

Mitgliederverzeichnis

Kompetenzzentrum Molekulare Medizin

<http://www.uni-saarland.de/komm>



Kompetenzzentrum Molekulare Medizin (KoMM)

eine Initiative der



Universität des Saarlandes

gefördert durch das



Ministerium für Bildung, Kultur und
Wissenschaft

des Saarlandes

Inhaltsverzeichnis

Kompetenzzentrum Molekulare Medizin	3
Leitung	4
Mitglieder/Kompetenzen	5
Mitgliederverzeichnis	93
Stichwort-/Methodenverzeichnis	94

Kompetenzzentrum Molekulare Medizin

Seit Ende 2005 besteht das „Kompetenzzentrum Molekulare Medizin“ (KoMM), eine Initiative der Universität des Saarlandes, die durch das Ministerium für Bildung, Wissenschaft und Kultur des Saarlandes gefördert wird. Mehrere DFG-geförderte biomedizinisch orientierte Forschungsverbände werden im Rahmen des KoMM zusammengefasst (SFB 530, GRK 377, GRK 845, GRK 1326, KFO 129)

Aufgabe des KoMM ist es, auf dem Forschungsgebiet der molekularen Medizin die vorhandenen Ressourcen zu bündeln, den Technologietransfer zu verbessern und den wissenschaftlichen Nachwuchs zu fördern.

Das KoMM erfüllt seine Aufgaben unbeschadet der Zuständigkeiten anderer Organe und Einrichtungen der Universität insbesondere durch:

- Stärkung der Forschung im Überlappungsbereich von biomedizinischen Grundlagen, klinischer Medizin und angewandter technischer Entwicklung durch Wissens- und Technologietransfer in Klinikum und Fakultät bzw. Universität;
- Transfer von Technologie und anwendungsreifen Forschungsergebnissen in die Industrie bzw. in vom Zentrum ausgegründete Firmen mit dem Ziel der Schaffung neuer Arbeitsplätze in der Region;
- Außendarstellung zur Verankerung der biomedizinischen Wissenschaft in der Bevölkerung;
- Anwerbung und Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses mit dem Ziel einer Aus und Weiterbildung von Absolventen mit exzellenten Arbeitsplatzchancen;
- weitere Bündelung der vorhandenen Ressourcen mit dem Ziel der Etablierung weiterer Forschungsverbundprojekte (Forschungsgruppen, SFBs).

Die am KoMM beteiligten Arbeitsgruppen beschäftigen sich schwerpunktmäßig mit dynamischen Membranprozessen. Die vorliegende Broschüre gibt einen Überblick über die aktuelle Forschung auf diesem Gebiet und enthält eine Sammlung der im KoMM vereinigten Arbeitsgruppen und vorhandenen Expertisen.

Leitung

Prof. Dr. Richard Zimmermann

Fachrichtung 2.3 - Medizinische Biochemie und Molekularbiologie

Universität des Saarlandes

Universitätskliniken Geb. 44

D-66424 Homburg/Saar

Tel.: +49(0)6841-16-26510, 26511

Fax: +49(0)6841-16-26288

Email: bcrzim@uniklinikum-saarland.de

http://www.med-rz.uni-sb.de/med_fak/biochemie/zimm.html

Prof. Dr. Stefan Zeuzem

Fachrichtung 2.7 - Innere Medizin II

Universität des Saarlandes

Universitätskliniken Geb. 41

D-66424 Homburg/Saar

Tel.: +49(0)6841-16-23201

Fax: +49(0)6841-16-23267

Email: zeuzem@uniklinikum-saarland.de

[http://www.uniklinikum-](http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/gastroenterologie/forschung_lehre/forschung/klinische_forschergruppe)

[saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/gastroenterologie/forschung_lehre/forschung/](http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/gastroenterologie/forschung_lehre/forschung/klinische_forschergruppe)

[klinische_forschergruppe](http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/gastroenterologie/forschung_lehre/forschung/klinische_forschergruppe)

Koordination

Dr. Gabriele Amoroso

Fachrichtung 2.3 - Medizinische Biochemie und Molekularbiologie

Universität des Saarlandes

Universitätskliniken Geb. 44

D-66424 Homburg/Saar

Tel.: +49(0)6841-16-26541

Fax: +49(0)6841-16-26288

Email: amoroso@mx.uni-saarland.de

<http://www.uni-saarland.de/komm>

Mitglieder/Kompetenzen

Ute Becherer

Fachrichtung 2.2 - Physiologie

Universität des Saarlandes

Universitätskliniken Geb. 59

D-66424 Homburg/Saar

Tel.: +49(0)6841-16-26476

Fax: +49(0)6841-16-26468

Email : ute.becherer@uniklinikum-saarland.de

http://www.uniklinik-saarland.de/med_fak/physiol1/Ute_Home_pages/Home%20Page.htm

Arbeitsgebiet

Unsere Arbeitsgruppe studiert die Exozytose in der chromaffinen Zelle mit Hilfe der "Total Internal Reflection Fluorescence"-Mikroskopie (TIRFM), welche die Beobachtung einzelner Vesikel ermöglicht. Die Neurotransmitterfreisetzung ist ein hoch regulierter Prozess, der in verschiedene Schritte unterteilt werden kann. Zunächst wird das sekretorische Vesikel an der Plasmamembran gebunden (Docking), dann erfolgt eine Reifung (Priming), wodurch das Vesikel fusionskompetent wird. Durch eine starke lokale Erhöhung von $[Ca^{2+}]_i$ fusioniert es dann mit der Plasmamembran. Unser Augenmerk liegt besonders auf Docking und Priming, die sich durch eine Änderung der Mobilität der Vesikel unterscheiden lassen. Wir untersuchen dabei den Einfluss von mutmaßlichen Priming- oder Docking-Faktoren wie Protein Kinase C, Munc 13-1, Ca^{2+} und ATP.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Exozytose, Priming, Docking, Beweglichkeit der Vesikel, chromaffine Zelle

Spezielle Methodische Kompetenz

Bildgebende Verfahren

"Total Internal Reflection Fluorescence"-Mikroskopie

Bildanalyse

Patch-Clamp

Membrankapazität Messungen

Wichtigste Publikationen

Nofal S*, **Becherer U***, Hof D, Matti U, Rettig J (2006) Primed vesicles can be distinguished from docked vesicles by analyzing their mobility. (zur Veröffentlichung eingereicht)

