, Anggakusuma, Dazert E, Meuleman P, Vondran FW, Manns MP, Steinmann E, von Hahn T, Ciesek S. Host cell mTORC1 is required for HCV RNA replication. Gut 2015;DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308971

Veloso Alves Pereira I, Buchmann B, Sandmann L, Sprinzl K, Schla-phoff V, Döhner K, Vondran F, Sarrazin C, Manns MP, Pinto Marques Souza de Oliveira, C., Sodeik B, Ciesek S, von Hahn T. Primary biliary acids inhibit hepatitis D virus (HDV) entry into human hepatoma

cells expressing the sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) PLoS One 2015;10(2):e0117152

Vivante A, Kleppa MJ, Schulz J, Kohl S, Sharma A, Chen J, Shril S, Hwang DY, Weiss AC, Kaminski MM, Shukrun R, Kemper MJ, Lehnhardt A, Beetz R, Sanna-Cherchi S, Verbitsky M, Gharavi AG, Stuart HM, Feather SA, Goodship JA, Goodship TH, Woolf AS, Westra SJ, Doody DP, Bauer SB, Lee RS, Adam RM, Lu W, Reutter HM, Kehinde EO, Mancini EJ, Lifton RP, Tasic V, Lienkamp SS, Jüppner H, Kispert A, Hildebrandt F. Mutations in TBX18 Cause Dominant Urinary Tract Malformations via Transcriptional Dysregulation of Ureter Development Am J Hum Genet 2015;97(2):291-301

Übersichten

Weiss AC, Kispert A. Eph/ephrin signaling in the kidney and lower urinary tract Pediatr Nephrol 2016;31(3):359-371

von Hahn T, Ciesek S. Cyclophilin polymorphism and virus infection Curr Opin Virol 2015;14:47-49

Dissertationen

Preuße, Kristina Annemarie Charlotte (Dr. rer. nat.): Functional divergence of the Notch ligands DLL1 and DLL4 caused by different cis-inhibitory potentials.

Weiss, Anna-Carina (Dr. rer. nat.): Molecular control of ureter development in the mouse.

Masterarbeiten

Feraric, Sarah (M.Sc.): Analyse der molekularen und zellulären Funktion des Wnt-Signalwegs in der Entwicklung des Ureters in der Maus.

Kaiser, Marina (M.Sc.): Funktionelle Analyse der T-Box Transkriptionsfaktoren Tbx2 und Tbx3 in der Morphogenese des Innenohrs der Maus.

Przykopanski, Adina (MSc Biochemie): Charakterisierung von M33, einem potentiellen Effektor des Transkriptionsfaktors FOXJ1.