

Forschungsbericht 2006

Abteilungsname: Physiologische Chemie / Biochemie

Direktor: Prof. Dr. rer. nat. Matthias Gaestel

I. Forschungsprofil der Abteilung

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“ dieser 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 PD Dr. Tamura, wobei Themen hinsichtlich Rezeptoraktivierung und Deaktivierung bearbeitet werden. Die Signalmechanismen von intrazellulären Serin/Threonin-Kinasen stehen im Mittelpunkt der Arbeiten der Gruppen Prof. Gaestel/Dr. Kotlyarov, Prof. Holtmann, Dr. Mielke, Dr. Niedenthal 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 der Gruppe von Dr. Niedenthal (C1) konzentrieren sich auf die Bedeutung von Proteinkonjugationprozessen wie SUMOylierung und Ubiquitinierung für die Signaltransduktion und im speziellen für die Funktion von Serin/Threonin-Kinasen. In den Gruppen von Dr. Scheibe und Dr. Mielke stehen die Rolle von Proteinkinasen, Nukleären Hormonrezeptoren und Transkriptionsfaktoren bei der Muskeldifferenzierung und der Muskelplastizität bzw. Proteinkinasen bei der Differenzierung neuronaler embryonaler Stammzellen im Mittelpunkt des Interesses. Die Forschungsarbeiten des Instituts werden abgerundet durch die Arbeiten der Gruppe Dr. Binz, welche die signalmodulierende Wirkung bakterieller Neurotoxine untersucht. 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*.

II. Forschungsprojekte

II.1. Ein ausgewähltes Forschungsprojekt

Hemmung der Interferon-stimulierten Phosphorylierung und Aktivierung von STAT1 (Signal transducer and activator of transcription 1) durch SUMOylierung: Etablierung und Anwendung des „Ubc9-fusion directed SUMOylation“ (UFDS) Systems

Posttranslationale Modifikationen sind essentielle Regulatoren von Proteinfunktionen. Sie steuern die Ausbildung von Multiproteinkomplexen, adressieren Proteine für ein spezielles Zielgebiet in der Zelle, sind Signalüberträger und bestimmen die Stabilität vieler Proteine. Einer dieser Prozesse, der in den letzten Jahren in den Focus der Forschung gerückt ist, ist die Protein-Konjugation. Hierbei werden Ubiquitin-ähnliche Proteine durch eine mehrstufige Reaktion kovalent an die Lysin-Seitenkette eines Zielproteins gebunden. Bei der Konjugation der Ubiquitin-ähnlichen Proteine der SUMO (small ubiquitin-like modifier (SUMO1-3))-Gruppe wird das SUMO Vorläuferproteins zuerst an einer spezifischen Stelle gespalten, dann durch den SAE1/SAE2 (E1) Proteinkomplex aktiviert und anschließend auf das SUMO konjugierende Enzyme Ubc9 (E2) übertragen. Das beladene Ubc9 kann an ein Substratprotein binden und die

Erstellung einer Isopeptidbindung zwischen dem Substratprotein und SUMO herbeiführen (Abb. 1.). Die meisten SUMOylierungsprozesse scheinen allerdings durch SUMO Ligasen (E3) verstärkt zu werden. Hierzu gehören die Mitglieder der PIAS (protein

