

Institut für Physiologische Chemie

■ Direktor: Prof. Dr. Matthias Gaestel

Tel.: 0511 / 532-2824 • E-Mail: gaestel.matthias@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/200.html

Forschungsprofil

Innerhalb des Instituts werden Signaltransduktionsmechanismen, welche für Krebsentstehung, Entzündung und Infektabwehr relevant sind, auf verschiedenen Ebenen untersucht, mit dem Ziel, durch eine Modulation der Signalmechanismen Wege für eine effektive und rationale „Signaltransduktionstherapie“ von Erkrankungen zu eröffnen. Die Analyse von Proteinphosphorylierung und Proteinkinasen stellt einen übergreifenden Schwerpunkt des Instituts dar. Arbeiten zum Verständnis des Signallings von Rezeptortyrosinkinasen erfolgen in der Gruppe von Prof. Tamura, wobei Themen hinsichtlich Rezeptoraktivierung und Deaktivierung bearbeitet werden. Die Signalmechanismen von intrazellulären Proteinkinasen stehen im Mittelpunkt der Arbeiten der Gruppen von Prof. Gaestel/Dr. Kotlyarov, Prof. Holtmann, Dr. Niedenthal, Dr. Windheim und Dr. Scheibe. Die Arbeiten der Gruppen von Prof. Gaestel/Dr. Kotlyarov und Prof. Holtmann (C3 „Biochemie der zellulären Signaltransduktion“) bilden dabei einen thematischen Schwerpunkt hinsichtlich der Erforschung von entzündungsrelevanten Mechanismen der p38 MAPK vermittelten Signaltransduktion inklusive der entsprechenden downstream-Mechanismen der post-transkriptionellen Genregulation. Die Arbeiten in den Gruppen von Dr. Niedenthal und Dr. Windheim konzentrieren sich auf die Bedeutung von Proteinkonjugationsprozessen wie SUMOylierung und Ubiquitinierung für die Signaltransduktion im Wechselspiel mit Proteinphosphorylierung und weiteren kovalenten Modifikationen. In der Gruppe von Dr. Scheibe steht die Rolle von Proteinkinasen, nukleären Hormonrezeptoren und Transkriptionsfaktoren bei der Muskeldifferenzierung und der Muskelplastizität im Mittelpunkt des Interesses. Die Forschungsarbeiten des Instituts werden abgerundet durch die Arbeiten der Gruppe Dr. Binz, welche die signalmodulierende Wirkung bakterieller Neurotoxine untersucht. Genomweite Auswirkungen der von den genannten Gruppen untersuchten Vorgänge werden im Labor von Dr. Dittrich-Breiholz unter Einsatz der Microarray-Technologie analysiert.

Die Abteilung ist an der Exzellenzinitiative REBIRTH beteiligt. Alle wissenschaftlichen Mitarbeiter des Instituts sind an der Lehre in den Studiengängen Human- und Zahnmedizin bzw. Biochemie beteiligt, einige darüber hinaus an der Lehre in den Studiengängen Biologie und Chemie und innerhalb der HBRS School of Excellence.

Forschungsprojekte

Identifizierung von differentiell regulierten Genen mittels DNA microarray

Die mRNA-Expressionsanalyse verfolgt das Ziel zu ermitteln, welche Gene in einem gegebenen Zelltyp, einem Gewebe oder unter ganz bestimmten physiologischen Bedingungen aktiv und welche Gene inaktiv sind. Wird eine solche Analyse unter Einsatz genomweiter DNA-Microarrays durchgeführt, so kann in einem einzigen Experiment die Information zum Aktivierungszustand aller Gene einer Zelle gewonnen werden. Die somit erhobenen Daten liefern die optimale Grundlage dafür, zellbiologische Zustände oder Zustandsänderungen im globalen Zusammenspiel aller beteiligten Gene darzustellen, um damit physiologische oder auch pathophysiologische Prozesse besser verstehen zu lernen.

Im Rahmen eines Zentralprojektes (Z2) des SFB566 „Zytokin-Rezeptoren und Zytokin-abhängige Signalwege als therapeutische Zielstrukturen“ wird seit 2001 an der MHH ein spezialisiertes Microarray-Labor betrieben. Während dieses Labor viele Jahre im Institut für Pharmakologie beheimatet war, wird es seit 2008 im Institut für Physiologische Chemie unter maßgeblicher Mitarbeit von Dr. Oliver Dittrich-Breiholz betrieben. Ausgehend von den inhaltlichen

Fragestellungen der SFB-Teilprojekte werden hier Microarray-Studien geplant, technisch durchgeführt und in enger Absprache und Zusammenarbeit mit den jeweiligen Teilprojektverantwortlichen ausgewertet.

