

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

■ Keywords: Protein, Phosphorylierung/Protein, phosphorylation, Signaltransduktion/Signal, transduction, Posttranskriptionale Genregulation/Posttranscriptional, gene, regulation

Forschungsprofil

Innerhalb des Instituts für Physiologische Chemie werden Signaltransduktionsmechanismen, welche für Krebsentstehung, Entzündung und Infektabwehr relevant sind, auf verschiedenen Ebenen untersucht, mit dem Ziel durch eine Modulation dieser Signalmechanismen Wege für eine effektive und rationale „Signaltransduktionstherapie“ von Erkrankungen zu eröffnen. Die signalvermittelte Veränderung kovalenter, post-translationeller Proteinmodifikation stellt einen übergreifenden Schwerpunkt des Instituts dar. Dieser wird zur Zeit durch die Einbeziehung der Rolle von langen, nichtkodierenden RNAs (lncRNAs) ergänzt. Die Signalmechanismen von intrazellulären Proteinkinasen und lncRNAs stehen im Mittelpunkt der Arbeiten der Gruppen von Prof. Gaestel/Dr. Kotlyarov, Prof. Holtmann 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 p38MAPK-vermittelten Signaltransduktion sowie von entsprechenden downstream-Mechanismen der post-transkriptionellen Genregulation auf der Ebene der mRNA-Stabilität und -Translatierbarkeit. In der Gruppe von Dr. Scheibe steht die Rolle von Proteinkinasen, lncRNAs, nukleären Hormonrezeptoren und Transkriptionsfaktoren bei der Muskeldifferenzierung und der Muskelplastizität im Mittelpunkt des Interesses. 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, lncRNAs und weiteren kovalenten Modifikationen. Arbeiten zum Zusammenhang zwischen dem Signaling von Rezeptortyrosinkinasen und der Prozessierung und dem selektiven Kernexport von mRNA erfolgen in der Gruppe von Prof. Tamura. Die Forschungsarbeiten des Instituts werden abgerundet durch die Arbeiten der Gruppe Dr. Binz, welche die signalmodulierende Wirkung bakterieller Neurotoxine untersucht.

In der Zentralen Forschungseinheit Transcriptomics (Leitung von Dr. Dittrich-Breiholz), welche dem Institut zugeordnet ist, werden Servicefunktionen in Mikroarray-basierter Transkriptomanalytik wahrgenommen und schwerpunktmäßig transkriptomweite Auswirkungen von verändertem Signaling analysiert.

Alle wissenschaftlichen Mitarbeiter des Instituts sind an der Lehre in den Studiengängen Human- und Zahnmedizin bzw. Master und Bachelor Biochemie beteiligt, einige darüber hinaus an der Lehre in den Studiengängen Biologie, Chemie und Biomedizin und innerhalb der HBRS School of Excellence.

Forschungsprojekte

Identifizierung von neuronalen Proteinrezeptoren clostridieller Neurotoxine und Charakterisierung der Wechselwirkung

Botulinumneurotoxinen, von denen bislang acht serologisch unterscheidbare Typen (BoNT/A-H) bekannt sind, wird höchstes Bedrohungspotential für bioterroristische Attacken zugeschrieben. Insbesondere Serotyp A wird seit Jahren aber auch erfolgreich zur Behandlung von auf Hyperaktivität cholinergischer Neuronen beruhenden Erkrankungen, wie z.B. dem Blepharospasmus, dem hemifacialen Spasmus und dem Strabismus, bei Patienten eingesetzt. Um Gegenmittel

gegen natürlich auftretende Fälle von Botulismus als auch gegen bioterroristische Anschläge und Überdosierungen des Arzneimittels entwickeln zu können, ist es eine entscheidende Vorbedingung, den Mechanismus der Bindung der BoNTs an ihre zellulären Rezeptoren im Detail zu kennen. Unser Forschungsprojekt soll Informationen liefern, wie die BoNTs mit ihren spezifischen Proteinrezeptoren und ihren Korezeptoren, den Gangliosiden, interagieren.