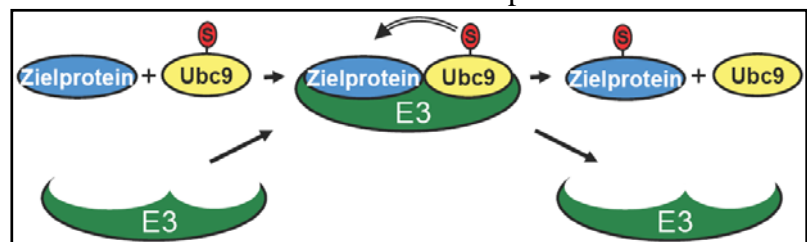


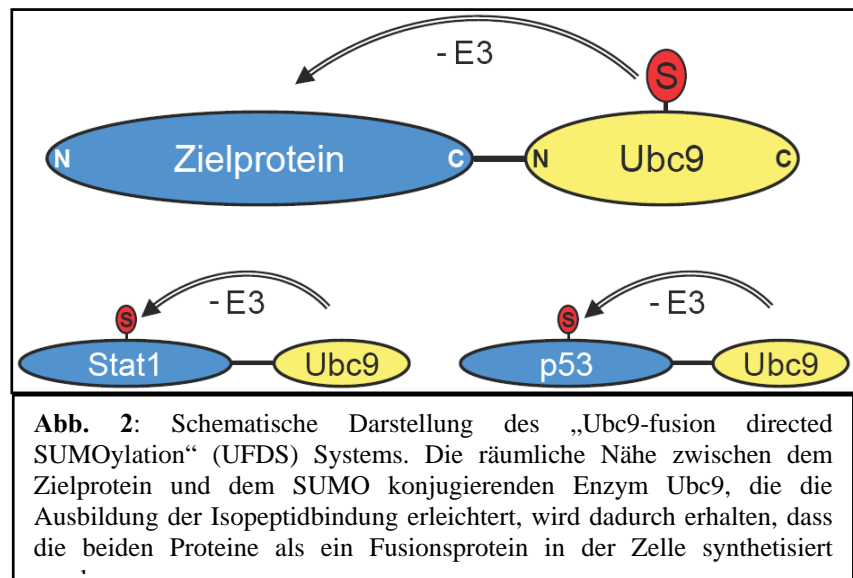
Abb. 1: Schematische Darstellung der Proteinkonjugation am Beispiel der SUMOylierung. Das aktivierte SUMO (S) ist über einen Thioester an das Cystein 93 des SUMO konjugierenden Enzyms Ubc9 gebunden. Ein so beladenes Ubc9 kann direkt oder durch Mitwirkung einer SUMO E3 Ligase an ein Zielprotein binden, das SUMO auf das Zielprotein übertragen und eine Isopeptidbindung

inhibitor of activated STAT)-Proteinfamilie, das Pc2-Protein der Polycombgruppe und RanBP2, ein Protein des Kernporenkomplexes. Die Funktion der meisten SUMO-Ligasen besteht unter anderem darin als Adapter zu wirken, welche das SUMO konjugierende Enzyme und das SUMOylierungssubstrat binden. Dies bringt die Reaktionspartner so in räumliche Nähe und erleichtert die Ausbildung der Isopeptidbindung. Das Verhältnis von SUMOyliertem zu nicht-SUMOyliertem Protein wird weiterhin durch SUMO abspaltende Enzyme reguliert. In Säugern, wurden bisher fünf Proteine (SEN1-3, SEN5, SEN6) mit dieser Aktivität identifiziert

(zusammengefasst in Melchior, F., Schergaut, M. & Pichler, A. SUMO: ligases, isopeptidases and nuclear pores. *Trends Biochem Sci.* **28**, 612-8 (2003)). Obwohl SUMO an mehr als hundert Proteine konjugiert wird, welche an der Regulation von Transkription, Protein Kerntransport, Chromosomensegregation, DNA-Replikation und Signaltransduktion beteiligt sind, wird die funktionelle Analyse dieser SUMOylierten Proteine in der Regel dadurch behindert, dass diese Proteine in der Zelle nur in sehr geringer Menge vorliegen. Hierdurch wurden bisher die *in vivo*-Analysen zur Rolle der SUMOylierung für Protein-Protein Wechselwirkungen, Enzymaktivität, Protein-Lokalisation und –Stabilität sehr erschwert.

Um die Funktionen der Protein SUMOylierung besser charakterisieren zu können, haben wir kürzlich das „Ubc9-fusion directed SUMOylation“ (UFDS) System entwickelt (Abb. 2), das die Menge eines bestimmten SUMOylierten Substrateproteins *in vivo* um ein Vielfaches erhöht (Jakobs, A., Koehnke, J., Himstedt, F., Funk, M., Korn, B., Gaestel, M., and Niedenthal, R.

Ubc9-fusion directed SUMOylation (UFDS): A method to analyze functions of protein SUMOylation. *Nature Methods*, 2007, 4: in press). Unter Verwendung der gut bekannten SUMOylierungs Substrate STAT1 und p53, haben wir mit Mutanten der SUMOylierungsstellen zeigen können,



dass im UFDS-System die SUMOylierung nur an den spezifischen SUMOylierungsstellen eines Proteins stattfindet. Weiterhin ist die SUMOylierung im UFDS System unabhängig von SUMO Ligasen.