Becherer U, Nofal S, Hof D, Matti U, Rettig J (2006) Quantifying exocytosis by combination of membrane capacitance measurements and TIRF Microscopy. (zur Veröffentlichung eingereicht)

Becherer U and Rettig J. (2006) Vesicle pools, docking, priming, and release. Cell Tissue Res 326: 393-407

Speidel D, Bruederle CE, Enk C, Voets T, Varoqueaux F, Reim K, **Becherer U**, Fornai F, Ruggieri S, Holighaus Y, Weihe E, Bruns D, Brose N, Rettig J (2005) CAPS1 regulates catecholamine loading of large dense-core vesicles. *Neuron* 46: 75-88

Becherer U, Moser T, Stuhmer W, Oheim M (2003) Calcium regulates exocytosis at the level of single vesicles. *Nat Neurosci* 6: 846-53

Becherer U, Guatimosim C, Betz W (2001) Effects of staurosporine on exocytosis and endocytosis at frog motor nerve terminals. *J Neurosci* 21: 782-787

(* both authors contributed equally to the work)

Ricardo Biondi

Fachrichtung 2.7 - Innere Medizin
 Universität des Saarlandes
 Universitätskliniken Geb. 41
 D-66424 Homburg/Saar
 Tel.: +49 6841 16 23263 / 23296
 Fax: +49 6841 16 23570
 Email: r.m.biondi@uniklinikum-saarland.de
http://www.uni-saarland.de/de/fakultaeten/fak2_bkm/fr27/

Arbeitsgebiet

The Research Group PhosphoSites has expertise in protein kinases. Protein kinases comprise today over 1/3 of all new drug developments in pharmaceutical industry. We have experience in a group of protein kinases, termed AGC kinases, which comprise more than 60 members in the human genome. In particular, we are interested in protein kinases that transduce growth factor signalling and cell survival, which are validated drug targets for treatment of cancer (e.g. PKB and PDK1). Our aim is to learn about AGC kinase molecular mechanism of regulation and use this information for the development of novel mode of action compounds (not ATP-competitive), with potential for further development into drugs. To this end, we have a multidisciplinary collaborative project including scientist with expertise in synthetic and pharmaceutical chemistry, biochemistry, crystallography and cell biology.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Protein phosphorylation, Protein kinase regulation, small molecular weight compounds, AGC kinase, PDK1, PKB, Akt, S6K, SGK, conformational change

Spezielle Methodische Kompetenz

Large scale protein kinase expression (baculovirus system; 20-100mg protein), purification and crystallization

Small scale protein kinase expression and purification (mammalian system; 0.2-1mg) (suitable for expression and purification of large number of mutants of a protein kinase)

Medium scale biochemical screening of small compounds towards a panel of AGC kinases

General experience in biochemical work with small molecular weight compounds and their characterization

Protein kinase- substrate co-transfection and pull-down interaction assays

Protein kinase-polypeptide *in vitro* interaction assays including extensive BiaCore (surface plasmon resonance) experience

Isothermal titration calorimetry to characterize the interaction of homogeneous protein kinase to polypeptides and small compounds

Wichtigste Publikationen

Biondi RM (2004) Phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1), a sensor of protein conformation. Trends Biochem Sci 29 136-142 (Review)

Biondi RM and Nebreda A (2003) Signalling specificity of Ser/Thr protein kinases through docking-site-mediated interactions. *Biochem J* 372: 1-13 (Review)

Biondi RM, Komander D, Thomas CC, Lizcano JM, Deak M, Alessi DR and van Aalten DMF (2002) High resolution crystal structure of the human PDK1 catalytic domain defines the regulatory phosphopeptide docking site. *EMBO J* 21: 4219-4228

Frodin M, Antal TL, Dummler BA, Jensen CJ, Deak M, Gammeltoft S and **Biondi RM** (2002) AGC kinases and PDK1 contain a phospho-Ser/Thr binding pocket that mediates activation by hydrophobic motif phosphorylation. *EMBO J* 21: 5396-5407

Hamm J, Alessi DR and **Biondi RM** (2002) Bi-functional, substrate mimicking RNA inhibits MSK1-mediated CREB phosphorylation and reveals Magnesium-ion dependent conformational changes of the kinase. *J Biol Chem* 277: 45793-45802

Leslie NR, **Biondi RM** and Alessi DR (2001) Phosphoinositide regulated kinases and phosphatases. *Chemical Reviews* 101: 2365-2380 (Review)

Biondi RM, Kieloch A, Currie R, Deak M and Alessi DR (2001) The PIF-binding pocket in PDK1 is essential for activation of S6K and SGK but not PKB. *EMBO J* 20: 4380-4390

Frame SM, Cohen P and **Biondi RM** (2001) A common phosphate binding site explains the substrate specificity of GSK3 and its inactivation by phosphorylation. *Mol. Cell* 7: 1321-1327

Biondi RM, Cheung PCF, Casamayor A, Deak M, Currie RA and Alessi DR (2000) Identification of a pocket in the PDK1 kinase domain that interacts with PIF and the C-terminal residues of PKA. *EMBO J* 19: 979-988

Balendran A, **Biondi RM**, Cheung PCF, Casamayor A, Deak M, Alessi DR (2000) A 3-Phosphoinositide-dependent Protein Kinase-1 (PDK1) Docking Site Is Required for the Phosphorylation of Protein Kinase C ζ (PKC ζ) and PKC-related Kinase 2 by PDK1" (The order between the first 2 authors defined by alphabetical order). *J Biol Chem* 275: 20806-20813

Wilhelm Bloch

Fachrichtung 2.1 - Anatomie und Zellbiologie

Universität des Saarlandes

Universitätskliniken Geb. 61

D-66424 Homburg/Saar

Tel.: +49(0)6841-16-26100 (Sekretariat)

Fax: +49(0)6841-16-26121 (Sekretariat)

