

Institut für Physiologische Chemie

■ Direktor: Prof. Dr. Matthias Gaestel

Tel.: 0511/532-2825 • E-Mail: gaestel.matthias@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/200.html

■ Keywords: Protein Phosphorylierung, Signaltransduktion, Posttranskriptionale Genregulation, Septine, RNA-Bindeproteine

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) und die Analyse der Funktion der GTP-bindenden Septinproteine ergänzt. Die Signalmechanismen von intrazellulären Proteinkinasen stehen im Mittelpunkt der Arbeiten der Gruppen von Prof. Gaestel/Dr. Kotlyarov, Prof. Holtmann und PD 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. Juniorgruppen von Dr. Tiedje und Dr. Menon untersuchen darüber hinaus die regulierte Funktion von RNA-bindenden Proteinen und die Kontrolle der Cytokinese durch Septine. In der Gruppe von PD 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 Gastgruppe von Prof. Tamura-Niemann. 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.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Untersuchungen zum Calcineurin/NFAT- und p38 MAPK/MK2/3-Signalweg bei der Fasertyp-spezifischen Genregulation und deren physiologische Funktion im Skelettmuskel

Eines der herausragenden Kennzeichen des Skelettmuskels ist seine sogenannte Plastizität. Je nach physiologischen

Erfordernissen können sich die Eigenschaften der Muskelfasern ändern. Neben diesen physiologischen Änderungen des Fasertyps durch Muskelaktivität erfolgen Fasertypumwandlungen unter anderem auch bei bettlägerigkeits- oder trägheitsbedingter („Couch-Potato“) Inaktivität, beim altersbedingten Muskelabbau und bei bestimmten Muskelkrankheiten wie der Duchenne-Muskeldystrophie. Die zwei Grundtypen, schnelle und langsame Fasern (Abbildung 1), unterscheiden sich in ihren kontraktilen Proteinen, Enzymen des Energiestoffwechsels sowie Proteinen der Ca^{2+} -Sequestrierung und damit im intrazellulären Ca^{2+} -Gehalt. Schnelle bzw. langsame Isoformen der schweren Ketten des Motorproteins Myosin (MyHC, myosin heavy chain), die sich in ihrer ATPase-Aktivität unterscheiden, sind die Hauptparameter für die Kennzeichnung des Skelettmuskelfasertyps. Durch verschiedene Stimuli kann nun eine sogenannte fast-to-slow (oder Weiß-Rot) bzw. umgekehrt eine slow-to-fast (Rot-Weiß) Fasertypumwandlung induziert werden. Auslösende Umstände sind zum Beispiel die unterschiedlich starke Belastung (Dauerbelastung bzw. starke, kurzzeitige Belastung) eines Muskels, oder experimentell die Elektrostimulation mit Reizmustern für schnelle und langsame Muskelfasern.