Die mittlerweile 10-jährige Erfahrung rund um die Arbeit mit Microarrays hat zur Etablierung effizienter Routine-Abläufe innerhalb des Labors, sowie zu einer gut eingespielten Aufgabenteilung bei der Zusammenarbeit mit den Kooperationspartnern aus dem SFB566 geführt.

Zu den routinemäßig zu gewährleistenden Arbeitsprozessen gehören neben der reinen technischen Durchführung der Experimente außerdem Vorgänge wie: Qualitätssicherung, Projektplanung, Beratung, Probenarchivierung, Datenarchivierung, Datenauswertung, Datenintegration in Datenbanken sowie die Erarbeitung adäquater Ergebnisdarstellungen für Publikationen. Seit 2001 sind insgesamt 33 Zeitschriftenartikel unter Beteiligung des Microarray-Labors entstanden (Abbildung 1). An der MHH wurden seit Bestehen des Microarray-Labors Hybridisierungen für 40 Arbeitsgruppen aus 22 Abteilungen durchgeführt (Tabelle 1). Darüber hinaus verdeutlicht die weiterhin stetig wachsende Nachfrage, wie sehr sich die Microarray-Technologie mittlerweile zu einer Standard-Methodik innerhalb der medizinischen Forschung entwickelt hat und wie groß der Bedarf an entsprechenden Experimenten mit genom- bzw. transkriptomweitem read-out ist.

22 MHH-Abteilungen (+ 2 Abteilungen des HZI *)	40 MHH-Arbeitsgruppen (+ 2 Gruppen des HZI*)	SFB566
Dermatologie	AG Werfel	SFB566
Funktionelle / Angewandte Anatomie	AG Bode	
Gastroenterologie	AG Greten	
Humangenetik	AG Trautwein	SFB566
Immunologie	AG Schubert	
	AG Förster	SFB566
	AG Pabst	SFB566
Kardiologie	AG Bavendiek	
Klinische Chemie	AG Schieffer	SFB566
	AG Brand	SFB566
Immunologie / Rheumatologie	AG Heiken	SFB566
	AG Jacobs	
	AG Meyer-Olson	
	AG Witte	
Klinische Psychiatrie	AG Frieling	
	AG Hornef	
Mikrobiologie	AG Josenhans	
	AG Klos	SFB566
Molekularbiologie	AG Gossler	
	AG Kispert	
Nephrologie	AG Schiffer	SFB566
Neurologie	AG Stangel	SFB566
Pädiatrische Hämatologie	AG Klein	SFB566
	AG Welte	SFB566
	AG Kracht	SFB566
Pharmakologie	AG Neumann	
	AG Nourbakhsh	
	AG Seifert	
	AG Holtmann	SFB566
Physiologische Chemie	AG Kotlyarov	SFB566
	AG Niedenthal	
	AG Tamura	SFB566
	AG Windheim	
Toxikologie	AG Just	
Urologie	AG Serth	
	AG Heim	
Virologie	AG Schulz	SFB566
Viszeralchirurgie	AG Schwinzer	
Zellsorter	AG Ballmaier	SFB566
Zelluläre Chemie	AG Gerardy-Schahn	
Genregulation und Differenzierung *	AG Hauser *	SFB566
Molekulare Immunologie *	AG Weiß *	SFB566

Tab. 1: Auflistung aller 22 MHH-Abteilungen und 40 MHH-Arbeitsgruppen für die seit 2001 Microarray-Hybridisierungen durchgeführt worden sind. Die Zugehörigkeit einzelner Arbeitsgruppen zum SFB566 und zu den Instituten entspricht dem Zeitpunkt der Durchführung der Experimente und nicht in allen Fällen der aktuellen Situation (2010). *Abteilungen und Arbeitsgruppen des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI).

