

## Institut für Physiologische Chemie

■ **Direktor: Prof. Dr. Matthias Gaestel**

Tel.: 0511 / 532-2825 • E-Mail: [gaestel.matthias@mh-hannover.de](mailto:gaestel.matthias@mh-hannover.de) • www: <http://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 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 konzentrieren sich auf die Bedeutung von Proteinkonjugationprozessen 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.

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.

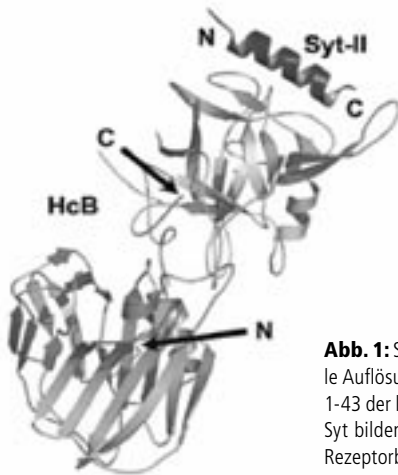
### Forschungsprojekte

#### **Nervenzellrezeptoren clostridieller Neurotoxine**

Clostridielle Neurotoxine werden von sporenbildenden Bakterien der Gattung *Clostridium* gebildet. Neben Tetanusneurotoxin (TeNT) kennt man sieben Botulinustoxine (BoNT/A-G). BoNT ist als eines der sechs Agenzien mit höchstem bioterroristischem Bedrohungspotential klassifiziert worden. BoNT/A und B werden aber auch zur Behandlung von auf Hyperaktivität von cholinergen Neuronen beruhenden

Erkrankungen in der Klinik eingesetzt. Außerdem gewinnt BoNT/A unter der Markenbezeichnung Botox zunehmende Beliebtheit als Mittel zur Beseitigung von Gesichtsfalten.

Wir interessieren uns für die Frage, wie clostridiale Neurotoxine in Nervenzellen gelangen. Bei der Identifizierung von Rezeptoren ist unsere Arbeitshypothese, dass nach initialer Bindung an Ganglioside der Nervenzelloberfläche Proteine synaptischer Vesikel die Aufnahme vermitteln, weil die Stimulation von Motorneuronen die Aufnahmegeschwindigkeit steigert und zu einer schnelleren Blockade der Neurotransmitterfreisetzung führt. Wir haben systematisch integrale Vesikelproteine, von denen ein zumindest 20 Aminosäuren langer Abschnitt im Lumen des Vesikels lokalisiert ist, in „Pull-down“ Experimenten auf Wechselwirkung mit der Rezeptorbindungsdomäne der Neurotoxine getestet. Nur luminalen Abschnitte werden im Zuge der Exozytose von Neurotransmittern temporär auf der Oberfläche der Nervenzelle exponiert. Die Experimente zeigten, dass BoNT/A mit dem synaptischen Vesikelprotein 2 (SV2, insbesondere der Isoform C) und BoNT/G mit Synaptotagmin (Syt) interagiert. In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. H. Bigalke haben wir zum Nachweis der physiologischen



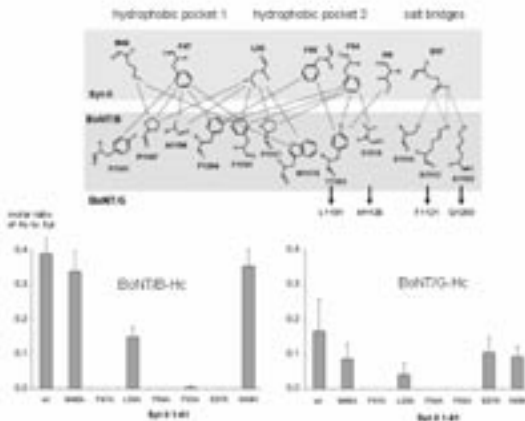
**Abb. 1:** Struktur des BoNT/B-Syt Komplexes. Der Proteinkristall lieferte eine maximale Auflösung von 2,15 Å. Es zeigte sich keine Elektronendichte für die Aminosäuren 1-43 der luminalen Domäne von Syt und einen Spacer. Die Aminosäuren 44-60 von Syt bilden eine  $\alpha$ -Helix, die mit einer Bindungstasche am C-terminalen Ende der Rezeptorbindungsdomäne (HC) des Toxins in Wechselwirkung tritt.