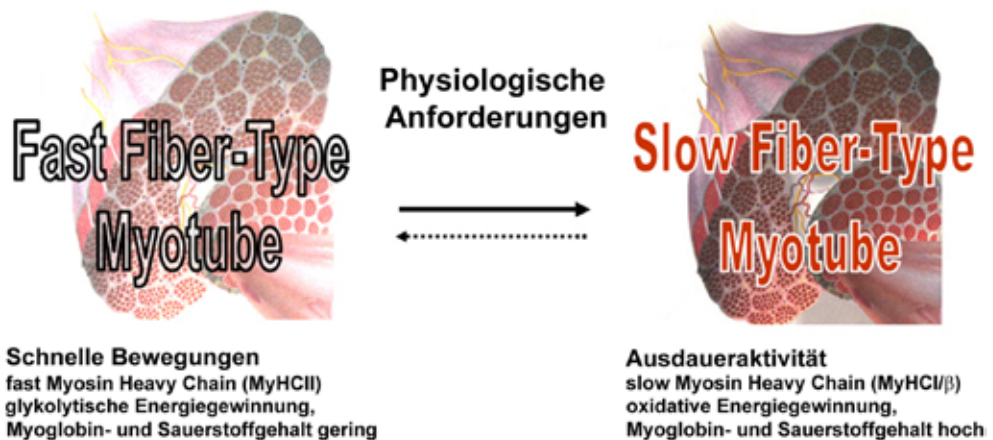


Abb. 1: Charakterisierung der Eigenschaften schneller und langsamer Fasertypen des Skelettmuskels. Der unterschiedliche Myoglobingehalt liegt den Bezeichnungen "weiß" bzw. "rot" der schnellen bzw. langsamen Fasertypen zugrunde.

Die mit der Fasertypumwandlung einhergehenden Veränderungen von Signaltransduktionswegen und der Genexpression sind bisher nur teilweise identifiziert worden. Ein wichtiges primäres Signal ist der

Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration und die Ca^{2+} -/Calmodulin-abhängige Proteinphosphatase Calcineurin. Calcineurin dephosphoryliert eine Familie von Transkriptionsfaktoren, die NFAT (nuclear factor of activated T-cells)-Isoformen. Diese befinden sich in phosphorylierter, d.h. in inaktiver Form im Cytoplasma. Dephosphoryliertes NFAT transloziert in den Zellkern, wo es dann Zielgene aktiviert. Verschiedene Kinasen können NFAT phosphorylieren bzw. rephosphorylieren und damit die intrazelluläre Lokalisation verändern, die somit von der Bilanz der Wirkung von Phosphatase und Kinasen abhängt. Der Calcineurin/NFATc1-Signalweg erwies sich als notwendig für die Hochregulation der Genexpression der langsamen MyHCII/β-Isoform während einer durch Ca^{2+} -Ionophor bzw. Elektrostimulation induzierten fast-to-slow Transformation (1). Promoteranalysen von MyHCII/β haben gezeigt, dass die Bindung von NFATc1 und Rekrutierung des Koaktivators p300, einer Histon-Acetyltransferase, für die Ca^{2+} -Ionophor-induzierte Hochregulation des Gens entscheidend ist (2).

Weitere Analysen der Signaltransduktionswege sind für ein grundlegendes Verständnis der Fasertyp-spezifischen Genregulation erforderlich. Dabei sollen auch mögliche Cross-talks von Signalwegen unter besonderer Berücksichtigung der Interaktion von Transkriptionsfaktoren mit transkriptionellen Kofaktoren (Koaktivatoren und -repressoren) sowie deren mögliche posttranslationelle Modifizierung, z. B. SUMOylierung, und Acetylierungen untersucht werden (Abbildung 2).

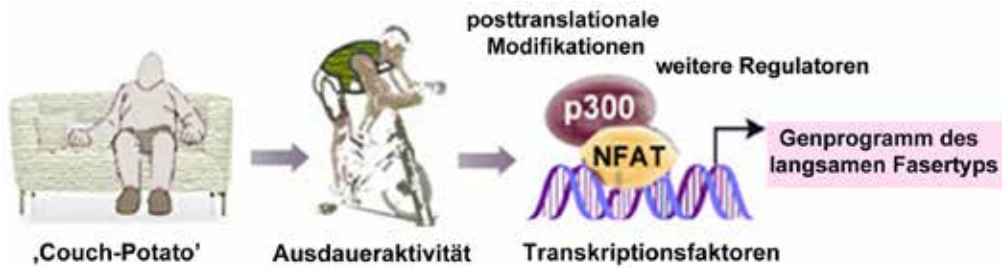


Abb. 2: Sportstudie: Runter von der Couch - 10-Wochen-Ausdauertraining mit Leistungsdiagnostik. Für Untersuchungen von Signalwegen und Proteinmodifikationen bei der fast-to-slow Fasertypumwandlung dient unter anderem eine laufende humane Studie in Kooperation mit dem Institut für Sportmedizin (modif. nach (3)).