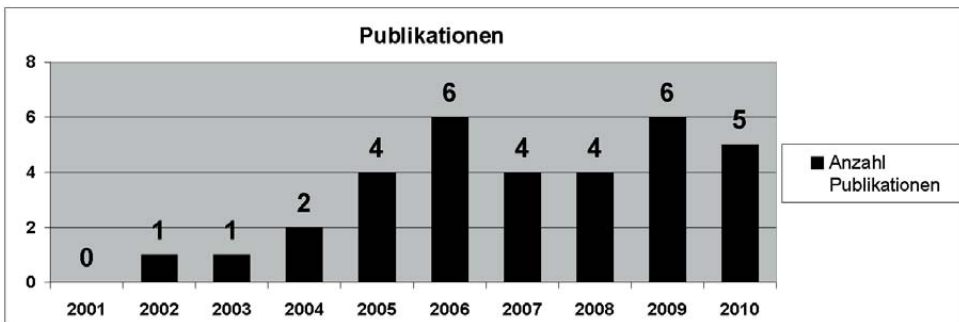


Abb. 1: Anzahl veröffentlichter Zeitschriftenartikel, die seit 2001 unter Beteiligung des Microarray-Labors entstanden sind.

Während innerhalb der ersten Jahre ein kleiner themenspezifischer, 136 Gene umfassender Array zum Einsatz kam, der innerhalb des Z2-Projektes entwickelt wurde (Entzündungsarray), hat sich in den letzten Jahren eine deutliche „Verschiebung“ hin zum Einsatz transkriptomweiter Microarrays ergeben.

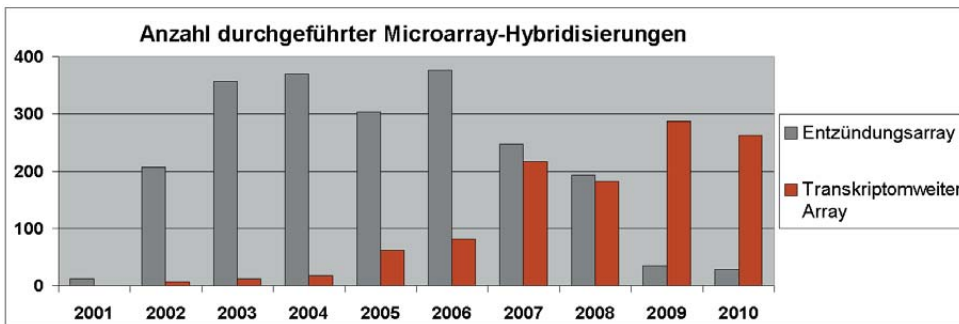


Abb. 2: Anzahl durchgeführter Microarray-Hybridisierungen pro Jahr seit 2001, aufgeschlüsselt nach jeweiligem Einsatz „niedrigdichter“ Entzündungsarrays (136 Transkripte) und „hochdichter“ Transkriptomweiter Arrays (~ 28000 Transkripte).

Durch eben diese Entwicklung, hin zur Analyse ganzer Transkriptome, hat sich die aus den Studien hervorgegangene Informationsmenge deutlich erhöht. Damit ergab sich die zwingende Notwendigkeit permanent auf eine hohe Effizienz bei der Datenauswertung hinzuwirken, Auswertestrategien und Routineabläufe fortwährend anzupassen und weiter zu entwickeln.

Weltweit steht eine Vielzahl verschiedener Auswertemethoden für die Microarray-Datenanalyse zur Verfügung, deren Eignung zur Beantwortung einer bestimmten Fragestellung allerdings sehr genau im Vorfeld der Analyse abgeschätzt werden muss. Nur einige Beispiele hierfür sind: Gene Set Enrichment Analysis (GSEA), Gene Ontology Analysis (GO), Clustering-Verfahren, Analysis of Variance (ANOVA), Significance Analysis of Microarrays (SAM), Pathway Analysis, u.v.m. Diese Applikationen dienen entweder dazu, die statistische Signifikanz herausgearbeiteter Ergebnisse darzustellen oder die identifizierten Genregulationsmuster einer inhaltlichen Interpretation zuzuführen.