Bedeutung dieser Wechselwirkungen Inhibitionsexperimente an Zwerchfellpräparationen der Maus durchgeführt. Diese wiesen nach, dass der isolierte intravesikuläre Abschnitt von Syt die Aktivität von BoNT/G inhibiert, sowie der von SV2 die Aktivität von BoNT/A. Die Peptide beeinträchtigten jedoch nicht die Aktivität anderer BoNTs und belegten damit die Spezifität der Wechselwirkungen. Weitere Bestätigung, dass SV2 als Proteinrezeptor von BoNT/A fungiert, lieferten RNAi Experimente an der neuronalen Zelllinie Neuro2A.

Informationen über die molekularen Details der Rezeptor-Toxin Interaktionen versuchen wir durch Kristallisation von Rezeptor-Toxin Komplexen und durch die Charakterisierung der Eigenschaften von Toxin- und Rezeptormutanten zu erhalten. Die Oberflächenanalyse der bekannten Struktur von BoNT/B mittels Computerprogrammen identifizierte zwei plausible Bindungstaschen für Makromoleküle. Die Analysen von Mutanten der beiden Taschen in „Pull-down“ Experimenten und am Zwerchfell der Maus zeigten, dass eine sattelartige Vertiefung, die in direkter Nachbarschaft zur Bindungstasche für den

Glykolipidkorezeptor an der distalen Spitze der Neurotoxins liegt, die Bindung des Proteinrezeptors vermittelt. Eine entsprechend positionierte Vertiefung konnte auch in einer für BoNT/G berechneten Struktur (eine experimentell ermittelte Struktur ist nicht verfügbar) identifiziert werden. Diese weist zwar eine sehr ähnliche Gestalt auf, die die Oberfläche bildenden Aminosäuren sind jedoch grundverschieden.

Basierend auf diesem Resultat haben wir verschiedene Fusionsproteine für Kristallisationsexperimente konstruiert, in denen ein kurzer Spacer und der intravesikuläre Abschnitt des Proteinrezeptors C-terminal an das Toxin angehängt wurden. Kontrollexperimente belegten, dass der Proteinrezeptoranteil tatsächlich an die mutmaßliche Rezeptorbindungstasche binden kann, da die Fusionsproteine in „Pull-down“ Experimenten schwache Wechselwirkung und am Zwerchfell sehr stark verminderte Aktivität aufwiesen. Die Kristallisation und Strukturaufklärung des Fusionsproteins aus BoNT/B und der Isoform II von Syt gelang in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Axel T. Brunger (Stanford). Die Strukturdaten bestätigen, dass die von uns zuvor ermittelte Bindungstasche die Interaktion



**Abb. 2:** Synaptotagmin Glu-57 spielt eine unterschiedliche Rolle bei der Bindung von BoNT/B und G. Oberes Feld: Die Wechselwirkung zwischen BoNT/B und Syt wird durch zwei hydrophobe Taschen und prominente Salzbrücken vermittelt. Die beiden an der Ausbildung der Salzbrücke beteiligten Lysine von BoNT/B sind in BoNT/G nicht konserviert. Unteres Feld: Während die Mutation Glu-57-Lys die Bindung von BoNT/B verhindert, hat sie keinen signifikanten Effekt auf die Affinität von BoNT/G. Da die Mutante BoNT/G-Gln-1200-Lys sehr geringe Affinität zu Syt aufweist, bedeutet dies, dass der Bindungsmodus der beiden Botulinustoxine unterschiedlich ist.

vermittelt. Sie zeigten zudem, dass der bindende Proteinrezeptoranteil eine  $\alpha$ -helicale Konformation annimmt (Abb. 1).