Ein weiterer Signalweg, der im Skelettmuskel eine wichtige Rolle spielt, führt über die Aktivierung der p38 mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK). Die Familie der MAPK ist an der Regulation zahlreicher zellulärer Funktionen wie Proliferation, Differenzierung, Apoptose und Tumorgenese beteiligt. Innerhalb der MAPK-Familie erfolgt die Aktivierung der p38 α - und β -Isoformen sowohl stress-induziert, z.B. durch UV-Strahlung, Hitzeschock, osmotischen Schock oder Anisomycin-Behandlung, als auch über Zytokine, LPS, TNF α , Wachstums- und trophische Faktoren. Dieser sogenannte klassische, stressinduzierte Weg der p38 MAPK-Aktivierung ist transient. Ein "alternativer" und davon unabhängiger Weg der p38 MAPK-Aktivierung wird durch das Anschalten des Differenzierungsprozesses von Skelettmuskelzellen ausgelöst. Bei dieser Art der p38 MAPK-Aktivierung steigt die Kinaseaktivität mit Beginn der Myogenese an und beeinflusst selbst die Differenzierung der Zellen. Die Stimulierung der p38 MAPK ist dauerhaft und deshalb auch in differenzierten Skelettmuskelzellen vorhanden. Im adulten Skelettmuskel sind vom p38 MAPK-Signalweg bisher Beteiligungen an adaptiven Prozessen im Rahmen von Training bekannt. Ebenfalls spielen die p38 MAPK und die downstream liegenden MAPK-aktivierten Proteinkinasen 2 und 3 (MK2/3) bei stärkeren Muskelbewegungen eine Rolle, bei denen Radikalbildung in den Zellen stattfindet. Da jedoch in Skelettmuskelzellen durch den "alternativen" Weg auch im ausdifferenzierten Muskel erhöhte p38 MAPK-Aktivität erhalten bleibt, sind Untersuchungen über eine stressunabhängige Funktion des p38 MAPK-Signalweges interessant. Die p38 MAPK Aktivität ist außerdem in schnellen Muskelfasern höher als in langsamen Fasern. Ein genauer molekularer Wirkungsmechanismus der p38 MAPK-induzierten und stressunabhängigen Genregulation des schnellen MyHCIIId/x Gens im adulten Muskel, bei dem die Rekrutierung des Koaktivators CBP (CREB-binding protein) an einen MEF2C/D (myocyte enhancer factor-2)-Bindungsstellenkomplex eine wichtige Rolle spielt, wurde kürzlich näher dargestellt (4) (Abbildung 3). Ebenfalls ist, aufgrund der erhöhten p38 MAPK-Aktivität im ausdifferenzierten Muskel, auch eine stressunabhängige Funktion der downstream-Kinase MK2/3 denkbar. Damit stellt sich die Frage nach weiteren möglichen Fasertyp-spezifischen Unterschieden bei der stress-unabhängigen Funktion des p38 MAPK/MK2/3-Signalweges.

Weitere Untersuchung zum Wirkungsmechanismen von MAP Kinase-Signaltransduktionswegen beinhalten Untersuchungen mittels des Doppelknockout (DKO)-Mausmodells im Skelett- und Herzmuskel. Im langsamen Soleusmuskel von MK2/3-DKO-Mäusen wurde eine vermehrte Expression des langsam-oxidativen Genprogramms auf der Ebene des kontraktilen Apparates (MyHCs), der Regulatoren und Enzyme des Energiestoffwechsels (PGC-1 α) und Ca^{2+} -regulierender Proteine/ Ca^{2+} -Pumpe (SERCA2a) gefunden (Abbildung 3).