Vorliegende Daten zeigten, dass alle BoNTs Ganglioside binden und BoNT/A, B, E, F und G eine stark konservierte Bindungstasche besitzen. Während jedoch BoNT/A, B und F mit höchster Affinität die Ganglioside GT1b und GD1a binden, bevorzugen BoNT/C und D die Ganglioside GD1b und GM1a. Wir haben die Affinitäten verschiedener Ganglioside für BoNT/G getestet und festgestellt, dass die ermittelte Reihenfolge GT1b > GD1a > GD1b genau der entspricht, die für BoNT/A, B und F festgestellt wurde (1). Daraus lässt sich schließen, dass für immerhin fünf BoNTs, darunter alle, die natürlichen Botulismus im Menschen hervorrufen, ein universeller Bindungsinhibitor an der Gangliosidbindungstasche wirksam sein sollte.

Als Proteinrezeptoren wurden intravesikuläre Abschnitte zweier integraler Proteine synaptischer Vesikel identifiziert, die im Zuge der Neurotransmitterfreisetzung auf der Nervenenzelloberfläche temporär exponiert werden. BoNT/A und BoNT/E binden an die Isoformen A und B des synaptischen Vesikelproteins 2 (SV2), und BoNT/A kann zusätzlich mit Isoform C interagieren. Vermutlich dient SV2 auch als Rezeptor für BoNT/D und BoNT/F. Demgegenüber machen sich BoNT/B und BoNT/G Synaptotagmin (Syt)-I und -II zu Nutze, um in Nervenzellen einzudringen (2).

Der Bindungsmodus von BoNT/B an Syt-II konnte vor einiger Zeit durch Kristallisation des Rezeptor-Toxin-Komplexes im atomaren Detail geklärt werden: ein 17 Aminosäuren langer Abschnitt von Syt-II bildet eine α -Helix am distalen Ende der sich aus HCC und HCN zusammensetzenden Rezeptorbindungsdomäne (HC) des Toxins (3). Entsprechende Kokristallisationsexperimente zwecks Aufklärung des BoNT/G-Syt Bindungsmechanismus scheiterten. Deshalb haben wir alle an der Bindung von Syt beteiligten Aminosäuren in BoNT/B und ebenso die entsprechenden Aminosäuren in BoNT/G gleichartig mutiert und zusätzlich (bei Vorliegen unterschiedlicher Aminosäuren) reziprok ausgetauscht. Die Mutanten wurden in Bindungsstudien und Neurotoxizitätsmessungen an Zwerchfellpräparationen der Maus charakterisiert. Es zeigte sich, dass alle Mutationen im strikt konservierten zentralen Abschnitt der sattelartigen Bindungstasche die Syt-Bindung von BoNT/B und G drastisch reduzierten. Da alle gleichartigen Austausche im umgebenden nicht konservierten Bereich bei BoNT/B und G jeweils vergleichbar stark negative Auswirkung auf die Bindungsaffinität und Neurotoxizität ergaben, ließ sich schließen, dass Syt in der Bindungstasche von BoNT/G ähnlich positioniert ist wie bei BoNT/B (1). „Molecular Modeling“-Studien in Zusammenarbeit mit Tino Eichner, Waltham, bestätigten dies, lieferten aber auch Belege dafür, dass das C-terminale Ende von Syt etwas an helikalem Charakter verliert und sich etwas in Richtung einer angrenzenden Schleife des Toxins biegt (1), was auf eine nicht ausformbare Salzbrücke von BoNT/G mit Syt-II-E57 zurückzuführen ist (Abb. 1). Die reziproken Austausche lieferten darüber hinaus die Information, dass zwei Aminosäureabweichungen in der Bindungstasche, Tryptophan anstelle von Tyrosin sowie Tyrosin anstelle eines Leucins, erklären können, warum BoNT/B höhere Affinität zu Syt-II als BoNT/G besitzt.