Nach Circular dichroismus-Messungen besitzt der relevante Teil des isolierten Proteinrezeptors in Lösung keine Struktur. Daraus konnte geschlossen werden, dass die Bildung der  $\alpha$ -Helix erst bei Kontakt mit dem Toxin induziert wird. Die Positionierung des Proteinrezeptors Syt-II in der Bindungstasche von BoNT/G scheint nicht identisch zu sein. Mutationen einzelner Aminosäuren in Syt-II hatten gleiche Auswirkungen auf die Affinität von BoNT/B und G, außer dass die Umwandlung von Glu-57, welches eine ionische Wechselwirkung mit Lys-1113 und Lys-1192 von BoNT/B eingeht, zu Lysin, die Bindung von BoNT/B völlig blockiert, die von BoNT/G hingegen kaum beeinträchtigt (Abb. 2). Dies steht in Einklang mit der Beobachtung, dass beide Lysine in BoNT/G durch andere Aminosäuren (Phe-1121 bzw. Gln-1200) ersetzt sind. Darüber hinaus führt die Umwandlung von Lys-1192 zu Glutamat, also die Aminosäure der entsprechenden Position in BoNT/B, sogar zu einem stark negativen Effekt auf die Bindung von Syt-II.

Nun ist es wichtig, für die übrigen Botulinustoxine Proteinrezeptoren samt Isoformspezifitäten zu ermitteln. Zusammen mit Daten über die Expression der Proteinrezeptorisoformen in verschiedenen Nervenzelltypen ließe sich das klinische Anwendungsspektrum für die Toxine möglicherweise ausweiten. Für die Entwicklung von wirksamen Neurotoxininhibitoren und für das generelle Verständnis der Aufnahme der Toxine ist es interessant herauszufinden, ob die Proteinrezeptorbindungsstellen aller Botulinustoxine vergleichbar lokalisiert und die Wechselwirkung ähnlich organisiert ist.

Rummel A, Eichner T, Weil T, Karnath T, Gutcaits A, Mahrhold S, Sandhoff K, Proia R, Acharya KR, Bigalke H, Binz T. Identification of the protein receptor binding site of botulinum neurotoxins B and G proves the double receptor concept. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104:359-64.

Jin R, Rummel A, Binz T, Brunger AT. Botulinum neurotoxin B recognizes its protein receptor with high affinity and specificity. Nature 2006; 444:1092-5.

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: 2011-4.

Rummel, A., Karnath, T., Henke, T., Bigalke, H., and Binz, T. Synaptotagmins I and II act as nerve cell receptors for botulinum neurotoxin G. J Biol Chem 2004; 279: 30865-70.

■ Projektleiter: T. Binz; Mitarbeiter: T. Henke, S. Jutzi, T. Karnath, S. Mahrhold; Kooperationen: H. Bigalke, Institut für Toxikologie der MHH; A.T. Brunger, Stanford University, Stanford, USA; Förderung: DFG

## Weitere Forschungsprojekte

### Die Signaltransduktionswege von c-Kit und verwandten Tyrosinkinasen

■ Projektleiter: T. Tamura-Niemann; Förderung: DFG SFB 566

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

■ Projektleiter: 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: M. Kracht MHH Pharmakologie und H. Hauser, Abt. Genregulation und Differenzierung, HZI; Förderung: SFB 566

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

■ Projektleiter: M. Gaestel, R. Niedenthal; Förderung durch Exzellenzinitiative REBIRTH

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

■ Projektleiter: H. Holtmann; Förderung: SFB 566

**Molekularer Mechanismus der mRNA-Stabilisierung durch ultraviolettes Licht**

■ Projektleiter: H. Holtmann; Förderung: DFG

**Deadenylierung, Polyadenylierung und Degradation von mRNA in Reaktion auf Zell-Stress**

■ Projektleiter: H. Holtmann; Förderung: Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur/Niedersächsisch-Israelisches Forschungsvorhaben