Den erfolgreichen Einsatz dieses Systems konnten wir mit der Analyse zur Funktion der STAT1 SUMOylierung zeigen. STAT1 ist ein wichtiger intrazellulärer Überträger der durch Interferone ausgelösten Signaltransduktion. Interferone führen nach der Bindung an ihre spezifischen Rezeptoren auf der Zelloberfläche in der Zelle zur Aktivierung von JAK-Kinasen, die unter anderem STAT1 an Tyrosin 701 phosphorylieren (Abb. 3A). Dies ist die Voraussetzung dafür, dass STAT1 dimerisiert und in den Kern transportiert wird, wo es die Transkription STAT1 abhängiger Gene stimuliert. Neben weiteren Phosphorylierungen ist seit kurzem bekannt, dass

STAT1 auch SUMOyliert wird und dies die transkriptionelle Aktivität von STAT1 reduziert. Unter Verwendung des UFDS Systems haben wir jetzt das Zusammenspiel von STAT1 Tyrosin 701 Phosphorylierung und Lysin 703 SUMOylierung untersucht. Wir konnten zeigen dass *in vivo* die SUMOylierung von STAT1 die Phosphorylierung von Tyrosin 701 inhibiert (Abb. 3B). Das SUMOylierte STAT1 kann somit nicht dimerisieren und die oben beschriebene Genaktivierung nicht herbeiführen. Für die Funktion der STAT1 SUMOylierung sind unter anderem zwei Szenarien vorstellbar. Zum einen kann die SUMOylierung von STAT1 im Zellkern dazu dienen, dass nach einer Dephosphorylierung und somit Inaktivierung von STAT1 dieses im Zellkern nicht wieder phosphoryliert und aktiviert werden kann, sondern zuvor aus dem