Anders als bei vielen klassischen Methodiken, deren finale Ergebnisse sich nach experimenteller Durchführung mitunter sehr direkt aus den jeweiligen Primärdaten ableiten lassen, stellt sich die Situation bei der Auswertung komplexer genomischer Daten dar: Nur in genau dem Maße, in dem (bioinformatische) Anstrengungen unternommen werden, aussagekräftige Resultate aus den Primärdaten zu extrahieren, lässt sich überhaupt das inhaltliche Potential der Daten erschließen. Je zielgerichteter, je effizienter und mitunter auch je innovativer derartige Datensätze also „durchanalysiert“ werden, desto mehr Aussagen werden sich in der Regel treffen lassen und desto mehr inhaltlicher

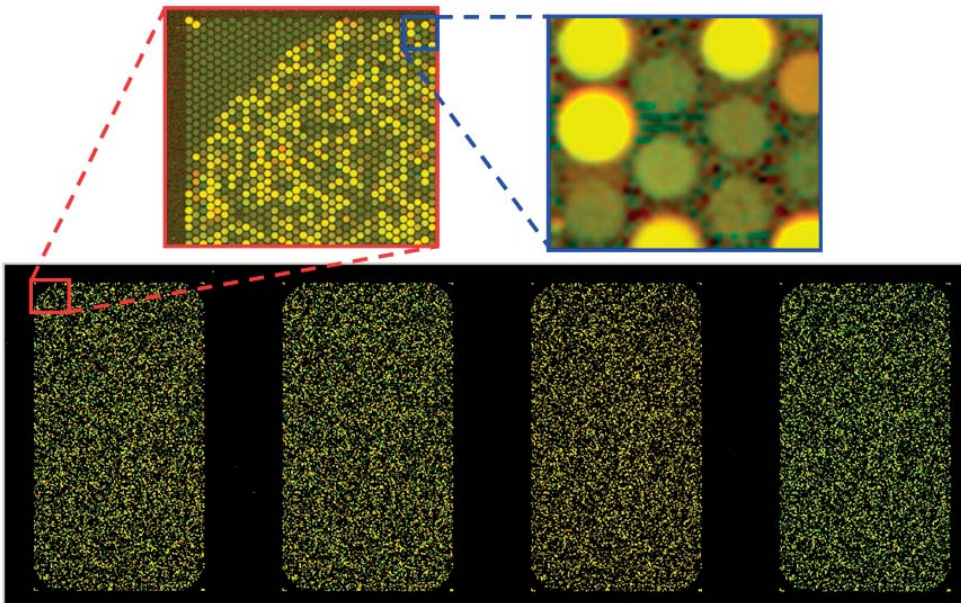


Abb. 3: Dargestellt ist das TIFF-Image eines Transkriptomweiten Microarray-Slides der Firma Agilent Technologies (Mouse 4x44k, G4122F, Design ID 014868). Jedes Slide enthält 4 identische Microarrays (siehe unteres Panel) die jeweils unabhängig voneinander mit fluoreszenzmarkierten RNA-Proben beladen werden. Jeder Microarray enthält 45015 Sonden, die insgesamt ca. 28000 murine Transkripte detektieren. Ein vergrößerter Ausschnitt ist in der oberen linken Bildhälfte in rot, ein nochmals vergrößerter Bereich oben rechts in blau dargestellt

Erkenntnisgewinn wird sich ergeben können. Diese Zusammenhänge stellen unbestritten die entscheidende Herausforderung beim Umgang mit genomweiten Daten dar und ihnen kann sinnvollerweise nicht anders als durch eine bewusste Stärkung bioinformatischer Auswertekapazitäten (sowohl personell als auch strukturell) Rechnung getragen werden.

Im Jahr 2011 wird der SFB566 nach insgesamt 11 Jahren Laufzeit das letzte Jahr gefördert. An zwei neuen SFB-Initiativen (TRR99, SFB 967) hat sich das Microarray-Labor durch die neuerliche Beantragung von Zentralprojekten beteiligt. Über verschiedene komplementäre Ansätze soll insgesamt erreicht werden, dass sich das Microarray-Labor hinsichtlich Sensitivität, Flexibilität, Effizienz und spezifischem Informationsgehalt bei den Datenerhebungen zusätzlich weiterentwickelt und sich gänzlich neue Ebenen der Informationstiefe erschließen lassen.