E-Mail: w.bloch@dshs-koeln.de

http://www.dshs-koeln.de/institute/abteilung_2/institut.htm

Arbeitsgebiet

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit den nachfolgenden Themen: Differenzierung von Stammzellen zu Kardiomyozyten und Endothelzellen und Einsatz für den Gewebersatz, unter besonderer Berücksichtigung der Interaktion von Stammzellen mit der Endothelbarriere als Voraussetzung zum Gewebsübertritt der Stammzellen. Untersuchungen der Steuerung der eNOS-Aktivität durch Phosphorylierung über vorgeschaltete Kinasen (unter anderem AKT-Kinase und MAPkinase), unter Berücksichtigung der subzellulären Verteilung der aktivierten Signalmoleküle. Der zellbiologischen Bedeutung von Sauerstoffradikalen für Herz und Gefäße. Dem Einfluss der Zell-Matrixinteraktion auf Entwicklung und Funktion von Kardiomyozyten und Endothelzellen. Der Bedeutung körperlicher Aktivität für Gewebsplastizität unter besonderer Berücksichtigung von Hypoxie und Mechanotransduktion.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Regulation von Stickstoffmonoxidsynthasen, Signaltransduktion, subzelluläre Moleküllokalisation und -klustering, Gefäßentwicklung, Endothelzellbiologie, Freie Radikale, Zell-Extrazellulärmatrixinteraktion, Mechanotransduktion, Stammzellendifferenzierung, trans-endotheliale Zellmigration

Spezielle Methodische Kompetenz

Ultrastrukturelle Analysen

Ultrastrukturelle Immunohistochemie

Fluoreszenzmikroskopie mit Deconvolution

Laser scanning microscopy

Quantitative Immunohistochemie

Vitalreporter Techniken

Fusionsproteine

Vitalimaging

Maustrainingsmodelle

RT *in situ* PCR

Wichtigste Publikationen

Schmidt A, Ladage D, Schinköthe T, Klausmann U, Ulrichs C, Klinz F, Brixius K, Arnhold S, Desai B, Mehlhorn U, Schwinger RH, Staib P, Addicks K, **Bloch W** (2006) bFGF controls migration in human mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 24: 1750-1758

Wenzel D, Schmidt A, Reimann K, Hescheler J, Pfitzer G, **Bloch W**, Fleischmann BK (2006) Endostatin, the proteolytic fragment of collagen XVIII, induces vasorelaxation. *Circ Res* 98: 1203-1211

Pott C, Steinritz D, Boelck B, Mehlhorn U, Brixius K, Schwinger RH, **Bloch W** (2006) eNOS-translocation but not eNOS-phosphorylation is dependent on intracellular Ca^{2+} in human atrial myocardium. *Am J Physiol Cell Physiol* 290: C1437-1445

Muller-Ehmsen J, Schmidt A, Krausgrill B, Schwinger RH & **Bloch W** (2006) Role of Erythropoietin for Angiogenesis and Vasculogenesis - from Embryonic Development through Adulthood. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290: H331-H340

Schmidt A, Wenzel D, Ferring I, Kazemi S, Sasaki T, Hescheler J, Timpl R, Addicks K, Fleischmann BK, **Bloch W** (2004) Influence of endostatin on embryonic vasculo- and angiogenesis. *Dev Dynam* 230: 468-480

Ehsan A, Sommer F, Schmidt A, Klotz T, Koslowski J, Niggemann S, Jacobs G, Engelmann U, Addicks K, **Bloch W** (2002) Nitric oxide pathways in human bladder cancer: the distribution of nitric oxide synthases, soluble guanylate cyclase, cyclic guanosine monophosphate and nitrotyrosine. *Cancer* 95: 2293-2301

Bloch W, Fan Y, Han J, Xue S, Schöneberg T, Ji GJ, Zu ZJ, Walther M, Fässler R, Hescheler J, Addicks K, Fleischmann BK (2001) Disruption of cytoskeletal integrity impairs G_i -mediated signaling due to displacement of G_i -proteins. *J Cell Biol* 154: 753-761

Bloch W, Huggel K, Sasaki T, Grose R, Bugnon P, Addicks K, Timpl R, Werner S (2000) The angiogenesis inhibitor endostatin impairs blood vessel maturation during wound healing. *FASEB J* 10.1096/fj.00-0490fje

Schmidt-Supprian M, **Bloch W**, Courtois G, Addicks K, Israel A, Rajewsky K & Pasparakis M (2000) NEMO/IKK γ -Deficient Mice Model Incontinentia Pigmenti. *Mol Cell* 5: 981-992

Bloch W, Forsberg E, Lentini S, Brakebusch C, Martin K, Krell HW, Weidle UH, Addicks K, Fässler R (1997) beta1 Integrin is essential for teratoma growth and angiogenesis. *J Cell Biol* 139: 265-278

Michael Böhm

Fachrichtung 2.7 - Innere Medizin III

Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin

Universität des Saarlandes

66421 Homburg / Saar

Tel.: +49(0)6841-16-23372

Fax: +49(0)6841-16-23369

Email: boehm@med-in.uni-saarland.de

http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/kardiologie

Arbeitsgebiet

Die Arbeitsgruppe arbeitet an der Charakterisierung von Wirkmechanismen kardiovaskulär aktiver Pharmaka. Schwerpunkte sind die Atherosklerose und die Herzinsuffizienz. Weiterhin werden die Bedeutung und Mechanismen körperlichen Trainings bei Atherosklerose und Herzmuskelerkrankungen, die Bedeutung von Stammzellen bei der Regeneration nach Herzinfarkt und Herzmuskelschwäche, die besonderen Aspekte der Therapie und Diagnostik von Herz- und Kreislauferkrankungen beim älteren Menschen, die Entwicklung von Gefäßstützen und Ballons sowie pharmakologische Ballonbeschichtungen zur Verhinderung von der Restenose dilatierter Herzkranzgefäße, die intrazelluläre Ionenhomöostase bei Myokardhypertrophie und Herzinsuffizienz untersucht. Die Arbeiten werden gemeinsam mit Unterstützung des Kompetenznetzwerks Herzinsuffizienz des Ministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), der Deutschen Herzstiftung, der Ernst und Berta Grimmke-Stiftung, der Else Kröner Fresenius-Stiftung und der Adumed-Stiftung durchgeführt. Die Forschungsergebnisse werden auf nationaler und internationaler Ebene auf Fachtagungen vorgetragen und publiziert.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Pharmakologische Charakterisierung neuer Wirkmechanismen, Durchführung internationaler und nationaler Studien zu innovativen Therapiekonzepten der Herzinsuffizienz und Atherosklerose, intrazelluläre Ionenhomöostase, Mechanismus kardiotoxischer und inotrop-wirksamer Pharmaka, Signaltransduktion der Rezeptor-vermittelten Kontraktilitätsregulation am Myokard, Mechanismen der Regulation durch kleine G-Proteine an Gefäßen, Endothelbiologie, Stammzellbiologie, regenerativer Zellersatz in der kardiovaskulären Medizin.