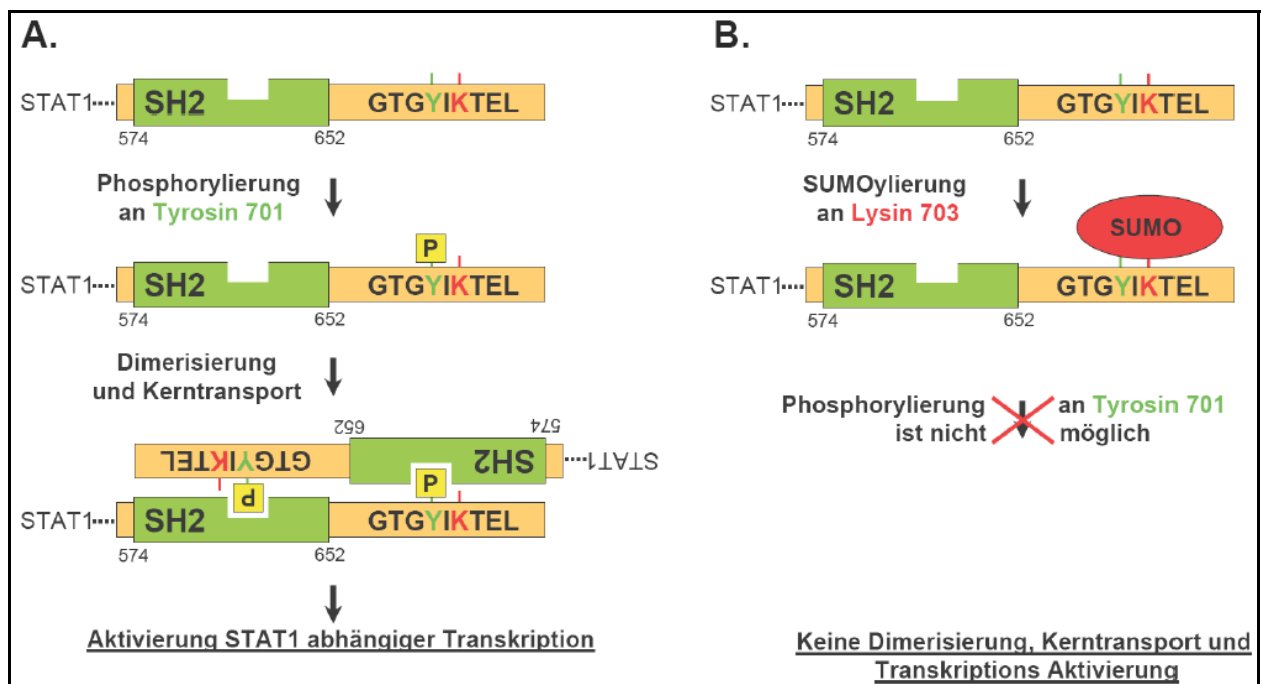


Abb. 3: Aktivierung der STAT1 abhängigen Transkription und ihre Inhibition durch STAT1 SUMOylierung. (A) Das im Cytoplasma lokalisierte STAT1 wird nachdem Interferone auf die Zelle eingewirkt haben durch die JAK-Kinasen an Tyrosin 701 phosphoryliert. Die SH2-Domäne eines zweiten STAT1 Proteins kann das phosphorylierte Tyrosin 701 des ersten STAT1 Proteins binden. Die sich so ausbildenden STAT1 Dimere werden in den Kern transportiert und aktivieren dort die STAT1 abhängige Transkription. (B) Wird das STAT1 Protein an Lysin 703 SUMOyliert, ist die Phosphorylierung an Tyrosin 701 behindert. Das SUMOylierte STAT1 steht somit für die STAT1 abhängige Transkription nicht zur Verfügung.

Zellkern transportiert werden muss und erst dort nach der DeSUMOylierung wieder für eine neue Aktivierungsrunde zur Verfügung steht. Zum anderen ist vorstellbar, dass im Cytoplasma durch eine bisher unbekannte Stimulation die SUMOylierung von STAT1 induziert werden kann und hierdurch die Interferon induzierte Tyrosin 701 Phosphorylierung und Aktivierung von STAT1 inhibiert wird. Welches Szenario den tatsächlichen Prozessen in der Zelle entspricht sollen zukünftige Arbeiten zur zellulären Lokalisation und Stimulation der STAT1 SUMOylierung zeigen.

Neben der Analyse der STAT1 SUMOylierung wurde das UFDS System weiterhin eingesetzt um neue SUMOylierungssubstrate zu identifizieren. Hierbei konnten unter 50 potentiellen Kernproteinen 14 neue SUMOylierungssubstrate identifiziert werden (Niedenthal, unveröffentlicht). Bei der Verifikation dieser neuen SUMOylierungssubstrate haben wir festgestellt, dass das UFDS System auch die Identifikation von SUMOylierungen ermöglicht, die unter natürlichen Bedingungen phosphorylierungsabhängig sind.

Funktion der Interferon α/β und LPS stimulierten ISG15-Konjugation

Projektleiter: Rainer Niedenthal, Förderung: HILFII

II. 2. Weitere Forschungsprojekte

Struktur und Funktion der SUMOylierung von Komponenten der MAPK-Kaskaden in Säugerzellen

Projektleiter: Dr. R. Niedenthal, Prof. M. Gaestel, ohne externe Förderung

Functional effects of SUMOylation on selected proteins involved in mitogenic signal transduction and cell cycle regulation using UFDS

Projektleiter: Prof. M. Gaestel, Dr. R. Niedenthal, Förderung durch Exzellenzinitiative REBIRTH

Die Signaltransduktionswege von c-Kit und verwandten Tyrosinkinase: Molekularer Mechanismus der hämatopoetischen Differenzierung und der Entstehung von Leukämien.

Projektleiterin: T. Tamura-Niemann, Förderung: DFG - SFB 566

Molekularer Mechanismus der Kooperation von Nerven- und Hepatozytenwachstumsfaktor (NGF u. HGF) bei der Entwicklung von Neuronen und der Tubulogenese („branching tubulogenesis“) epithelialer Zellen.

Projektleiterin: T. Tamura-Niemann, Förderung: DFG

Identifizierung zelltypischer Signalmoleküle im TrkA-Signalweg mit Hilfe von Anti-Phosphotyrosin-Antikörpern und SH2-Domänen-Profilen.