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

■ Projektleiter: R. Scheibe, Kooperation: J. Meißner, G. Gros, Vegetative Physiologie, MHH; Förderung: DFG

**Funktion der Carboanhydrase Isoenzyme**

■ Projektleiter: R. Scheibe, Kooperation: P. Wetzel, Vegetative Physiologie MHH; Förderung: DFG

**Protease/Substrat-Interaktionen clostridieller Neurotoxin L-Ketten**

■ Projektleiter: T. Binz, Kooperation: T. Galli, Institut Jacques Monod, Paris, F; S. Swaminathan, Brookhaven National Laboratory, Upton, USA.

**Untersuchung der Funktion der SNARE-Proteine im vesikulären Transport**

■ Projektleiter: T. Binz, Kooperation: T. Galli, Institut Jacques Monod, Paris, F; B. Davletov, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK

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

■ Projektleiter: R. Niedenthal; Förderung: HiF

**Untersuchungen zur physiologischen Funktion der MAPK-aktivierten Proteinkinasen 2 und 3: Analysen des Skelett- und Herzmuskels der MK2/3-doppel-knockout-Maus**

■ Projektleiter: R. Scheibe, Kooperation: Abteilung Physiologie, MHH, und Kardiologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Göttingen

**Etablierung und Untersuchungen mit dem „Ubc9/substrate dimerisation dependent SUMOylation“ (USDDS) System**

■ Projektleiter: R. Niedenthal

**Etablierung der Trans-SUMOylierung zur Untersuchung von Protein-Protein Interaktionen**

■ Projektleiter: R. Niedenthal

**Untersuchungen zur SUMOylierung des hepatocyte derived growth factors (HDGF)**

■ Projektleiter: R. Niedenthal, Kooperation: F. Dietz, Universität Bremen

**Originalpublikationen**

---

*Jakobs A, Koehnke J, Himstedt F, Funk M, Korn B, Gaestel M, Niedenthal R.* Ubc9 fusion-directed SUMOylation (UFDS): a method to analyze function of protein SUMOylation. *Nat Methods* 2007;4(3):245-50.

*Jakobs A, Himstedt F, Funk M, Korn B, Gaestel M, Niedenthal R.* Ubc9 fusion-directed SUMOylation identifies constitutive and inducible SUMOylation. *Nucleic Acids Res* 2007;35(17):20.

*Mancini A, El Bounkari O, Norrenbrock AF, Scherr M, Schaefer D, Eder M, Banham AH, Pulford K, Lyne L, Whetton AD, Tamura T.* FMIP controls the adipocyte lineage commitment of C2C12 cells by downmodulation of C/EBP alpha. *Oncogene* 2007;26(7):1020-7.

*Niedenthal R.* Ubc9 fusion-directed SUMOylation (UFDS). *Biochem Soc Trans.* 2007 Dec;35(Pt 6):1430-2.

*Ronkina N, Kotlyarov A, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Hitti E, Milarski K, Askew R, Marusic S, Lin LL, Gaestel M, 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* 2007;27(1):170-81.

*Winzen R, Thakur BK, Dittrich-Breiholz O, Shah M, Redich N, Dhamija S, Kracht M, Holtmann H.* Functional analysis of KSRP interaction with the AU-rich element of Interleukin-8 and identification of inflammatory mRNA targets. *Mol Cell Biol* 2007;27:8388-400.

*Scheibe RJ, Mundhenk K, Becker T, Hallerdei J, Waheed A, Shah GN, Sly WS, Gros G, Wetzell P.* Carbonic anhydrases IV and IX - their subcellular localization and functional role in mouse skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;14:14.