Über die Interaktion des Rezeptors SV2 mit BoNTs gab es keine Informationen. Deshalb sollte zunächst die Interaktionsstelle identifiziert werden. Hierfür haben wir BoNT/E an drei als Bindungstaschen in Betracht kommenden

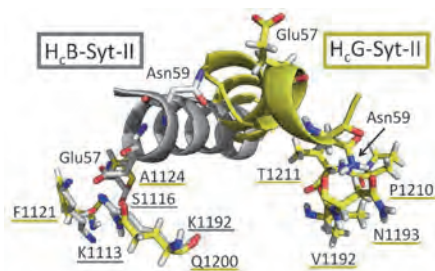


Abb. 1: „Molecular modeling“ Studien am HCG–Syt-II-Komplex. Simulationen wurden mit AMBER10 durchgeführt. Dargestellt ist der Komplex aus HCG gebundenen an Syt-II-44-60 (gelb; finale „Trajectories“ nach 40 ns), der mit der Struktur des HCB-Syt-II-Komplexes (grau, PDB: 2NM1) überlagert wurde. Wichtige Aminosäuren sind dargestellt. Aminosäuren von HCB und HCG sind im Einbuchstabencode, Aminosäuren von Syt-II im Dreibuchstabencode beschriftet. Die Aminosäuren 44-60 von Syt-II bilden eine α -Helix, die mit einer Bindungstasche am C-terminalen Ende der Rezeptorbindungsdomäne (HC) der Toxine in Wechselwirkung treten.

Stellen mutiert, insgesamt an 28 Positionen. Zwei Bindungstaschen wurden durch die Analyse der Oberfläche mittels eines Algorithmus (ODA, optimal docking area) vorhergesagt, ODA1 und ODA2, die dritte repräsentiert die analoge Position zur Bindungsstelle von Syt in BoNT/B und G (Abb. 2). Die Bindungsaffinität aller Mutanten wurde mittels „Pull-down“ Experimenten mit SV2A quantitativ ermittelt.

Nur drei der zehn getesteten Mutanten der Syt-Bindungstelle-homologen Tasche wiesen erniedrigte Affinität auf, während Mutationen in drei der 11 Positionen der ODA1-Tasche die Bindung nahezu aufhoben, ebenso wie alle drei