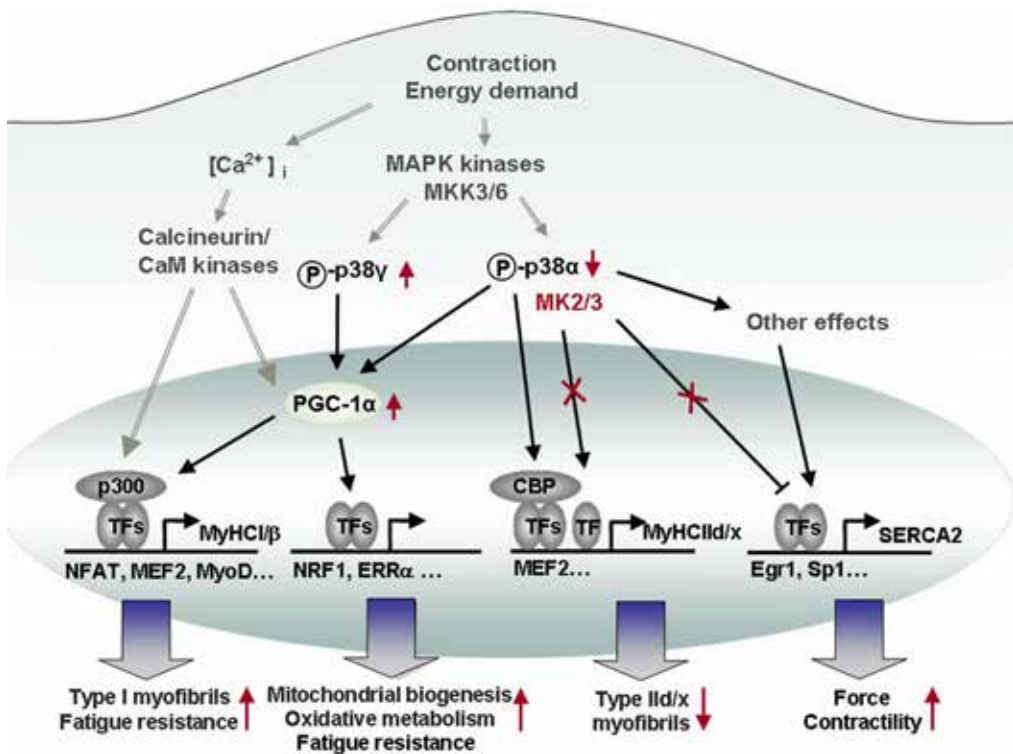


Abb. 3: MAPKAP Kinasen 2/3-vermittelte Änderung der Genexpression und der Fasertypzusammensetzung. Schematische Darstellung der zusammengefassten Ergebnisse (5).

Durch Promoterreporterassays und EMSAs konnte gezeigt werden, dass MK2 die Promotoren des MyHCIIId/x- (spezifisch für den schnellen Fasertyp) und des SERCA2a- (spezifisch für den langsamen Fasertyp) Gens reguliert. Die erhöhte SERCA2a-Expression kann zusammen mit einer unveränderten Expression SERCA2a-regulierender Proteine eine gefundene schnellere Relaxation und die erhöhte Kontraktilität in MK2/3-DKO-Kardiomyozyten sowie eine erhöhte Kraft im MK2/3-DKO-Soleus erklären. Diese Ergebnisse belegen eine wichtige Rolle von MK2/3, insbesondere bei der Regulation der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration und werden weiter charakterisiert. Somit könnte die Beeinflussung des p38 MAPK-MK2/3-Signalweges durchaus eine therapeutische Option bei Krankheiten sein, welche mit einer veränderten Funktion von SERCA2a und/oder Fasertypänderungen einhergehen.

Literatur

1. Kubis H-P, Scheibe RJ, Meissner JD, Hornung G, Gros G. Fast-to-slow transformation and nuclear import/export kinetics of the transcription factor NFATc1 during electrostimulation of rabbit muscle cells in culture. *Journal of Physiology* 2002; 541.3: 835-847.
2. Meissner JD, Chang KC, Umeda PK, Kubis H-P, Nebreda AR, Gros G., Scheibe RJ. The p38 α/β mitogen-activated Protein Kinases mediate recruitment of CREB-binding Protein to preserve fast myosin heavy chain IId/x gene activity in myotubes. *Journal of Biological Chemistry* 2007; 282.10: 7265-7275.
3. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Review. Nature* 2008; 24, 454(7203):463-9.
4. Meissner JD, Freund R, Krone D, Umeda PK, Chang KC, Gros G, Scheibe RJ. Extracellular signal-regulated kinase 1/2-mediated phos-

phorylation of p300 enhances myosin heavy chain I/β gene expression via acetylation of nuclear factor of activated T cells c1. *Nucleic Acids Research* 2011; 39(14):5907-25.