Im Rahmen der Transregio-SFB-Initiative TRR99 (Signal integration, crosstalk mechanisms and networks in cytokine function) ist ein gemeinsames Zentralprojekt beantragt, in dem Microarray-Technologie aus dem Labor in Hannover bereit gestellt werden soll. Der Schwerpunkt wird hier in der Analytik kleinster Nukleinsäuremengen liegen, die durch Mikrodisektion aus wenigen Einzelzellen sowie aus subzellulären Strukturen aufgearbeitet werden sollen. Hierdurch kann eine komplett neue Ebene der Informationstiefe erschlossen werden, da in Kombination mit dem Einsatz Fluoreszenz-getagter Proteine jeweils nur genau diejenigen Zellen analysiert werden, die exakt definierte Eigenschaften aufweisen, und andererseits Nukleinsäurepopulationen spezifisch gefärbter subzellulärer Strukturen transkriptomweiter Analytik zugänglich gemacht werden können.

In der SFB967-Initiative („Determinierung und Kontextabhängige Plastizität myeloischer Zellen - Molekulare Mechanismen und therapeutische Konsequenzen“) sollen im Rahmen eines beantragten Z-Projektes Array-basierte mRNA-Expressionsstudien durchgeführt und durch ein erweitertes Microarray-Applikationsspektrum (miRNA-, CGH-,

DNA-Methylierungs-, CHIP on chip-, Antikörper-Arrays) komplementiert werden. Die zusätzliche Bereitstellung von Deep-Sequencing Technologie soll zur gezielten Vertiefung des Informationsgehalts der Analysen beitragen. Ein individuell abgestimmter Einsatz der Technologien sowie ein flexibler Wechsel zwischen Plattformen und Applikationen sollen optimale Voraussetzungen für stetig fortschreitenden inhaltlichen Erkenntnisgewinn im Sinne der Teilprojektziele schaffen. Im Rahmen dieses Projektes ist außerdem die Etablierung myeloischer zellulärer Referenzsysteme unter Einschluss hoch standardisierter Kultivierungs- und Manipulations-Bedingungen vorgesehen. Diese Systeme sollen so „flächendeckend“ wie möglich methodisch und inhaltlich erschlossen werden. Perspektivisch soll dies zur permanenten Optimierung von Vergleichbarkeit und Qualität global angelegter Studien innerhalb des neuen SFBs beitragen.

■ Projektleitung: Kracht, Michael (Prof. Dr.), Gaestel, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: DFG SFB 566

Weitere Forschungsprojekte

Nervenzellrezeptoren clostridieller Neurotoxine

■ Projektleitung: Binz, Thomas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Bigalke, H., Institut für Toxikologie der MHH, Jin, R., Sanford-Burnham Medical Research Institute, La Jolla, USA; Förderung: DFG

MAPKAP Kinase 2 (MK2) in der Entzündungsantwort: Molekulare Mechanismen und Eignung als Zielstruktur für die Therapie

■ Projektleitung: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.), Kotlyarov, Alexey (Dr. med.); Förderung: DFG SFB 566

Biologische Funktion der MAPKAP Kinasen: Aktivierung, Scaffolding und Substrat-targeting des ERK3-MK5 Signalling Moduls

■ Projektleitung: Kotlyarov, Alexey (Dr. med.), Gaestel, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Involvement of the murine protein kinase MK3 in stress response and inflammation and analysis of MK2/MK3 double knockout mice

■ Projektleitung: Ronkina, Natalia (Dr. rer. nat.), Gaestel, Matthias (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Stabilisierung von Cytokin-mRNAs durch den p38 MAP-Kinase Signalweg: Identifizierung von beteiligten Proteinen

■ Projektleitung: Holtmann, Helmut (Prof. Dr.); Förderung: DFG SFB 566

Molekularer Mechanismus der mRNA-Stabilisierung durch ultraviolettes Licht

■ Projektleitung: Holtmann, Helmut (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Untersuchung eines durch Interleukin 1 aktivierten Mechanismus der Translationskontrolle

■ Projektleitung: Holtmann, Helmut (Prof. Dr.); Förderung: DFG

Identifizierung neuer Signalproteine des Nervenwachstumsfaktor-Rezeptors TrkA aus Leukämie- und Neuroblastomzellen: Pro- oder anti-onkogene Signale

■ Projektleitung: Koch, Alexandra (Dr. rer. nat.); Förderung: Madeleine Schickedanz Kinderkrebsstiftung

HoxB8-vermittelte Genregulation in Leukämiezellen

■ Projektleitung: Koch, Alexandra (Dr. rer. nat.); Förderung: Wiedeking-Stiftung

Untersuchungen zur Struktur und Funktion der SUMOylierung der MAPKAP Kinasen MK2, MK3 und MK5

■ Projektleitung: Niedenthal, Rainer (Dr. rer. nat.)