Projektleiterin: A. Koch, Förderung: DFG

Untersuchungen zur physiologischen Funktion der MAPK-aktivierten Proteinkinase 2 (MK2): Weitere Analyse des Phänotyps der MK2-knockout-Maus und ihrer Zellen

Projektleiter: M. Gaestel, A. Kotlyarov, Förderung: SFB 566

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

Projektleiter: A. Kotlyarov und M. Gaestel; Förderung: DFG

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

Projektleiter: M. Gaestel und N. Ronkina; Förderung: DFG

Identifizierung von differentiell exprimierten Genen mittels DNA-Microarrays

Projektleiter: M. Gaestel, Kooperation: Prof. Kracht MHH Pharmakologie und Dr. Hauser, Abt. Genregulation und Differenzierung, HZI, Förderung: SFB 566

Modulation of Signaling for the Treatment of Cancer, Diabetes and Inflammation

Projektleiter: M. Gaestel, Förderung: Europäische Gemeinschaft

Nervenzellrezeptoren clostridieller Neurotoxine

Projektleiter: T. Binz; Kollaboration: H. Bigalke, Institut für Toxikologie der MHH. Förderung: DFG

Protease/Substrat-Interaktionen clostridieller Neurotoxin L-Ketten

Projektleiter: T. Binz; Kollaboration: T. Galli, Institut Jacques Monod, Paris, F; S. Swaminathan, Brookhaven National Laboratory, Upton, USA; Förderung: Human Frontier Science Program

Untersuchung der Funktion der SNARE-Proteine im vesikulären Transport

Projektleiter: T. Binz; Kollaboration: T. Galli, Institut Jacques Monod, Paris, F; B. Davletov, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, GB; Förderung: Human Frontier Science Program

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

Projektleiter: H. Holtmann, Förderung: SFB 566

Regulation von Spleißen und Stabilität der TNF mRNA durch RNA-abhängige Signalwege: Cross-Talk zwischen PKR und p38 MAP Kinase

Projektleiter: H. Holtmann, Förderung: DFG

Posttranskriptionelle Regulation der Genexpression: Stabilisierung von mRNAs durch UV-B Strahlung

Projektleiter: H. Holtmann, Förderung: HiLF

Untersuchung von Signaltransduktionswegen der Stresskinase JNK in der Differenzierung und Migration neuronaler Stammzellen

Projektleiterin: K. Mielke, ohne externe Förderung

Genregulation während der Muskelplastizität und des Stoffwechsels: Rolle der Nuklear Hormon Rezeptor- und p38 MAPK-Signaltransduktionswege

Projektleiterin: R. Scheibe, Kooperationen: J. Meißner, G. Gros, Vegetative Physiologie MHH, Förderung: DFG

Funktion der Carboanhydrase Isoenzyme

Projektleiterin: R. Scheibe, Kooperationen: P. Wetzel, Vegetative Physiologie MHH, Förderung: DFG

III.1 Originalpublikationen in peer-reviewed Zeitschriften

Jin R, Rummel A, **Binz T** and Brunger AT. Botulinum neurotoxin B recognizes its protein receptor with high affinity and specificity. Nature 2006; 444: 1092-1095.

Rummel A, Eichner T, Weil T, **Karnath T**, Gutcaits A, **Mahrhold S**, Sandhoff K, Proia RL, Acharya KR, Bigalke H and **Binz T**. Identification of the protein receptor binding site of botulinum neurotoxins B and G proves the double-receptor concept. Proc Natl Acad Sci U S A 2006 Epub 2006 Dec 21

Hitti E, Iakovleva T, Brook M, Deppenmeier S, Gruber AD, Radzioch D, Clark AR, Blackshear PJ, **Kotlyarov A and Gaestel M**. Mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2 regulates tumor necrosis factor mRNA stability and translation mainly by altering tristetraprolin expression, stability, and binding to adenine/uridine-rich element. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 2399-2407.

Ronkina N, Kotlyarov A, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, **Hitti E**, Milarski K, Askew R, Marusic S, Lin LL, **Gaestel M** and Telliez JB. The Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)-Activated Protein Kinases MK2 and MK3 Cooperate in Stimulation of Tumor Necrosis Factor Biosynthesis and Stabilization of p38 MAPK. *Mol Cell Biol* 2006 Epub 2006 Oct 9.

Mancini A, El Bounkari O, Norrenbrock AF, Scherr M, Schaefer D, Eder M, Banham AH, Pulford K, Lyne L, Whetton AD and **Tamura T**. FMIP controls the adipocyte lineage commitment of C2C12 cells by downmodulation of C/EBPalpha. *Oncogene* 2006. [Epub ahead of print]

Kant S, Schumacher S, Singh MK, Kispert A, **Kotlyarov A and Gaestel M**. Characterization of the atypical MAPK ERK4 and its activation of the MAPK-activated protein kinase MK5. *J Biol Chem* 2006; 281: 35511-35519.