Spezielle Methodische Kompetenz

Durchführung internationaler multizentrisch kontrollierter Studien

Experimentelle Pharmakologie

Intrazelluläre Ionenhomöostase inklusive der mitochondrialen Ionenhomöostase bei Herzinsuffizienz und Myokardhypertrophie

Reinigung und Charakterisierung residierender myokardialer Stammzellen

Charakterisierung und Zellkultur endothelialer Progenitorzellen (EPC)

Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Schrittmachertechnologie

Wichtigste Publikationen

Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, **Böhm M**, Nickenig G (2005) Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 353: 999-1007

Müller P, Beltrami AP, Cesselli D, Pfeiffer P, Kazakov A, **Böhm M** (2005) Myocardial regeneration by endogenous adult progenitor cells. *J Mol Cell Cardiol* 39: 377-387

Linke A, Müller P, Nurzynska D, Casarsa C, Torella D, Nascimbene A, Castaldo C, Cascapera S, **Böhm M**, Quaini F, Urbanek K, Leri A, Hintze TH, Kajstura J, Anversa P (2005) Stem cells in the dog heart are self-renewing, clonogenic, and multipotent and regenerate infarcted myocardium, improving cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 8966-8971

Wassmann S, Czech T, van Eickels T, Flemig I, **Böhm M**, Nickenig G (2004) Inhibition of diet-induced atherosclerosis and endothelial dysfunction in apolipoprotein E /angiotensin II Type 1A receptor double-knockout mice. *Circulation* 110: 3062-3067

La Rosée K, Huntgeburth M, Rosenkranz S, **Böhm M**, Schnabel P (2004) The Arg389Gyl β_1 -adrenoceptor gene polymorphism determines contractile response to catecholamines. *Pharmacogenetics* 14: 711-716

Scheller B, Speck U, Abramjuk C, Bernhardt U, **Böhm M** & Nickenig G (2004) Paclitaxel balloon coating, a novel method for prevention and therapy of restenosis. *Circulation* 110: 810-814

Kindermann M, Maack C, Schaller S, Finkler N, Schmidt K, Lär S, Wuttke H, Schäfers HJ, **Böhm M** (2004) Carvedilol but not metoprolol reduces β -adrenergic responsiveness after complete elimination from plasma in vivo. *Circulation* 109: 3182-3190

Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Wassmann S, Jürgens K, Miche E, **Böhm M**, Nickenig G (2004) Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* 109: 220-226

Maack C, **Böhm M**, Vlaskin L, Dabew E, Lorenz K, Schäfers HJ, Lohse M, Engelhardt S (2003) Partial agonist activity of bucindolol is dependent on the activation state of the human β_1 -adrenergic receptor. *Circulation* 108: 348-353

Maack C, Kartes T, Kilter H, Schäfers HJ, Nickenig G, **Böhm M**, Laufs U (2003) Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of Rac1-GTPase and represents a target for statin treatment. *Circulation* 108: 1567-1574

Dieter Bruns

Fachrichtung 2.2 - Physiologie

Universität des Saarlandes

Universitätskliniken, Geb. 59

D-66424 Homburg/Saar

Tel.: +49(0)6841-16-26495, 26494

Fax: +49(0)6841-16-26492

Email: dieter.bruns@uniklinikum-saarland.de

http://wwwalt.med-rz.uniklinik-saarland.de/med_fak/physiol1/Abt%20Bruns/abt_bruns_d.htm

Arbeitsgebiet

Die Forschungsrichtung der Arbeitsgruppe fokussiert auf die molekularen Mechanismen der Exozytose. Die Exozytose ist das Elementarereignis lebenswichtiger zellulärer Prozesse wie z.B. der Kommunikation zwischen Nervenzellen. Auf der Basis unterschiedlicher Mausmutanten, die für bestimmte synaptische Proteine genetisch defizient und durch den Einsatz hochauflösender elektrophysiologischer und bildgebender Messmethoden wollen wir die Sequenz molekularer Protein-Protein Interaktionen, die der schnellen Kalzium-getriggerten Transmitterfreisetzung zugrunde liegen, aufschlüsseln. Die Herausforderung besteht insbesondere darin, unterschiedliche Eigenschaften der exozytotischen Membranfusion mit biochemisch definierten Interaktionen synaptischer Proteine korrelieren zu können.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Exozytose, Neurotransmitterfreisetzung, intrazelluläre Kalziumsignale, Membranfusion, UV-Blitzphotolyse von ‚caged compounds‘

Spezielle Methodische Kompetenz

Hochauflösende Messungen der Membrankapazität in der Ganzzelleableitung und in der Cell-attached Konfiguration

Messung intrazellulärer Kalziumkonzentrationen

Kohlefaseramperometrie

Klonierung und Expression von cDNAs und Reinigung der rekombinanten Proteine

Quantifizierung von Proteinen mittels Western blot

Interaktionsstudien für Proteine mittels ‚Pull down‘

Elektronenmikroskopie

Immunfluoreszenzmikroskopie

Wichtigste Publikationen

Speidel D, Bruederle CE, Enk C, Voets T, Varoqueaux F, Reim K, Becherer U, Fornai F, Holighaus Y, Weihe E, **Bruns D**, Brose N, Rettig J (2005) CAPS1 Regulates Catecholamine Loading of Large Dense-Core Vesicles. *Neuron* 46: 75-88

Schütz D, Lang T, Zilly F, Jahn R, **Bruns D** (2005) A dual function for munc-18 in exocytosis. *Eur J Neurosci* 21: 2419-32

Borisovska M, Zhao Y, Tsytsyura Y, Glyvuk N, Takamori S, Matti U, Rettig J, Südhof T, **Bruns D** (2005) v-SNARE Function in Catecholamine Secretion from Chromaffin Cells. *EMBO J* 24: 2114-26

Yizhar O, Matti U, Melamed R, Hagalili Y, **Bruns D**, Rettig J, Ashery U (2004) Tomosyn regulates exocytosis in a calcium-dependent manner. *PNAS* 101: 2578-83

Bruns D and Jahn R (2002). Molecular determinants of exocytosis. *Eur J Physiol* 443: 333-338