Die Signaltransduktionswege von c-Kit und verwandten Tyrosinkinasen

■ Projektleitung: Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr.); Förderung: DFG SFB 566

Funktionelle Analyse der Wirkungsmechanismen von Signaltransduktionswegen und deren Cross-talks bei der faserotypspezifischen Genregulation im Skelettmuskel

■ Projektleitung: Scheibe, Renate (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Gaestel, M., Kotlyarov, A., Niedenthal, R., Physiologische Chemie, MHH; Geers-Knörr, C., Meissner, J., Kraft, T., Gros, G., Molekular- und Zellphysiologie, MHH, Brandis, A., Pathologie, MHH; Förderung: DFG

Spatial and temporal organization of interleukin-1 receptor and toll-like receptor signalling

■ Projektleitung: Windheim, Mark (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

Protease/Substrat-Interaktionen clostridieller Neurotoxin L-Ketten

■ Projektleitung: Binz, Thomas (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Galli, T., Institut Jacques Monod, Paris

Das Wechselspiel zwischen Tyrosinphosphorylierung und SUMOylierung untersucht am Beispiel der STAT-Proteinfamilie unter Verwendung des „UbC9/substrate dimerisation dependent SUMOylation“ (USDDS) System

■ Projektleitung: Niedenthal, Rainer (Dr. rer. nat.)

Weiterentwicklung des Trans-SUMOylierungs Systemes für die „High throughput“ Analyse von Protein-Protein Interaktionen

■ Projektleitung: Niedenthal, Rainer (Dr. rer. nat.)

Untersuchungen zur physiologischen Funktion der MAPK-aktivierten Proteinkinasen 2 und 3 (MK2/3) im Herzen von doppel-knockout-Mäusen

■ Projektleitung: Scheibe, Renate (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Gaestel, M., Kotlyarov, A., Physiologische Chemie, MHH, Meissner, J., Kraft, T., Brenner, B., Molekular- und Zellphysiologie, MHH, Maier, L., Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Herzzentrum Georg-August-Universität, Göttingen

Untersuchungen zur Struktur und Funktion möglicher Acetylierungen/SUMOylierungen von Transkriptionsfaktoren im Skelett-/Herzmuskel

■ Projektleitung: Scheibe, Renate (Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Niedenthal, R., Gaestel, M., Physiologische Chemie, MHH, Meissner, J., Molekular- und Zellphysiologie, MHH

Originalpublikationen

Basler T, Holtmann H, Abel J, Eckstein T, Baumer W, Valentin-Weigand P, Goethe R. Reduced transcript stabilization restricts TNF-alpha expression in RAW264.7 macrophages infected with pathogenic mycobacteria: evidence for an involvement of lipomannan. *J Leukoc Biol* 2010;87(1):173-183

Bertram S, Glowacka I, Blazejewski P, Soilleux E, Allen P, Danisch S, Steffen I, Choi SY, Park Y, Schneider H, Schughart K, Pohlmann S. TMPRSS2 and TMPRSS4 facilitate trypsin-independent spread of influenza virus in Caco-2 cells. *J Virol* 2010;84(19):10016-10025

Cannell IG, Kong YW, Johnston SJ, Chen ML, Collins HM, Dobbyn HC, Elia A, Kress TR, Dickens M, Clemens MJ, Heery DM, Gaestel M, Eilers M, Willis AE, Bushnell M. p38 MAPK/MK2-mediated induction

of miR-34c following DNA damage prevents Myc-dependent DNA replication. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(12):5375-5380

Darios F, Niranjana D, Ferrari E, Zhang F, Soloviev M, Rummel A, Bigalke H, Suckling J, Ushkaryov Y, Naumenko N, Shakirzyanova A, Giniatullin R, Maywood E, Hastings M, Binz T, Davletov B. SNARE tagging allows stepwise assembly of a multimodular medicinal toxin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(42):18197-18201

Dhamija S, Doerrie A, Winzen R, Dittrich-Breiholz O, Taghipour A, Kuehne N, Kracht M, Holtmann H. IL-1-induced post-transcriptional mechanisms target overlapping translational silencing and destabilizing elements in I{kappa}B{zeta} mRNA. *J Biol Chem* 2010;285(38):29165-29178