Vertii A, Hakim C, Kotlyarov A and Gaestel M. Analysis of properties of small heat shock protein Hsp25 in MAPK-activated protein kinase 2 (MK2)-deficient cells: MK2-dependent insolubilization of Hsp25 oligomers correlates with susceptibility to stress. *J Biol Chem* 2006; 281: 26966-26975.

Sikorra S, Henke T, Swaminathan S, Galli T and **Binz T**. Identification of the amino acid residues rendering TI-VAMP insensitive toward botulinum neurotoxin B. *J Mol Biol* 2006; 357: 574-582.

Mahrhold S, Rummel A, Bigalke H, Davletov B and **Binz T**. The synaptic vesicle protein 2C mediates the uptake of botulinum neurotoxin A into phrenic nerves. *FEBS Lett* 2006; 580: 2011-2014.

Gowrishankar G, **Winzen R**, Dittrich-Breiholz O, **Redich N**, Kracht M and **Holtmann H**. Inhibition of mRNA deadenylation and degradation by different types of cell stress. *Biol Chem* 2006; 387: 323-327.

Scheibe RJ, Gros G, Parkkila S, Waheed A, Grubb JH, Shah GN, Sly WS and Wetzell P. Expression of membrane-bound carbonic anhydrases IV, IX, and XIV in the mouse heart. *J Histochem Cytochem* 2006; 54: 1379-1391.

Meissner JD, Umeda PK, Chang KC, Gros G and **Scheibe RJ**. Activation of the beta myosin heavy chain promoter by MEF-2D, MyoD, p300, and the calcineurin/NFATc1 pathway. *J Cell Physiol* 2006. [Epub ahead of print]

Kardinal C, Dangers M, Kardinal A, **Koch A**, Brandt DT, **Tamura T** and Welte K. Tyrosine phosphorylation modulates binding preference to cyclin-dependent kinases and subcellular localization of p27Kip1 in the acute promyelocytic leukemia cell line NB4. *Blood* 2006; 107: 1133-1140.

Tietz AB, Malo A, Diebold J, **Kotlyarov A**, Herbst A, Kolligs FT, Brandt-Nedelev B, Halangk W, **Gaestel M**, Goke B and Schafer C. Gene deletion of MK2 inhibits TNF-alpha and IL-6 and protects against cerulein-induced pancreatitis. *American journal of physiology* 2006; 290: G1298-1306.

Hegen M, **Gaestel M**, Nickerson-Nutter CL, Lin LL and Telliez JB. MAPKAP kinase 2-deficient mice are resistant to collagen-induced arthritis. *J Immunol* 2006; 177: 1913-1917.

Thiefes A, Wolf A, Doerrie A, Grassl GA, Matsumoto K, Autenrieth I, Bohn E, Sakurai H, **Niedenthal R**, Resch K and Kracht M. The *Yersinia enterocolitica* effector YopP inhibits host cell signalling by inactivating the protein kinase TAK1 in the IL-1 signalling pathway. *EMBO Rep* 2006; 7: 838-844.

Wang X, Khaleque MA, Zhao MJ, Zhong R, **Gaestel M** and Calderwood SK. Phosphorylation of HSF1 by MAPK-activated protein kinase 2 on serine 121, inhibits transcriptional activity and promotes HSP90 binding. *J Biol Chem* 2006; 281: 782-791.

Rousseau S, Dolado I, Beardmore V, Shpiro N, Marquez R, Nebreda AR, Arthur JS, Case LM, Tessier-Lavigne M, **Gaestel M**, Cuenda A and Cohen P. CXCL12 and C5a trigger cell migration via a PAK1/2-p38alpha MAPK-MAPKAP-K2-HSP27 pathway. *Cell Signal* 2006; 18: 1897-1905.

Scheuber A, Rudge R, Danglot L, Raposo G, **Binz T**, Poncer JC and Galli T. Loss of AP-3 function affects spontaneous and evoked release at hippocampal mossy fiber synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 16562-16567.