Lang T, **Bruns D**, Wenzel D, Riedel D, Holroyd P, Thiele C, Jahn R (2001) SNAREs are concentrated in cholesterol-dependent clusters that define docking and fusion sites for exocytosis. *EMBO J* 20: 2202-2213

Bruns D, Riedel D, Klingauf J, Jahn R (2000). Quantal release of serotonin. *Neuron* 28: 205-220

Bruns D, Engers S, Yang C, Ossig R, Jeromin A, Jahn R (1997) Inhibition of transmitter release correlates with the proteolytic activity of tetanus toxin and botulinus toxin A in individual cultured synapses of *Hirudo medicinalis*. *J Neurosci* 17: 1898-910

Bruns D and Jahn R (1995) Real-time measurement of transmitter release from single synaptic vesicles. *Nature* 377: 62-65

Bruns D, Engert F, Lux HD (1993) A fast activating presynaptic reuptake current during serotonergic transmission in identified neurons of *Hirudo*. *Neuron* 10: 559-72

Adolfo Cavalié

Fachrichtung 2.4 - Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Universität des Saarlandes

Universitätskliniken Geb. 45

D-66424 Homburg/Saar

Tel.: +49(0)6841-16-26438, -26151

Fax: +49(0)6841-16-26402

Email : ptacav@uniklinikum-saarland.de

http://www.uniklinik-saarland.de/med_fak/pharma-toxi/Seiten/Cavalié_frame.html

Arbeitsgebiet

Ionenkanäle sind Proteinkomplexe, die in die Zellmembran eingelagert sind und den Ionenfluss durch die Zellmembran regulieren. Ein einziger Calciumkanal leitet beispielsweise ca. 10^6 Calcium-Ionen in der Sekunde. Mit modernsten molekularbiologischen und biophysikalischen Methoden untersuchen wir die pharmakologische Beeinflussung sowie die physiopathologische Bedeutung solcher Ionenkanäle in Zellen der Immun- und Nervensysteme. Insbesondere interessieren uns die spannungsabhängigen Calciumkanäle sowie die sog. „Calcium-Release-Activated-Calcium“ (CRAC)-Kanäle und „Transient-Receptor-Potential“ (TRP)-Kanäle, welche mit der Regulation der Erregbarkeit von Nervenzellen und mit der Aktivierung von Immunzellen in Verbindung gebracht werden.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Neurophysiologie, Neuropharmakologie, Elektrophysiologie, Ionenkanäle

Spezielle Methodische Kompetenz

Patch-Clamp-Techniken

Neuronale Zellkulturen

Transfektion neuronaler Zellkulturen

Ableitung neuronaler Aktivität *in vivo*

Verhaltenstests an Tiermodellen

EEG- und EKG-Ableitung an Tiermodellen

Bildgebende Verfahren an Einzelzellen

RT-PCR an Einzelzellen

Wichtigste Publikationen

Aneiros E, Philipp S, Lis A, Freichel M, **Cavalié A** (2005) Modulation of Ca^{2+} signaling by Na^+/Ca^{2+} exchangers in mast cells. *J Immunol* 174: 119-30

Djouder N, Aneiros E, **Cavalié A**, Aktories K (2003) Effects of large clostridial cytotoxins on activation of RBL 2H3-hm1 mast cells indicate common and different roles of Rac in $Fc\epsilon R1$ and M1-receptor signaling. *J Pharmacol Exp Ther* 304: 1243-50

Murakami M, Fleischmann B, De Felipe C, Freichel M, Trost C, Ludwig A, Wissenbach U, Schwegler H, Hofmann F, Hescheler J, Flockerzi V, **Cavalié A** (2002) Pain perception in mice lacking the $\beta 3$ subunit of voltage-activated calcium channels. *J Biol Chem* 277: 40342-51

Djouder N, Schmidt G, Frings M, **Cavalié A**, Thelen M, Aktories K (2001) Rac and phosphatidylinositol 3-kinase regulate the protein kinase B in Fcepsilon RI signaling in RBL 2H3 mast cells. *J Immunol* 166: 1627-34

Djouder N, Prepens U, Aktories K, **Cavalié A** (2000) Inhibition of calcium release-activated calcium current by Rac/Cdc42-inactivating clostridial cytotoxins in RBL cells. *J Biol Chem* 275: 18732-8

Philipp S, Hambrecht J, Braslavski L, Schroth G, Freichel M, Murakami M, **Cavalié A**, Flockerzi V (1998) A novel capacitative calcium entry channel expressed in excitable cells. *EMBO J* 17: 4274-82

Neumann H, Schmidt H, **Cavalié A**, Jenne D, Wekerle H (1997) Major histocompatibility complex (MHC) class I gene expression in single neurons of the central nervous system: differential regulation by interferon (IFN)-gamma and tumor necrosis factor (TNF)-alpha. *J Exp Med* 185: 305-16

Philipp S, **Cavalié A**, Freichel M, Wissenbach U, Zimmer S, Trost C, Marquart A, Murakami M, Flockerzi V (1996) A mammalian capacitative calcium entry channel homologous to *Drosophila* TRP and TRPL. *EMBO J* 15: 6166-71

Neumann H, **Cavalié A**, Jenne DE, Wekerle H (1995) Induction of MHC class I genes in neurons. *Science* 269: 549-52

Klaus Faßbender

Fachrichtung 2.17 - Neurologie und Psychiatrie

Universität des Saarlandes

Universitätskliniken Geb. 90

D-66424 Homburg/Saar

Tel.: +49(0)6841-16-24103

Fax: +49(0)6841-16-24137

Email : Klaus.Fassbender@uniklinikum-saarland.de

http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/neurologie

Arbeitsgebiet

Seit 1990 ist die Arbeitsgruppe Faßbender auf dem Gebiet der Neurobiologie von neurodegenerativen Erkrankungen (Demenzen, Bewegungsstörungen) und zerebralen Ischämien tätig. Schwerpunkte sind die Neuroinflammationen, insbesondere die Rolle der Mikroglia, der mononukleären Phagozyten des Gehirns. Technisch spielen molekular- und zellbiologische Untersuchungen eine zentrale Rolle. Über den Zwischenschritt des Tierexperiments wird versucht, grundlagenwissenschaftlich erarbeitete Ergebnisse in die klinische Anwendung zu führen. Hieraus sollen sich neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten bei chronischen neurodegenerativen Erkrankungen ergeben. In der letzten Zeit beschäftigt sich die Arbeitsgruppe Faßbender mit der so genannten „Angeborenen Immunität“, insbesondere mit kürzlich entdeckten Rezeptoren, die sowohl durch pathogene, als auch, wie unsere Arbeitsgruppe zeigen konnte, durch endogene Liganden (z. B. pathologisch aggregierte Proteine im Hirngewebe von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen) aktiviert werden können.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Neuroinflammation, Neurodegeneration, Alzheimerkrankheit, Parkinsonkrankheit, MS, Molekular- und Zellbiologie