5. Scharf M, Neef S, Freund F, Geers-Knörr 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. MAPKAPK2/3 regulate SERCA2a expression and fiber type composition to modulate skeletal muscle and cardiomyocyte function. *Molecular and Cellular Biology* 2013; 33(13):2586-602.

■ Projektleitung: Scheibe, Reanate (PD Dr.); Kooperationspartner: Gaestel, Matthias (Prof. 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; Maier, Lars (Prof. Dr.); Neef, Stefan (Dr.), Kardiologie und Pneumologie/Herzzentrum Georg-August-Universität Göttingen; Boheler, Kenneth, R. (Prof. Dr.), NIH, NIA; Dittrich-Breiholz, Oliver (Dr.), Core Unit Transcriptomics/MHH; USA; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

Charakterisierung und Modifikation der Substratspezifität clostridieller Neurotoxine

■ Projektleitung: Binz, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Eichner, Timo (Dr.), Brandeis University, Waltham, Massachusetts, USA; Förderung: DFG

Charakterisierung und Modifikation der Substratspezifität clostridieller Neurotoxine

■ Projektleitung: Binz, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Eichner, Timo (Dr.), Brandeis University, Waltham, Massachusetts, USA; Förderung: Ipsen Innovation S.A.S.

Translokationsmechanismus der L-Kette clostridieller Neurotoxine

■ Projektleitung: Binz, Thomas (Dr.); Kooperationspartner: Montecucco, Cesare (Prof. Dr.), University of Padua, Italy

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.)

Analysis of posttranscriptional control of cytokine-driven Inflammation by the RNA-binding protein tristetraprolin (TTP) using the novel transcriptome-wide Analysis iCLIP

■ Projektleitung: Tiedje, Christopher (Dr.); Förderung: Tumorstiftung der MHH

Untersuchung eines durch Interleukin 1 aktivierten Mechanismus der Translationskontrolle

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

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

■ Projektleitung: Niedenthal, Rainer (Dr.); Kooperationspartner: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.), Kotlyarov, Alexey (Dr.), Physiologische Chemie/MHH; Pich, Andreas (Prof. Dr.), Core Unit Massenspektrometrie/MHH; Dittrich-Breiholz, Oliver (Dr.) Zentrale Forschungseinrichtung Transcriptomics

Untersuchungen der Genregulatorfamilie NFATc und ihrer posttranslationalen Modifikationen bei der fast-to-slow Fasertyptransformation des Skelettmuskels sowie ‚Exercise‘-abhängige Analysen

■ Projektleitung: Scheibe, Renate (PD Dr.); Kooperationspartner: Gaestel, Matthias (Prof. 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; Maier, Lars (Prof. Dr.); Neef, Stefan (Dr.), Kardiologie und Pneumologie/Herzzentrum Georg-August-Universität Göttingen; Boheler, Kenneth, R. (Prof. Dr.), NIH, NIA, Pich, Andreas (Prof. Dr.), Core Unit Massenspektrometrie/MHH; Dittrich-Breiholz, Oliver (Dr.), Core Unit Transcriptomics/MHH; USA; Tegtbur, Uwe (Prof. Dr.), Eigendorf, Julian, Sportmedizin/MHH; Jordan, Jens (Prof. Dr.), Engeli, Stefan (Prof. Dr.), Klinische Pharmakologie/MHH; Thum, Thomas (Prof. Dr.), Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum für Transplantation IFB-Tx/MHH; Melk, Anette, (Prof. Dr.), Hömme, Meike (D.), Klinik für pädiatrische Nieren-, Leber- und Stoffwechselerkrankungen/MHH; Förderung: DFG