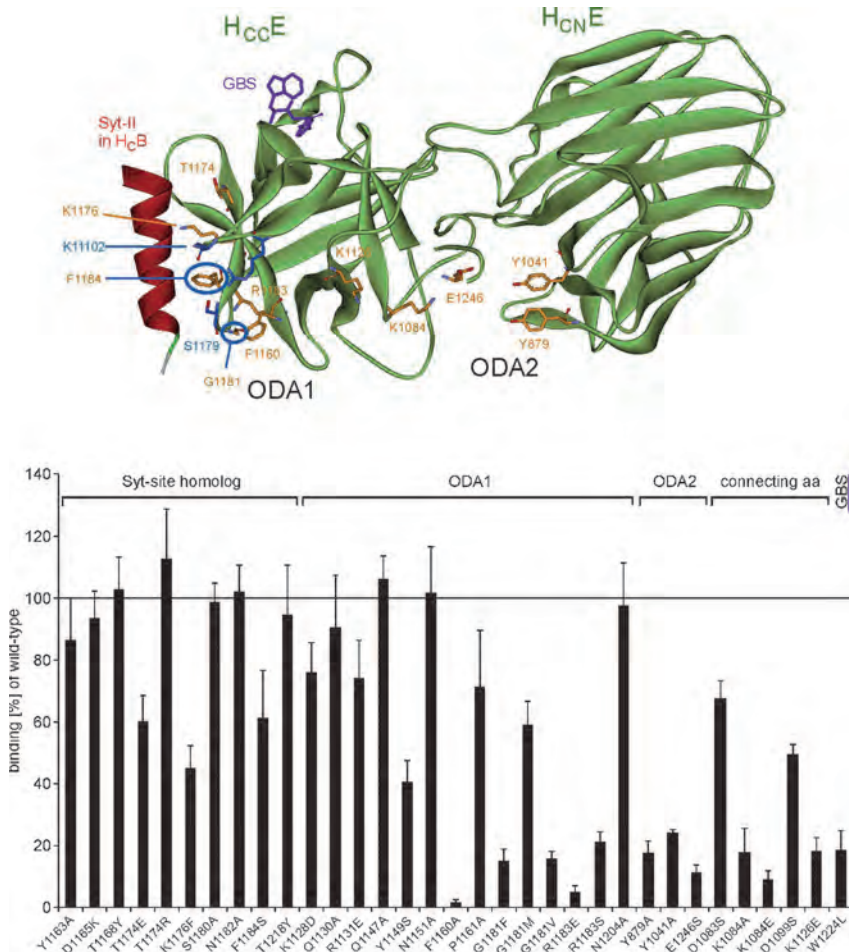


Abb. 2: Identifizierung der Bindungstaschen für SV2A in der Rezeptorbindungsdomäne von BoNT/E. Oben: Überlagerung der Strukturen des Komplexes aus HcB (nicht gezeigt) und daran gebundenem Syt-II (rot, PDB: 2NM1) mit HcE (grün, PDB: 3FFZ). Lila dargestellt ist die Gangliosid-Bindungstasche (GBS). Aminosäuren der Syt-Bindungstelle-homologen Tasche, der ODA1- und ODA2-Stellen wurden in HcE mutiert. Die Affinität aller Mutanten für SV2A wurde in „Pull-down“-Experimenten bestimmt. Aminosäuren, deren Austausch zu einer starken Affinitätsverringerung führte, sind in der Struktur dargestellt (orange). Aminosäuren, die als Epitop für den BoNT/E neutralisierenden monoklonalen Antikörper 4E13 identifiziert werden konnten, sind ebenso abgebildet (blau). F1184 und G1181, die sowohl Teil des Epitops des Antikörpers sind als auch essentiell für die Interaktion mit dem Rezeptor SV2A, sind eingekreist (blau). Unten: Bindungsaffinität von Mutanten der Rezeptorbindungsdomäne von BoNT/E (HcE) für die große intravesikuläre Domäne des synaptischen Vesikelproteins SV2A.

Mutationen in der ODA2-Tasche (Abb. 2). Entsprechende Auswirkungen hatten diese Mutationen in Neurotoxizitätsmessungen an Zwerchfellpräparationen der Maus (4).

Im Gegensatz zur Bindungsstelle von Syt in BoNT/B und G ist der Interaktionsbereich von SV2 offenbar sehr ausgedehnt, liegt auf der Rückseite der die eng begrenzte Gangliosidbindungstasche ausbildenden Flanke des Toxins und erstreckt sich von der distalen Spitze entlang der gesamten HCC-Domäne bis zur Scharnierregion zwischen HCC- und HCN-Domäne (4, Abb.2). In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Jim Marks, UCSF, wurde anschließend das Epitop eines gegen BoNT/E gerichteten neutralisierenden monoklonalen Antikörpers, 4E13, durch Alanin-Scanning-Mutagenese bestimmt. Zwei der dabei ermittelten sechs wichtigen Aminosäuren, G1181 der ODA1-Tasche und F1184 der Syt-Bindungsstelle-homologen Tasche, hatten wir bereits als äußerst wichtig für die Interaktion mit SV2A identifiziert (Abb. 2). D.h. die Erkenntnis, dass das Epitop des neutralisierenden monoklonalen Antikörpers 4E13 mit dem SV2A bindenden Bereich der Rezeptorbindungsdomäne überlappt, liefert eine Betätigung für die Lokalisierung der Bindungstaschen durch Bindungsanalysen von HCE-Mutanten.

Die gewonnenen Informationen können für die Entwicklung von spezifischen Bindungsinhibitoren und ebenso zur gezielten Verbesserung der Wirksamkeit der BoNTs für medizinische Anwendungen genutzt werden.