Spezielle Methodische Kompetenz

Molekularbiologie

Zellbiologie

Neuroinflammation

Neuroimmunologie

Tiermodelle

Kliniknahe Untersuchungen

Wichtigste Publikationen

Fassbender K, Walter S, Kühl S, Landmann R, Ishi K, Bertsch T, Stalder AK, Muehlhauser F, Liu Y, Ulmer AJ, Rivest S, Lentschat A, Gulbins E, Jucker M, Staufenbiel M, Brechtel K, Walter J, Multhaup G, Penke B, Adach Y, Hartmann T, Beyreuther K (2003) The LPS Receptor (CD14) links Innate Immunity with Alzheimer's Disease. FASEB J Nov 3 [Epub ahead of print]

Liu Y, Walter S, Stagi M, Cherny D, Letiembre M, Schulz W, Heine J, Penke B, Neumann H, **Fassbender K** (2005) LPS receptor (CD14): a receptor for phagocytosis of Alzheimer's amyloid peptide. *Brain* 128: 1778-89 Epub 2005 Apr 27

Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M, Lütjohann D, Keller P, Runz H, Kühl S, von Bergmann K, Hennerici M, Beyreuther K, Hartmann T (2001) Simvastatin strongly reduces Alzheimer's disease A β -42 and A β -40 levels in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 5856-5861

Ishii K, Muelhauser F, Liebl U, Picard M., Penke B, Bayer T, Hennerici M, Hartmann T, Beyreuther K, **Fassbender K** (2000) Subacute NO-generation induced by Alzheimer's β -amyloid in the living brain: reversal by inhibition of the inducible NO synthase. *FASEB J* 14: 1485-1489

Fassbender K, Mielke O, Bertsch T, Hennerici M (1999) Homocysteine in cerebral macroangiopathy and microangiopathy. *Lancet* 354: 1029-1030

Veit Flockerzi

Fachrichtung 2.4 - Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
 Universität des Saarlandes
 Universitätskliniken Geb. 45
 D-66424 Homburg/Saar
 Tel.: +49(0)6841-16-26400
 Fax: +49(0)6841-16-26402
 Email : veit.flockerzi@uniklinikum-saarland.de
http://www.uniklinik-saarland.de/med_fak/pharma-toxi/index.html#ArbFlockerzi

Arbeitsgebiet

Membranproteine sind ideale Zielstrukturen für Medikamente und unsere Arbeiten in Forschung und Entwicklung beschäftigen sich damit, eine besondere Klasse von Membranproteinen, sog. Ionenkanäle, als Zielmoleküle für neue Arzneimittel zu validieren. Wir verwenden dazu moderne Methoden der Zell- und Molekularbiologie, der experimentellen und klinischen Pharmakologie sowie verschiedene *in vitro* und *in vivo* Zellsysteme.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Arzneimitteltherapie, Ionenkanäle als Zielmoleküle für neue Medikamente, *In vitro* und *in vivo* Modellsysteme zur Charakterisierung von Arzneimitteln

Spezielle Methodische Kompetenz

Pharmakologie
 Klinische Pharmakologie
 Toxikologie
 Zell- und Molekularbiologie
 Transgene Methoden
 Elektrophysiologie
 Calcium-Imaging-Verfahren

Wichtigste Publikationen

Badou A, Jha MK, Matza D, Mehal WZ, Freichel M, **Flockerzi V**, Flavell RA (2006) Critical role for the beta regulatory subunits of Cav channels in T lymphocyte function. Proc Natl Acad Sci U.S.A. (in press)

Weissgerber P, Held B, Bloch W, Kaestner L, Chien KR, Fleischmann BK, Lipp P, **Flockerzi V**, Freichel M (2006) Reduced cardiac L-type Ca^{2+} current in $Ca_v\beta_2^{-/-}$ embryos impairs cardiac development and contraction with secondary defects in vascular maturation. Circ Res (in press)

Voets T, Droogmans G, Wissenbach U, Janssens A, **Flockerzi V**, Nilius B (2004) The principle of temperature-dependent gating in cold- and heat-sensitive TRP channels. Nature 430 : 748-754

Berggren P-O, Yang SN, Murakami M, Efanov AM, Uhles S, Köhler M, Moede T, Fernström A, Appelskog IB, Aspinwall CA, Zaitsev SV, Larsson O, Moitoso de Vargas L, Fecher-Trost

- C, Weißgerber P, Ludwig A, Leibiger B, Juntti-Berggren L, Barker CJ, Gromada J, Freichel M, Leibiger IB, **Flockerzi V** (2004) Removal of Ca²⁺ channel β 3 subunit enhances Ca²⁺-oscillation frequency and insulin exocytosis. *Cell* 119: 273-284
- Barker CJ, Gromada J, Freichel M, Leibiger IB, **Flockerzi V** (2004) Removal of Ca²⁺ channel β 3 subunit enhances Ca²⁺-oscillation frequency and insulin exocytosis. *Cell* 119: 273-284
- Montell C, Birnbaumer L, **Flockerzi V** (2002) The TRP channels, a remarkable functional family. *Cell* 108: 595-598
- Freichel M, Suh SH, Pfeifer A, Schweig U, Trost C, Weißgerber P, Biel M, Philipp S, Freise D, Droogmans G, Hofmann F, **Flockerzi V**, Nilius B (2001) Lack of an endothelial store-operated Ca²⁺ current impairs agonist-dependent vasorelaxation in Trp4^{-/-} mice. *Nature Cell Biology* 3: 121-127
- Philipp S, Cavalié A, Freichel M, Wissenbach U, Zimmer S, Trost C, Marquart A, Murakami M, **Flockerzi V** (1996) A mammalian capacitance calcium entry channel homologous to Drosophila TRP and TRPL. *EMBO J* 15: 6166-6171
- Hullin R, Singer-Lahat D, Freichel M, Biel M, Dascal N, Hofmann F, **Flockerzi V** (1992) Calcium channel β subunit heterogeneity: functional expression of cloned cDNA from heart, aorta and brain. *EMBO J* 11: 885-890
- Flockerzi V**, Oeken HJ, Hofmann F, Pelzer D, Cavalié A, Trautwein W (1986) Purified dihydropyridine-binding site from skeletal muscle t-tubules is a functional calcium channel. *Nature* 323: 66-68
- Osterrieder W, Brum G, Hescheler J, Trautwein W, **Flockerzi V**, Hofmann F (1982) Injection of subunits of cAMP-dependent protein kinase into single cardiac myocytes modulates Ca²⁺ current. *Nature* 298: 576-578