Dingar D, Benoit MJ, Mamarbachi AM, Villeneuve LR, Gillis MA, Grandy S, Gaestel M, Fiset C, Allen BG. Characterization of the expression and regulation of MK5 in the murine ventricular myocardium. *Cell Signal* 2010;22(7):1063-1075

Ebrahimian T, Li MW, Lemarie CA, Simeone SM, Pagano PJ, Gaestel M, Paradis P, Wassmann S, Schiffrin EL. Mitogen-Activated Protein Kinase-Activated Protein Kinase 2 in Angiotensin II-Induced Inflammation and Hypertension. Regulation of Oxidative Stress. *Hypertension* 2011;57(2):245-254

Ehrenschwender M, Siegmund D, Wicovsky A, Kracht M, Dittrich-Breiholz O, Spindler V, Waschke J, Kalthoff H, Trauzold A, Wajant H. Mutant PIK3CA licenses TRAIL and CD95L to induce non-apoptotic caspase-8-mediated ROCK activation. *Cell Death Differ* 2010;17(9):1435-1447

Gais P, Tiedje C, Altmayr F, Gaestel M, Weighardt H, Holzmann B. TRIF signaling stimulates translation of TNF-alpha mRNA via prolonged activation of MK2. *J Immunol* 2010;184(10):5842-5848

Ghasemlou N, Lopez-Vales R, Lachance C, Thuraingam T, Gaestel M, Radzich D, David S. Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 (MK2) contributes to secondary damage after spinal cord injury. *J Neurosci* 2010;30(41):13750-13759

Hallerdei J, Scheibe RJ, Parkkila S, Waheed A, Sly WS, Gros G, Wetzel P, Endeward V. T tubules and surface membranes provide equally effective pathways of carbonic anhydrase-facilitated lactic Acid transport in skeletal muscle. *PLoS One* 2010;5(12):e15137

Hanke N, Kubis HP, Scheibe RJ, Berthold-Losleben M, Hüsing O, Meissner JD, Gros G. Passive mechanical forces upregulate the fast myosin heavy chain IId/x via integrin and p38 MAP-Kinase activation in a primary muscle cell culture. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010;298(4):C910-C920

Kühl A, Münch J, Sauter D, Bertram S, Glowacka I, Steffen I, Specht A, Hofmann H, Schneider H, Behrens G, Pohlmann S. Calcium-modulating cyclophilin ligand does not restrict retrovirus release. *Nat Med* 2010;16(2):155-6; author reply 157

Liu T, Guevara OE, Warburton RR, Hill NS, Gaestel M, Kayyali US. Regulation of vimentin intermediate filaments in endothelial cells by hypoxia. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010;299(2):C363-73

Luig C, Köther K, Eva Dudek S, Gaestel M, Hiscott J, Wixler V, Ludwig S. MAP kinase-activated protein kinases 2 and 3 are required for influenza A virus propagation and act via inhibition of PKR. *FASEB J* 2010;24(10):4068-4077

Menon MB, Schwermann J, Singh AK, Franz-Wachtel M, Pabst O, Seidler U, Omary MB, Kotlyarov A, Gaestel M. p38 MAP kinase and MAPKAP kinases MK2/3 cooperatively phosphorylate epithelial keratins. *J Biol Chem* 2010;285(43):3324-3351

Moise N, Dingar D, Mamarbachi AM, Villeneuve LR, Farhat N, Gaestel M, Khairallah M, Allen BG. Characterization of a novel MK3 splice variant from murine ventricular myocardium. *Cell Signal* 2010;22(10):1502-1512

Otkjaer K, Holtmann H, Kragstrup TW, Paludan SR, Johansen C, Gaestel M, Kragballe K, Iversen L. The p38 MAPK regulates IL-24 expression by stabilization of the 3' UTR of IL-24 mRNA. *PLoS One* 2010;5(1):e8671

Pietrek M, Brinkmann MM, Glowacka I, Enlund A, Havemeier A, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Lewitzky M, Saksela K, Feller SM, Schulz TF. Role of the Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus K15 SH3 binding site in inflammatory signaling and B-cell activation. *J Virol* 2010;84(16):8231-8240

Radtke S, Wüller S, Yang XP, Lippok BE, Mütze B, Mais C, de Leur HS, Bode JG, Gaestel M, Heinrich PC, Behrmann I, Schaper F, Hermans HM. Cross-regulation of cytokine signalling: pro-inflammatory cytokines restrict IL-6 signalling through receptor internalisation and degradation. *J Cell Sci* 2010;123(Pt 6):947-959