Literatur

1. Willjes G, Mahrhold S, Strotmeier J, Eichner T, Rummel A, Binz T. Botulinum neurotoxin G binds synaptotagmin-II in a mode similar to serotype B: tyrosine-1186 and lysine-1191 cause its lower affinity. *Biochemistry*; 2013;52(22):3930-3938
2. Binz T, Rummel A. Cell entry strategy of clostridial neurotoxins. *J Neurochem*; 2009;109(6):1584-1595
3. Jin R, Rummel A, Binz T, Brunger AT. Botulinum neurotoxin B recognizes its protein receptor with high affinity and specificity. *Nature*; 2006;444:1092-1095.
4. Mahrhold S, Strotmeier J, Garcia-Rodriguez C, Lou J, Marks JD, Rummel A, Binz T. Identification of the SV2-protein receptor binding site of botulinum neurotoxin type E. *Biochem J*; 2013;453(1): 37-47

■ Projektleitung: Binz, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Rummel, Andreas (Dr.), Toxikologie/MHH Marks, James D. (Prof. Dr.), Departments of Anesthesia and Pharmaceutical Chemistry, UCSF; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Charakterisierung und Modifikation der Substratspezifität clostridieller Neurotoxine

■ Projektleitung: Binz, Thomas (Dr.); Förderung: DFG

Untersuchung der Funktion der SNARE-Proteine im vesikulären Transport

■ Projektleitung: Binz, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Davletov, Bazbek (Prof. Dr.), University of Sheffield, UK.

Further analysis of MK5-deficient mice: Role of MK5/ERK3/4 signalling in tumor suppression and neuronal functions

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

Regulation der TNF-Biosynthese durch MK2/3: Die Rolle der MK2/3-abhängigen Expression von TTP und seine Wechselwirkung mit weiteren ARE-bindenden Proteinen und Ko-Faktoren

■ Projektleitung: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.), Tiedje, Christopher (Dr.); Förderung: DFG

Characterization of the Sept7 conditional knockout mice: General and cell-type specific functions of Sept7 and the Sept7/ERK3/MK5 signaling module

■ Projektleitung: Menon, Manoj (Dr.), Kotlyarov, Alexey (Dr.)

The role of post-transcriptional gene regulation, protein phosphorylation, the protein kinases MK2/3 and lncRNAs in macrophage polarization

■ Projektleitung: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.)

Untersuchung eines durch Interleukin 1 aktivierten Mechanismus der Translationskontrolle

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

Identifizierung translationell fehlregulierter mRNAs in Mammakarzinomzellen

■ Projektleitung: Holtmann, Helmut (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Dörk-Bousset, Thilo (Dr.), Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der MHH, Dittrich-Breiholz, Oliver (Dr.), Institut für Physiologische Chemie, MHH; Förderung: Deutsche Krebshilfe

Long non-coding RNAs and their role in epithelial to mesenchymal transition

■ Projektleitung: Dhamija, Sonam (Dr.), Holtmann, Helmut (Prof. Dr.); Förderung: HiLF, MHH

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

■ Projektleitung: Niedenthal, Rainer (Dr.)

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

■ Projektleitung: Scheibe, Renate (Dr.); Kooperationspartner: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.), Kotlyarov, Alexey (Dr.), Niedenthal, Rainer (Dr.), Physiologische Chemie/MHH; Geers-Knörr, Cornelia (Dr.), Meissner, Joachim D. (Dr.), Kraft, Theresia (Prof. Dr.), Gros, Gerolf (Prof. Dr.), Molekular- und Zellphysiologie/MHH; Brandis, Almuth (Dr.), Pathologie/MHH; Förderung: DFG

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

■ Projektleitung: Scheibe, Renate (Dr.); Kooperationspartner: Niedenthal, Rainer (Dr.), Gaestel, Matthias (Prof. Dr.), Physiologische Chemie, MHH, Meissner, Joachim D. (Dr.), Molekular- und Zellphysiologie, MHH; Jordan, Jens (Prof. Dr.), Engeli, Stefan (PD Dr.), Klinische Pharmakologie, MHH; Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.), Sportmedizin, MHH; Pich, Andreas (Prof. Dr.), Core Unit Massenspektrometrie, MHH; Förderung: DFG

Die Funktion von THOC5, einem Mitglied des mRNA-Exportkomplexes THOC, bei der von Differenzierungs-Signalen induzierten Genexpression.