- Rummel A, Eichner T, Weil T, Karnath T, Gutcaits A, Mahrhold S, Sandhoff K, Proia R, Acharya KR, Bigalke H, Binz T. Identification of the protein receptor binding site of botulinum neurotoxins B and G proves the double receptor concept. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104:359-64.
- Meissner JD, Umeda PK, Chang KC, Gros G, Scheibe RJ. Activation of the beta myosin heavy chain promoter by MEF-2D, MyoD, p300, and the calcineurin/NFATc1 pathway. *J Cell Physiol* 2007;211(1):138-48.
- Meissner JD, Chang KC, Kubis HP, Nebreda AR, Gros G, Scheibe RJ. The p38alpha/beta mitogen-activated protein kinases mediate recruitment of CREB-binding protein to preserve fast myosin heavy chain IId/x gene activity in myotubes. *J Biol Chem* 2007;282(10):7265-75.
- Zaru R, Ronkina N, Gaestel M, Arthur JS, Watts C. The MAPK-activated kinase Rsk controls an acute Toll-like receptor signaling response in dendritic cells and is activated through two distinct pathways. *Nat Immunol* 2007;8(11):1227-35.
- Jin R, Sikorra S, Stegmann, CM, Binz T, Brunger AT. Structural and biochemical studies of botulinum neurotoxin serotype C1 light chain protease: implications for dual substrate specificity. *Biochemistry* 2007; 46: 10685-93.
- Wetzel P, Scheibe RJ, Hellmann B, Hallerdei J, Shah GN, Waheed A, Gros G, Sly WS. Carbonic anhydrase XIV in skeletal muscle: subcellular localization and function from wild-type and knockout mice. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;293(1):C358-66.
- Wu Y, Zhan L, Ai Y, Hannigan M, Gaestel M, Huang CK, Madri JA. MAPKAPK2-mediated LSP1 phosphorylation and FMLP-induced neutrophil polarization. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;358(1):170-5.
- Thuraisingam T, Xu YZ, Moisan J, Lachance C, Garnon J, Di Marco S, Gaestel M, Radzioch D. Distinct role of MAPKAPK-2 in the regulation of TNF gene expression by Toll-like receptor 7 and 9 ligands. *Mol Immunol* 2007;44(14):3482-91.
- Sousa AM, Liu T, Guevara O, Stevens J, Fanburg BL, Gaestel M, Toksoz D, Kayyali US. Smooth muscle alpha-actin expression and myofibroblast differentiation by TGFbeta are dependent upon MK2. *J Cell Biochem* 2007;100(6):1581-92.
- Nagy N, Shiroto K, Malik G, Huang CK, Gaestel M, Abdellatif M, Tosaki A, Maulik N, Das DK. Ischemic preconditioning involves dual cardioprotective axes with p38MAPK as upstream target. *J Mol Cell Cardiol* 2007;42(5):981-90.
- Martinka P, Lai EY, Fahling M, Jankowski V, Jankowski J, Schubert R, Gaestel M, Persson AE, Persson PB, Patzak A. Adenosine Increases Calcium Sensitivity Via Receptor-Independent Activation of the P38/Mk2 Pathway in Mesenteric Arteries. *Acta Physiol* 2007;14:14.
- Liu T, Warburton RR, Guevara OE, Hill NS, Fanburg BL, Gaestel M, Kayyali US. Lack of MK2 inhibits myofibroblast formation and exacerbates pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;37(5):507-17.
- Jagavelu K, Tietge UJ, Gaestel M, Drexler H, Schieffer B, Bavendiek U. Systemic deficiency of the MAP kinase-activated protein kinase 2 reduces atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Circ Res* 2007;101(11):1104-12.
- Gorska MM, Liang Q, Stafford SJ, Goplen N, Dharajiya N, Guo L, Sur S, Gaestel M, Alam

R. MK2 controls the level of negative feedback in the NF-kappaB pathway and is essential for vascular permeability and airway inflammation. *J Exp Med* 2007;204(7):1637-52.

Ehltling C, Lai WS, Schaper F, Brenndorfer ED, Matthes RJ, Heinrich PC, Ludwig S, Blackshear PJ, **Gaestel M**, Haussinger D, Bode JG. Regulation of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) mRNA stability by TNF-alpha involves activation of the MKK6/p38MAPK/MK2 cascade. *J Immunol* 2007;178(5):2813-26.