Ronkina N, Menon MB, Schwermann J, Arthur JS, Legault H, Telliez JB, Kayyali US, Nebreda AR, Kotlyarov A, Gaestel M. Stress induced gene expression: a direct role for MAPKAP kinases in transcriptional activation of immediate early genes. *Nucleic Acids Res* 2010;DOI: 10.1093/nar/gkq1178

Ronkina N, Menon MB, Schwermann J, Tiedje C, Hitti E, Kotlyarov A, Gaestel M. MAPKAP kinases MK2 and MK3 in inflammation: Complex regulation of TNF biosynthesis via expression and phosphorylation of tristetraprolin. *Biochem Pharmacol* 2010;80(12):1915-1920

Strotmeier J, Lee K, Völker AK, Mahrhold S, Zong Y, Zeiser J, Zhou J, Pich A, Bigalke H, Binz T, Rummel A, Jin R. Botulinum neurotoxin serotype D attacks neurons via two carbohydrate-binding sites in a ganglioside-dependent manner. *Biochem J* 2010;431(2):207-216

Tiedje C, Kotlyarov A, Gaestel M. Molecular mechanisms of phosphorylation-regulated TTP (tristetraprolin) action and screening for further TTP-interacting proteins. *Biochem Soc Trans* 2010;38(6):1632-1637

Übersichtsarbeiten

Binz T, Sikorra S, Mahrhold S. Clostridial Neurotoxins: Mechanism of SNARE Cleavage and Outlook on Potential Substrate Specificity Reengineering. *Toxins* 2010;2(4):665-682

Abstracts

2010 wurden 12 Abstracts publiziert.

Promotionen

Manoj B. Menon: Functional characterization of the p38 MAPK-MK2/3 complex.

Susan Schwede: Untersuchungen zum regulatorischen Wechselspiel zwischen SUMOylierung und anderen Proteinmodifikationen am Beispiel der STAT- (Signal transducer und activator of transcription) Proteine und MAPKAP (Mitogen-activated protein kinase-activated protein) Kinase.

Ratnesh Kumar Srivastav: Development of the trans-SUMOylation system for studying protein-protein interaction and analysing the function of Ubc9 SUMOylation.

Azadeh Taghipour: Distinct mechanisms of post-transcriptional control activated by inflammatory stimuli.

Christiane Lange: Generierung von BoNT/F leichte Kette-sensitiven TI-VAMP/VAMP-7-Mutanten und Herstellung von BoNT/F leichte Kette-Mutanten mit TI-VAMP/VAMP-7-Substratspezifität.

Diplome

Oliver Scholz: Identifikation von in vivo Protein-Protein-Interaktionen in Säugerzellen durch Trans-SUMOylierung.

Alexander Junemann: Untersuchung der zeitlichen und räumlichen Organisation von IRAK1 und IRAK2 mittels EGFP-Fusionsproteinen.

Doan Duy Hai Tran: Characterization of biological phenotype of MEF(FMIP^{-/-}) cells using Adenovirus carrying cre-recombinase.

Master

Maïke Köster: Anpassung der leichten Kette von BoNT/B an TI-VAMP durch Mutation im Bereich der S4 bis S2'-Bindungstaschen.

Stipendien

Gesche Willjes: Stipendium im Rahmen der strukturierten Doktorandenausbildung.

Erum Naqvi: Stipendium der Hannover Biomedical Research School.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Gaestel, Matthias (Prof. Dr.): Gutachter für Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Krebshilfe, The Wellcome Trust, Fonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung (Österreich), Cancer Research UK, Institute National de Cancer (Frankreich), National Science Foundation (USA), Research Foundation Flandern. Editor Board Mitglied von Current Medicinal Chemistry und Journal of Signal Transduction, Honorary Editor von Research and Reports in Biochemistry, Managing Editor von Frontiers in Bioscience. Gutachter für diverse Zeitschriften.

Scheibe, Renate (Dr. rer. nat.): Gutachter für die TELETHON-Foundation, Italien, und diverse Zeitschriften.

Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr.): Gutachter für National Science Foundation (USA) und J. Cell. Mol. Med.

Windheim, Mark (Dr. rer. nat.): Gutachter für Journal of Leukocyte Biology.