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

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

■ Projektleitung: Windheim, Mark (Dr.)

Originalpublikationen

Al-Samir S, Papadopoulos S, Scheibe RJ, Meissner JD, Cartron JP, Sly WS, Alper SL, Gros G, Endeward V. Activity and distribution of intracellular carbonic anhydrase II and their effects on the transport activity of anion exchanger AE1/SLC4A1. *J Physiol* 2013;591(Pt 20):4963-4982

Bertram S, Dijkman R, Habjan M, Heurich A, Gierer S, Glowacka I, Welsch K, Winkler M, Schneider H, Hofmann-Winkler H, Thiel V, Pöhlmann S. TMPRSS2 activates the human coronavirus 229E for cathepsin-independent host cell entry and is expressed in viral target cells in the respiratory epithelium. *J Virol* 2013;87(11):6150-6160

Binz T. Clostridial neurotoxin light chains: devices for SNARE cleavage mediated blockade of neurotransmission. *Curr Top Microbiol Immunol* 2013;364:139-157

Damarla M, Parniani AR, Johnston L, Maredia H, Serebreni L, Hamdan O, Sidhaye VK, Shimoda LA, Myers AC, Crow MT, Schmidt EP, Machamer CE, Gaestel M, Rane MJ, Kolb TM, Kim BS, Damico RL, Hassoun PM. MK2 Mediates Apoptosis During Lung Vascular Permeability by Regulating Movement of Cleaved Caspase 3. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013;DOI: 10.1165/rcmb.2013-03610C