### Übersichtsarbeiten

**Gaestel M**, Mengel A, Bothe U, Asadullah K. Protein kinases as small molecule inhibitor targets in inflammation. *Curr Med Chem* 2007;14(21):2214-34.

Asadullah K and **Gaestel M**. Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Inflammation - An Overview.

Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly **Current Medicinal Chemistry** - Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents) 2007; **6** (1):3-4.

**Tamura T** and **Koch A**. Tyrosine Kinases as Targets for Anti-Inflammatory Therapy. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry* - Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents) 2007; **6** (1):47-60.

**Hitti E** and **Kotlyarov A**. The ERK and p38MAPK Pathways as Targets for Anti-Inflammatory Therapy. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry* - Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents) 2007; **6** (1): 85-97.

### Buchbeiträge

**Binz T**, Rummel A, **Karnath T**, **Mahrhold S**, and Bigalke H. Cell entry strategy of botulinum neurotoxins. In: Goudey-Perrière F, Benoit É, Marchot P, Popoff M, editors. *Toxines émergentes: nouveaux risques*. Cachan, Lavoisier; 2007. p. 89-96.

**Kotlyarov A** and **Gaestel M**. Protein kinases as substrates for SAPKs. In: Posas F and Nebreda AR, editors. *Topics in Current Genetics 20: Stress-activated protein kinases*. Springer, Heidelberg, 2007, p. 243-260.

### Buch-Herausgeberschaft

Asadullah K and **Gaestel M**. Hot Topic: Kinase Targets and Inhibitors in Inflammation. Special Issue of *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry - Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents)*, Volume 6, Number 1, February 2007, Bentham Science Publishers.

Asadullah K and **Gaestel M**. Kinase Targets and Inhibitors in Inflammation. *Transworld Research Network, Kerala*, 2007, ISBN: 81-7895-257-2.

### Abstracts

2007 wurden insgesamt 17 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Tino Karnath (Dr. rer. nat.): Produktion rekombinanter Neurotoxine und Charakterisierung ihrer Wechselwirkungen mit Proteinrezeptoren.

Meera Shah (Ph. D.): Control of IkBa mRNA degradation.

Basant K. Thakur (Ph. D.): Involvement of KSRP protein in the AU-rich element-dependent degradation of IL-8 mRNA.

Annastassiiia Vertii (Ph. D.): Analysis of properties of heat shock protein Hsp25/27 in MK2-deficient cells and description of stress-induced Hsp25/27-containing nuclear stress granules.

### Diplome

Heidi Duske (Dipl. Biol.): Kontrolle des Abbaus von messenger RNA durch das regulatorische Protein KSRP.

Kerstin Kuhn (Bachelor, Life Science): Ubch8 abhängige, fusionsbedingte ISGylierung.

### Stipendiaten

Stefan Jutzi (cand. med.): Stipendium im Rahmen der strukturierten Doktorandenausbildung der MHH.

Basant K. Thakur (M. Sc.): Stipendium des MD/PhD-Programms der HBRS.

Jessica Schwermann (Dipl.-Biotechn.): Stipendium des MD/PhD-Programms der HBRS.

Ratnesh Kumar Srivastav (M. Sc.): Stipendium des MD/PhD-Programms der HBRS.

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

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 (Nature), Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada und diverse Zeitschriften, Koordinator des EU-Netzwerks „Modulation of Signalling for the Treatment of Cancer, Diabetes and Inflammation“. Managing Editor: *Frontiers in Biosciences*; Editorial Advisory Board Member: *Current Medicinal Chemistry*; Consulting Editor: *J. Leukocyte Biology*.

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

Renate Scheibe: Gutachterin für die TELETHON-Foundation, Italien, und diverse Zeitschriften.

Teruko Tamura-Niemann: Gutachterin für die Human Frontier Science Organization.