Marc Freichel

Fachrichtung 2.4 - Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Universität des Saarlandes

Universitätskliniken Geb. 46

D-66424 Homburg/Saar

Tel.: +49(0)6841-16-47882

Fax: +49(0)6841-16-47801

Email : marc.freichel@uniklinikum-saarland.de

http://www.uniklinik-saarland.de/med_fak/pharma-toxi/Seiten/ExpPharm_frame.html

Arbeitsgebiet

Die Arbeitsgruppe erforscht Krankheitsmodelle für Herz-Kreislauf- Erkrankungen, Allergien und für Diabetes mellitus, bei denen die Genexpression von Ionenkanälen in der Zellmembran mittels Gentergeting in embryonalen Stammzellen eliminiert oder herabgesetzt ist. Im Vordergrund der Untersuchungen stehen Ionenkanäle, die den Einstrom von Kalziumionen in die Zelle vermitteln oder regulieren, sogenannte TRP- bzw. Ca_v-Kanäle. Die Untersuchungen liefern nicht nur Aufschluss über die physiologische Funktion dieser Ionenkanäle, sondern auch für die Entstehung von Bluthochdruck, Herzmuskelschwäche sowie von Allergien oder Diabetes und für die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien für diese Erkrankungen.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Transgene Krankheitsmodelle, embryonale Stammzellen, Kalziumeinstrom, Kardiomyozyten, Endothel, glatte Muskulatur, Blutdruckregulation, Mastzellen, Histaminfreisetzung, Allergie

Spezielle Methodische Kompetenz

Klonierung und Expression von cDNAs

Gentypisierung

DNA-Sequenzierung

Untersuchung der Genexpression mittels Northern Blot- und Western Blot Analyse

Isolierung von primären Endothelzellen

Mastzellen, glatte Muskelzellen, Kardiomyozyten

Gentergeting in embryonalen Stammzellen, Embryotransfer

Organbadpharmakologie an isolierten Organen

Telemetrische Blutdruck- und EKG-Messung

Wichtigste Publikationen

Weißgerber P, Held B, Bloch W, Kästner L, Chien K, Fleischmann B, Lipp P, Flockerzi V, **Freichel M** (2006) Reduced cardiac L-type Ca²⁺ current in Ca_vβ₂^{-/-} embryos impairs cardiac development and contraction with secondary defects in vascular maturation. Circulation Research 99: 749-57

Aneiros E, Philipp S, Lis A, **Freichel M**, Cavalié A (2005) Modulation of Ca²⁺ signalling by Na⁺/Ca²⁺ exchangers in mast cells. J Immunol 174: 119-130

- Berggren PO, Yang S, Murakami M, Efanov A, Uhles S, Köhler M, Moede T, Fernström A, Appelskog I, Aspinwall C, Zaitsev S, Larsson O, Moitosos de Vargas L, Fecher-Trost C, Weißgerber P, Ludwig A, Leibiger B, Juntti-Berggren L, Barker CJ, Gromada J, **Freichel M**, Leibiger I and Flockerzi V (2004) Removal of Ca²⁺ channel b₃ subunit enhances Ca²⁺ oscillations frequency and insulin exocytosis. *Cell* 119: 273-284
- Munsch T, **Freichel M**, Flockerzi V, Pape H (2003) Contribution of transient receptor potential channels to serotonin-mediated increase in GABA release from dendrites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 16065-70
- Hirnet D, Olausson J, Fecher-Trost C, Bödding M, Nastainczyk W, Wissenbach U., Flockerzi V, **Freichel M** (2003) The TRPV6 gene, cDNA and protein. *Cell Calcium* 33: 509–518
- Tiruppathi C, **Freichel M**, Vogel SM, Paria BC, Metha D, Flockerzi V, Malik AB (2002) Impairment of store-operated Ca²⁺-entry in TRPC4 -/- mice interferes with thrombin-induced increase in lung microvascular permeability. *Circulation Research* 91: 70-76
- Freichel M**, Suh SH, Pfeifer A, Schweig U, Trost C, Weißgerber P, Biel M, Philipp S, Freise D, Droogmans G, Hofmann F, Flockerzi V, Nilius B (2001) Lack of an endothelial store-operated Ca²⁺-current impairs agonist-dependent Ca²⁺ entry and vasorelaxation in TRP4 (CCE1) -/- mice". *Nature Cell Biology* 3: 121-127
- Freichel M**, Wissenbach U, Philipp S, Flockerzi V (1998) Alternative splicing and tissue specific expression of the 5' truncated bCCE 1 variant bCCE 1D514. *FEBS Letters* 422: 354-358
- Philipp S, Cavalié A, **Freichel M**, Wissenbach U, Zimmer S, Trost C, Marquart A, Manabu M Flockerzi V (1996) A mammalian capacitative calcium entry channel homologous to Drosophila TRP and TRPL. *EMBO Journal* 15: 6166-6171
- Freichel M**, Zink-Lorenz A, Holloschi A, Hafner M, Flockerzi V, Raue F (1996) Expression of a Calcium-Sensing Receptor in a Human Medullary Thyroid Carcinoma Cell Line and its Contribution to Calcitonin Secretion. *Endocrinology* 137: 3842-3848