- Dhamija S, Winzen R, Doerrie A, Behrens G, Kuehne N, Schuerte C, Neumann E, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Holtmann H. Interleukin-17 (IL-17) and IL-1 activate translation of overlapping sets of mRNAs, including that of the negative regulator of inflammation, MCP1. *J Biol Chem* 2013;288(26):19250-19259
- Guess AJ, Ayoob R, Chanley M, Manley J, Cajaiba MM, Agrawal S, Pengal R, Pyle AL, Becknell B, Kopp JB, Ronkina N, Gaestel M, Benndorf R, Smoyer WE. Crucial roles of the protein kinases MK2 and MK3 in a mouse model of glomerulonephritis. *PLoS One* 2013;8(1):e54239
- Haas DA, Bala K, Büsche G, Weidner-Glunde M, Santag S, Kati S, Gramolelli S, Damas M, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Rückert J, Varga Z, Keri G, Schulz TF. The Inflammatory Kinase MAP4K4 Promotes Reactivation of Kaposi's Sarcoma Herpesvirus and Enhances the Invasiveness of Infected Endothelial Cells. *PLoS Pathog* 2013;9(11):e1003737
- Handschock K, Beuerlein K, Jurida L, Bartkuhn M, Müller H, Soelch J, Weber A, Dittrich-Breiholz O, Schneider H, Scharfe M, Jarek M, Stellzig J, Schmitz ML, Kracht M. Cyclin-Dependent Kinase 6 Is a Chromatin-Bound Cofactor for NF-kappaB-Dependent Gene Expression. *Mol Cell* 2014;53(2):193-208
- Hochdörfer T, Tiedje C, Stumpo DJ, Blackshear PJ, Gaestel M, Huber M. LPS-induced production of TNF-alpha and IL-6 in mast cells is dependent on p38 but independent of TTP. *Cell Signal* 2013;25(6):1339-1347
- Höltje M, Schulze S, Strotmeier J, Mahrhold S, Richter K, Binz T, Bigalke H, Ahnert-Hilger G, Rummel A. Exchanging the minimal cell binding fragments of tetanus neurotoxin in botulinum neurotoxin A and B impacts their toxicity at the neuromuscular junction and central neurons. *Toxicol* 2013;75C:108-121
- Katholnig K, Kaltenecker CC, Hayakawa H, Rosner M, Lassnig C, Zlabinger GJ, Gaestel M, Müller M, Hengstschläger M, Hörl WH, Park JM, Saemann MD, Weichhart T. P38alpha Senses Environmental Stress to Control Innate Immune Responses Via Mechanistic Target of Rapamycin. *J Immunol* 2013;190(4):1519-1527
- Körper F, Bierwirth C, Schön M, Kunze M, Elvers I, Kranz D, Saini P, Menon MB, Walter D, Sorensen CS, Gaestel M, Helleday T, Schön MP, Dobbstein M. Damage-induced DNA replication stalling relies on MAPK-activated protein kinase 2 activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(42):16856-16861
- Mahrhold S, Strotmeier J, Garcia-Rodriguez C, Lou J, Marks JD, Rummel A, Binz T. Identification of the SV2 protein receptor-binding site of botulinum neurotoxin type E. *Biochem J* 2013;453(1):37-47
- Mao X, Li H, Sano Y, Gaestel M, Mo Park J, Payne AS. MAPKAP Kinase 2 (MK2)-Dependent and -Independent Models of Blister Formation in Pemphigus Vulgaris. *J Invest Dermatol* 2014;134(1):68-76
- McGuire VA, Gray A, Monk CE, Santos SG, Lee K, Aubareda A, Crowe J, Ronkina N, Schwermann J, Batty IH, Leslie NR, Dean JL, O'Keefe SJ, Boothby M, Gaestel M, Arthur JS. Cross talk between the Akt and p38alpha pathways in macrophages downstream of Toll-like receptor signaling. *Mol Cell Biol* 2013;33(21):4152-4165
- Menon MB, Tiedje C, Lafera J, Ronkina N, Konen T, Kotlyarov A, Gaestel M. Endoplasmic reticulum-associated ubiquitin-conjugating enzyme Ube2j1 is a novel substrate of MK2 (MAPKAP kinase-2) involved in MK2-mediated TNFalpha production. *Biochem J* 2013;456(2):163-172
- Pirazzini M, Henke T, Rossetto O, Mahrhold S, Krez N, Rummel A, Montecucco C, Binz T. Neutralisation of specific surface carboxylates speeds up translocation of botulinum neurotoxin type B enzymatic domain. *FEBS Lett* 2013;587(23):3831-3836
- Saran S, Tran DD, Klebba-Färber S, Moran-Losada P, Wiehlmann L, Koch A, Chopra H, Pabst O, Hoffmann A, Klopffleisch R, Tamura T. THOC5, a member of the mRNA export complex, contributes to processing of a subset of wingless/integrated (Wnt) target mRNAs and integrity of the gut epithelial barrier. *BMC Cell Biol* 2013;14(1):51
- Scharf M, Neef S, Freund R, Geers-Knorr C, Franz-Wachtel M, Brandis A, Krone D, Schneider H, Groos S, Menon MB, Chang KC, Kraft T, Meissner JD, Boheler KR, Maier LS, Gaestel M, Scheibe RJ. Mitogen-Activated Protein Kinase-Activated Protein Kinases 2 and 3 Regulate SERCA2a Expression and Fiber Type Composition To Modulate Skeletal Muscle and Cardiomyocyte Function. *Mol Cell Biol* 2013;33(13):2586-2602
- Seliga J, Bielska K, Wieczorek E, Orłowski M, Niedenthal R, Ozyhar A. Multidomain sumoylation of the ecdysone receptor (EcR) from *Drosophila melanogaster*. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;138:162-173
- Tran DD, Saran S, Dittrich-Breiholz O, Williamson AJ, Klebba-Färber S, Koch A, Kracht M, Whetton AD, Tamura T. Transcriptional regulation of immediate-early gene response by THOC5, a member of mRNA export complex, contributes to the M-CSF-induced macrophage differentiation. *Cell Death Dis* 2013;4:e879
- Willjes G, Mahrhold S, Strotmeier J, Eichner T, Rummel A, Binz T. Botulinum neurotoxin G binds synaptotagmin-II in a mode similar to that of serotype B: tyrosine 1186 and lysine 1191 cause its lower affinity. *Biochemistry* 2013;52(22):3930-3938
- Windheim M, Hansen B. Interleukin-1-induced activation of the small GTPase Rac1 depends on receptor internalization and regulates gene expression. *Cell Signal* 2014;26(1):49-55
- Windheim M, Southcombe JH, Kremmer E, Chaplin L, Urlaub D, Falk CS, Claus M, Mihm J, Braithwaite M, Dennehy K, Renz H, Sester M, Watzl C, Burgert HG. A unique secreted adenovirus E3 protein binds to the leukocyte common antigen CD45 and modulates leukocyte functions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(50):E4884-93