Sousa AM, Liu T, Guevara O, Stevens J, Fanburg BL, **Gaestel M**, Toksoz D and Kayyali US. Smooth muscle alpha-actin expression and myofibroblast differentiation by TGFbeta are dependent upon MK2. *J Cell Biochem* 2006. [Epub ahead of print]

Moisan J, Camateros P, Thuraisingam T, Marion D, Koohsari H, Martin P, Boghdady ML, Ding A, **Gaestel M**, Guiot MC, Martin JG and Radzioch D. TLR7 ligand prevents allergen-induced airway hyperresponsiveness and eosinophilia in allergic asthma by a MYD88-dependent and MK2-independent pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 290: L987-995.

Culbert AA, Skaper SD, Howlett DR, Evans NA, Facci L, Soden PE, Seymour ZM, Guillot F, **Gaestel M** and Richardson JC. MAPK-activated protein kinase 2 deficiency in microglia inhibits pro-inflammatory mediator release and resultant neurotoxicity. Relevance to neuroinflammation in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. *J Biol Chem* 2006; 281: 23658-23667.

Bellahcene M, Jacquet S, Cao XB, Tanno M, Haworth RS, Layland J, Kabir AM, **Gaestel M**, Davis RJ, Flavell RA, Shah AM, Avkiran M and Marber MS. Activation of p38 mitogen-activated protein kinase contributes to the early cardiodepressant action of tumor necrosis factor. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48: 545-555.

III.2 Übersichtsartikel in peer-reviewed Zeitschriften

Gaestel M. MAPKAP kinases - MKs - two's company, three's a crowd. *Nature Reviews Mol. Cell Biol.* 2006; 7: 120-130.

III.3 Buchbeiträge

Bigalke H, **Binz T**. The Mechanism of Action of the Neurotoxins. In: Foster KA, Hambleton P, Shone C, Hrsg. Treatment from Toxins: The Therapeutic Potential of Clostridial Neurotoxins. Boca Raton: CRC Press 2006; pp. 47-73.

Binz T, Rummel A. Recent advances in toxin receptors. In: Gillet D, Johannes L, Hrsg. Recent research developments in toxins from bacteria and other organisms. Trivandrum: Research Signpost 2006; 69-105.

Gaestel M. Molecular chaperones in signal transduction. Handbook of experimental pharmacology 2006: 93-109.

Kracht M, **Holtmann H**. 2006. Cytokines. In: Encyclopedic Reference of Genomics and Proteomics in Molecular Medicine (D. Ganten and K. Ruckpaul, eds.) Springer Verlag Berlin, pp. 365-369.

Buch-Herausgeberschaft:

Gaestel M. Molecular Chaperones in Health and Disease. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006. 441 Seiten. **ISBN-10:** 3540258752, **ISBN-13:** 978-3540258759.

III.4. Abstracts

2006 wurden 11 Abstracts publiziert.

IV. Promotionen und Diplome

Katarzyna E. Schewe (Dr. rer. nat.): Untersuchung der Rolle der MK2-Funktion bei der Migration von Endothelzellen, der Regulation von Urokinase Plasminogen Aktivator und der Herpes Simplex Virus 1 Infektion.

Shashi Kant (Dr. rer. nat./Ph.D.): Characterization of the protein kinases ERK3 and ERK4 and their interaction with MK5.

Fabian Himstedt (Dipl.-Biochem.): Untersuchungen zur Funktion der Protein ISGylierung.

Susan Zimmik (Dipl.-Biol.) Untersuchungen zur Struktur und Funktion der SUMOylierung von Komponenten der MAPKinase- Kaskade.

V. entfällt

VI. Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Teruko Tamura-Niemann: Gutachterin für die German-Israeli Foundation.

Thomas Binz: Gutachter für die Human Frontier Science Organization.

Matthias Gaestel: Sondergutachter der DFG, Gutachter für Deutsche Krebshilfe, EMBO, Wellcome Foundation (UK), Alliance for Cellular Signalling und diverse Zeitschriften, Koordinator des EU-Netzwerks „Modulation of Signalling for the Treatment of Cancer, Diabetes und Inflammation“.

Helmut Holtmann: Sondergutachter der DFG, Gutachter für MINERVA (Max-Planck-Gesellschaft), Medical Research Council (UK), German-Israeli Foundation, Israel Science Foundation und diverse Zeitschriften.