Identifizierung neuer Substrate der MAPK-aktivierten Proteinkinasen 2 und 3 (MK2/3) im Skelettmuskel und Herz und deren physiologische Funktion in doppel-knockout-Mäusen

■ Projektleitung: Scheibe, Renate (PD Dr.); Kooperationspartner: Gaestel, Matthias (Prof. Dr.); Kotlyarov, Alexey (Dr.), Menon, Manoj (Dr.); Physiologische Chemie/MHH; Heineke Jörg (Prof. Dr.), Kardiologie/Angiologie, MHH

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

Charakterisierung eines neuen Zielmoleküls zur Krebstherapie: THOC5 ein Mitglied des mRNA-Exportkomplexes

■ Projektleitung: Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr.)/Alexandra Koch (Dr.); Förderung: Deutsche Krebshilfe

Charakterisierung des potenziellen Tumorsuppressors THOC7, eines Mitglieds des mRNA-Exportkomplexes

■ Projektleitung: Tran, Doan Duy Hai (Dr.); Förderung: Hochschulinterne Forschungsförderung (HiLF)

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

■ Projektleitung: Windheim, Mark (Dr.)

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

Azamia Tehran D, Zanetti G, Leka O, Lista F, Fillo S, Binz T, Shone CC, Rossetto O, Montecucco C, Paradisi C, Mattarei A, Pirazzini M. A Novel Inhibitor Prevents the Peripheral Neuroparalysis of Botulinum Neurotoxins. *Sci Rep* 2015;5:DOI: 10.1038/srep17513

Boucas J, Fritz C, Schmitt A, Riabinska A, Thelen L, Peifer M, Leeser U, Nuernberg P, Altmueller J, Gaestel M, Dieterich C, Reinhardt HC. Label-Free Protein-RNA Interactome Analysis Identifies Khsrp Signaling Downstream of the p38/Mk2 Kinase Complex as a Critical Modulator of Cell Cycle Progression. *PLoS One* 2015;10(5):e0125745

D'Agostino VG, Lal P, Mantelli B, Tiedje C, Zucal C, Thongon N, Gaestel M, Latorre E, Marinelli L, Seneci P, Amadio M, Provenzani A. Dihydratanthone-I interferes with the RNA-binding activity of

HuR affecting its post-transcriptional function. *Sci Rep* 2015;5:16478

Dahlmann F, Biedenkopf N, Babler A, Jahn-Dechent W, Karsten CB, Gnirss K, Schneider H, Wrensch F, O'Callaghan CA, Bertram S, Herrler G, Becker S, Pöhlmann S, Hofmann-Winkler H. Analysis of Ebola Virus Entry Into Macrophages. *J Infect Dis* 2015;212(Suppl 2):S247-57

Ehltig C, Trilling M, Tiedje C, Le-Trilling VT, Albrecht U, Kluge S, Zimmermann A, Graf D, Gaestel M, Hengel H, Häussinger D, Bode JG. MAPKAP kinase 2 regulates IL-10 expression and prevents formation of intrahepatic myeloid cell aggregates during cytomegalovirus infections. *J Hepatol* 2016;64(2):380-389

Herbert BA, Valerio MS, Gaestel M, Kirkwood KL. Sexual Dimorphism in MAPK-Activated Protein Kinase-2 (MK2) Regulation of RANKL-Induced Osteoclastogenesis in Osteoclast Progenitor Subpopulations. *PLoS One* 2015;10(5):e0125387