Übersichtsarbeiten

Gaestel M. What goes up must come down: molecular basis of MAPKAP kinase 2/3-dependent regulation of the inflammatory response and its inhibition. *Biol Chem* 2013;394(10):1301-1315

Tran DD, Koch A, Tamura T. THOC5, a member of the mRNA export complex: a novel link between mRNA export machinery and signal transduction pathways in cell proliferation and differentiation. *Cell Commun Signal* 2014;12(1):3

Abstracts

2013 wurden 10 Abstracts publiziert.

Promotionen

Hansen, Benjamin Johannes (Dr. rer. nat.): Untersuchungen zur zeitlichen und räumlichen Organisation der Interleukin-1 Rezeptor-vermittelten Signaltransduktion.

Norrenbrock, Anna Franziska (Dr. med.): Untersuchung zum Einfluss des FMS-interacting Protein auf die Differenzierung von C2C12-Zellen unter Anwendung der RNA-Interferenz.

Scholz, Oliver Günter Bruno (Dr. rer. nat. Dipl. Biochem.): STAT-SUMOylierung, ein möglicher genereller Regulator der JAKSTAT-Signaltransduktion.

Tran Doan, Duy Hai (Dr. rer. nat. Dipl. Biochemistry): A novel mechanism of regulation of differentiation processes via THOC5 dependent mRNA processing machinery.

Master

Adams, Felix Ferdinand (M.Sc. Biochemie): Einfluss von SUMO-Ligasen, interagierenden Proteinen und MAP-Kinase-Signalwegen auf die SUMOylierung und transkriptionelle Aktivität der STAT-Proteine.

Beermann, Julia (M.Sc. Biochemie): Aspekte der Protein SUMOylierung: Regulation der SUMO-spezifischen Protease SENP1 und PolySUMOylierung.

Schauerte, Celina (M.Sc. Biochemie): Inhibition der eIF4E-eIF4G-Wechselwirkung: Auswirkungen auf die Translation in vitro und in vivo in einem Tumormodell der Maus.

Stipendien

Tiedje, Christopher (Dr.): Transcriptome-wide RNA binding pattern analysis of the inducible zinc-finger protein Zfp36/Tristetraprolin (TTP) in TLR4-stimulated macrophages (EMBO short term fellowship).

Wissenschaftspreise

Tiedje, Christopher (Dr.): Zytokinpreis der Gesellschaft der Freunde der MHH, Analysis of posttranscriptional control mechanisms during inflammation by the RNA-binding protein Tristetraprolin (TTP) using the novel transcriptome-wide analysis iCLIP.

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), United States - Israel Binational Science Foundation, Research Foundation Flanders. 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*, Editorial Advisory Panel von *Biochemical Journal*. Gutachter für diverse Zeitschriften.

Holtmann, Helmut (Prof. Dr.): Gutachter für die DFG und diverse Zeitschriften.

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

Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr.): Gutachter für Medical Research Council UK.

Windheim, Mark (Dr.): Gutachter für Alexander von Humboldt-Stiftung und *Journal of Leukocyte Biology*.