- Jurida L, Soelch J, Bartkuhn M, Handschick K, Müller H, Newel D, Weber A, Dittrich-Breiholz O, Schneider H, Bhujju S, Saul VV, Schmitz ML, Kracht M. The Activation of IL-1-Induced Enhancers Depends on TAK1 Kinase Activity and NF-kappaB p65. *Cell Rep* 2015;DOI: 10.1016/j.celrep.2015.01.001
- Kaufmann J, Martinka P, Moede O, Sendeski M, Steege A, Fahling M, Hultstrom M, Gaestel M, Moraes-Silva IC, Nikitina T, Liu ZZ, Zavaritskaya O, Patzak A. Norepinephrine enhances angiotensin II responses via p38 MAPK activation after hypoxia/re-oxygenation in renal interlobar arteries. *Acta Physiol (Oxf)* 2015;213(4):920-932
- Klionsky DJ, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy* 2016;12(1):1-222
- 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
- Limboung A, von Felden J, Jagavelu K, Krishnasamy K, Napp LC, Kapopara PR, Gaestel M, Schieffer B, Bauersachs J, Limboung FP, Bavendiek U. MAP-Kinase Activated Protein Kinase 2 Links Endothelial Activation and Monocyte/macrophage Recruitment in Arteriogenesis. *PLoS One* 2015;10(10):e0138542
- 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
- Menon MB, Dhamija S, Kotlyarov A, Gaestel M. The problem of pyridinyl imidazole class inhibitors of MAPK14/p38 α and MAPK11/p38 β in autophagy research. *Autophagy* 2015;11(8):1425-1427
- Menon MB, Gaestel M. Sep(t)arate or not - how some cells take septin-independent routes through cytokinesis. *J Cell Sci* 2015;128(10):1877-1886
- Mommert S, Dittrich-Breiholz O, Stark H, Gutzmer R, Werfel T. The histamine H4 receptor regulates chemokine production in human natural killer cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;166(3):225-230
- Nerlich A, Ruangiattikul N, Laarmann K, Janze N, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Goethe R. C/EBP β is a transcriptional key regulator of IL-36 α in murine macrophages. *Biochim Biophys Acta* 2015;1849(8):966-978
- Nguyen Ho-Bouloires TH, Claperon A, Mergery M, Wendum D, Desbois-Mouthon C, Tahraoui S, Fartoux L, Chetouh H, Merabtene F, Scatton O, Gaestel M, Praz F, Housset C, Fouassier L. Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 mediates resistance to hydrogen peroxide-induced oxidative stress in human hepatobiliary cancer cells. *Free Radic Biol Med* 2015;89:34-46
- Ozcan L, Xu X, Deng SX, Ghorpade DS, Thomas T, Cremers S, Hubbard B, Serrano-Wu MH, Gaestel M, Landry DW, Tabas I. Treatment of Obese Insulin-Resistant Mice With an Allosteric MAPKAPK2/3 Inhibitor Lowers Blood Glucose and Improves Insulin Sensitivity. *Diabetes* 2015;64(10):3396-3405
- Pirazzini M, Tehran DA, Zanetti G, Lista F, Binz T, Shone CC, Rossetto O, Montecucco C. The thioredoxin reductase - Thioredoxin redox system cleaves the interchain disulphide bond of botulinum neurotoxins on the cytosolic surface of synaptic vesicles. *Toxicol* 2015;107(Pt A):32-36
- Ray AL, Castillo EF, Morris KT, Nofchissey RA, Weston LL, Samedy VG, Hanson JA, Gaestel M, Pinchuk IV, Beswick EJ. Blockade of MK2 is protective in inflammation-associated colorectal cancer development. *Int J Cancer* 2016;138(3):770-775
- Ronkina N, Johansen C, Bohlmann L, Lafera J, Menon MB, Tiedje C, Laass K, Turk BE, Iversen L, Kotlyarov A, Gaestel M. Comparative Analysis of Two Gene-Targeting Approaches Challenges the Tumor-Suppressive Role of the Protein Kinase MK5/PRAK. *PLoS One* 2015;10(8):e0136138
- Ruiz M, Coderre L, Lachance D, Houde V, Martel C, Legault JT, Gillis MA, Bouchard B, Daneault C, Carpentier AC, Gaestel M, Allen BG, Rosiers CD. Mk2 Deletion In Mice Prevents Diabetes-Induced Perturbations In Lipid Metabolism And Cardiac Dysfunction. *Diabetes* 2016;65(2):381-392
- Rust A, Hassan HH, Sedelnikova S, Niranjana D, Hautbergue G, Abbas SA, Partridge L, Rice D, Binz T, Davletov B. Two complementary approaches for intracellular delivery of exogenous enzymes. *Sci Rep* 2015;5:12444
- Saran S, Tran DD, Ewald F, Koch A, Hoffmann A, Koch M, Nashed B, Tamura T. Depletion of three combined THOC5 mRNA export protein target genes synergistically induces human hepatocellular carcinoma cell death. *Oncogene* 2015;DOI: 10.1038/onc.2015.433
- Sikorra S, Litschko C, Müller C, Thiel N, Galli T, Eichner T, Binz T. Identification and Characterization of Botulinum Neurotoxin A Substrate Binding Pockets and Their Re-Engineering for Human SNAP-23. *J Mol Biol* 2016;428(2 Pt. A):372-384
- Soukup K, Halfmann A, Le Bras M, Sahin E, Vittori S, Poyer F, Schuh C, Luger R, Niederreiter B, Haider T, Stoiber D, Blüml S, Schabbauer G, Kotlyarov A, Gaestel M, Felzmann T, Dohnal AM. The MAPK-Activated Kinase MK2 Attenuates Dendritic Cell-Mediated Th1 Differentiation and Autoimmune Encephalomyelitis. *J Immunol* 2015;195(2):541-552
- Torow N, Dittrich-Breiholz O, Hornef MW. Transcriptional profiling of intestinal CD4(+) T cells in the neonatal and adult mice. *Genom Data* 2015;5:371-374
- Vinter H, Kragballe K, Steiniche T, Gaestel M, Iversen L, Johansen C. TNF α plays a significant role in the Aldara-induced skin inflammation in mice. *Br J Dermatol* 2015;DOI: 10.1111/bjd.14320
- Wei Y, An Z, Zou Z, Sumpter R, Su M, Zang X, Sinha S, Gaestel M, Levine B. The stress-responsive kinases MAPKAPK2/MAPKAPK3 activate starvation-induced autophagy through Beclin 1 phosphorylation. *Elife* 2015;4:
- Zanetti G, Azarnia Tehran D, Pirazzini M, Binz T, Shone CC, Fillo S, Lista F, Rossetto O, Montecucco C. Inhibition of botulinum neurotoxins interchain disulfide bond reduction prevents the peripheral

neuroparalysis of botulism. *Biochem Pharmacol* 2015;98(3):522-530

Abstracts

2015 wurden 14 Abstracts publiziert.

Promotionen

Abbey, Megha (PhD): Biochemical and functional characterization of SEPT7.

Stipendien

Abbey, Megha: Biochemical and functional characterization of the Septin7 interactome.

Erlangga, Zulrahman (MD): THOC5, a member of mRNA export complex: Tool for identified multiple fine tuners that are potential target molecules for cancer therapy.

Menon, Manoj (Dr.): Boehringer-Ingelheim-Fond / Deciphering the cellular functions of the atypical MAP kinase ERK3 by Isolation of constitutive active variants and identification of novel substrates.

Wissenschaftspreise

Saran, Shashank (Dr.) / Koch, Alexandra (Dr.): GBM (Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie e.V.) Innovation-Award for Young Scientists.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Dittrich-Breiholz, Oliver (Dr.): Gutachter für Infrastructures en Biologie Santé et Agronomie (IBISA), die österreichische Forschungsförderungsgesellschaft mbH (FFG), die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik (Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin).

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 (PD Dr.): Gutachter für die TELETHON-Foundation (Italien) und diverse Zeitschriften.

Tamura-Niemann, Teruko (Prof. Dr.): Gutachter für DFG; Oncogene, Oncotarget; *J Cellular and Molecular Medicine*.