Friedrich Grässer

Fachrichtung 2.24 - Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

Institut für Virologie

Universität des Saarlandes

Universitätskliniken Geb. 47

D-66424 Homburg/Saar

Tel.: +49(0)6841-16-23940, 23983

Fax: +49(0)6841-16-23980

Email : graesser@med-rz.uni-saarland.de

http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/mikrohygiene

Arbeitsgebiet

Forschungsschwerpunkt ist das Epstein-Barr virus (EBV). EBV ist ein menschliches Herpesvirus, welches unter bestimmten Umständen Tumore erzeugt. Unter Beteiligung unserer Arbeitsgruppe gelang es erstmals, in EBV und weiteren onkogenen Herpesviren mikroRNAs (miRNAs) zu identifizieren. Ziel ist es, die Funktion der miRNA bei der virus-vermittelten Tumorigenese zu verstehen. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Methylierung von virus-kodierten Onkoproteinen.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Molekulare Virologie, Tumorbiologie, mikroRNA, miRNA, Onkogenese, Proteinmethylierung, SDMA, aDMA

Spezielle Methodische Kompetenz

Expression und Funktionsanalyse von miRNAs

Northern Blots

Southern Blots

Western Blot

Herstellung monoklonaler Antikörper

Zellkulturen

Standardmethoden der Molekularbiologie

Wichtigste Publikationen

Hennard C, Pfuhl T, Buettner M, Becker KF, Knofel T, Middeldorp J, Kremmer E, Niedobitek G, **Grässer F** (2006) The antibody 2B4 directed against the Epstein-Barr virus (EBV)-encoded nuclear antigen 1 (EBNA1) detects MAGE-4: implications for studies on the EBV association of human cancers. *J Pathol* 209: 430-5

Pfeffer S, Sewer A, Lagos-Quintana M, Sheridan R, Sander C, **Grässer FA**, van Dyk LF, Ho CK, Shuman S, Chien M, Russo JJ, Ju J, Randall G, Lindenbach BD, Rice CM, Simon V, Ho DD, Zavolan M, Tuschl T (2005) Identification of microRNAs of the herpesvirus family. *Nat Methods* 2005, 2: 269-76

Pfeffer S, Zavolan M, **Grässer FA**, Chien M, Russo JJ, Ju J, John B, Enright AJ, Marks D, Sander C, Tuschl T (2004) Identification of virus-encoded microRNAs. *Science* 304: 734-736

Barth S, Liss M, Voss MD, Dobner T, Fischer U, Meister G, **Grässer FA** (2003) Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen 2 (EBNA2) Binds Via its Methylated Arginine-Glycine Repeat to the Survival Motor Neuron Protein (SMN). *J Virol* 77: 5008-13

Voss MD, Hille A, Barth S, Spurk A, Hennrich F, Holzer D, Mueller-Lantzsch N, Kremmer E, **Grässer FA** (2001) Functional cooperation of Epstein-Barr virus nuclear antigen 2 and the survival motor neuron protein in transactivation of the viral LMP1 promoter. *J Virol* 75: 11781-11790

Grundhoff AT, Kremmer E, Tureci O, Glieden A, Gindorf C, Atz J, Mueller Lantzsch N, Schubach WH, **Grässer FA** (1999) Characterization of DP103, a novel DEAD box protein that binds to the Epstein-Barr virus nuclear proteins EBNA2 and EBNA3C. *J Biol Chem* 274: 19136-44

Désirée Griesemer

Fachrichtung 2.2 - Physiologie

Universität des Saarlandes

Universitätskliniken Geb. 58

D-66424 Homburg/Saar

Tel.: +49(0)6841-16-26458

Fax: +49(0)6841-16-26060

Email : phdgri@uniklinikum-saarland.de

http://www.uniklinik-saarland.de/med_fak/physiol1/abt_hoth.htm

Arbeitsgebiet

Hauptarbeitsschwerpunkt ist die Charakterisierung von Calciumsignalen in Lymphozyten und Mastzellen aus verschiedenen Geweben der Maus (Blut, Milz, Darm) und die Aufklärung Calcium-abhängiger Signaltransduktionsprozesse. Dabei ist die Identifizierung von Proteinen, die am Calciumkanal beteiligt sind, von großem Interesse. Hierzu werden u.a. in Kollaboration mit den AGs Marc Freichel und Veit Flockerzi TRP defiziente Mausmodelle analysiert. Zusätzlich versuchen wir zu klären, welche Rolle Calcium bei der physiologischen Immunantwort spielt und in welcher Form Calciumsignale in Immunzellen von Patienten mit z.B. chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen verändert sein können.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

T-Zell-Aktivierung, Calcium Kanäle, Membranproteine, Calcium Signale, Mastzellen, TRP, Patch clamp

Spezielle Methodische Kompetenz

Isolation von T-Lymphozyten aus dem Blut, der Milz und dem Darm der Maus

Isolation von T-Lymphozyten aus menschlichen Darmresektaten

Isolierung und Identifizierung der verschiedenen Lymphozyten-Subpopulationen

Calcium-Imaging an verschiedenen Zelltypen

Stimulation von T-Lymphozyten und Mastzellen

2-Photonen-Mikroskopie

patch-clamp Messungen

Wichtigste Publikationen

Griesemer D, Löffler B, Kummerow C, Quintana A, Schwarz EC, Hoth M (2006) Calcium release-activated calcium channels as signal transducers in T-cells. *Signal transduction* 6: 227-294

Quintana A, **Griesemer D**, Schwarz EC, Hoth M (2005) Calcium-dependent activation of T-lymphocytes. *Pflügers Arch* 450: 1-12

Tutsch E, **Griesemer D**, Schwarz A, Stallmach A, Hoth M (2004) Two-photon analysis of calcium signals in T lymphocytes of intact lamina propria from human intestine. *Eur J Immunol* 34: 3477-3484

Griesemer D, Zawar C, Neumcke B (2002) Cell-type specific depression of neuronal excitability in rat hippocampus by activation of ATP-sensitive potassium channels. *Eur Biophys J* 31(6): 467-77

Rolf Hartmann

Fachrichtung 8.2 - Pharmazie
Pharmazeutische und Medizinische Chemie
Geb. C2 2
Universität des Saarlandes
Postfach 151150
D-66041 Saarbrücken
Tel.: +49(0)681-302-2424
Fax: +49(0)681-302-4386
Email: rwh@mx.uni-saarland.de
<http://www.uni-saarland.de/fak8/hartmann/index.htm>

Arbeitsgebiet

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit dem Design, der Synthese und der biologischen Evaluierung neuer Wirkstoffe. Die Projekte befassen sich zum einen mit neuartigen Targets aus den Bereichen Onkologie, kardiovaskuläre Erkrankungen und Endokrinologie; dabei werden Hemmstoffe verschiedener steroidogener Enzyme wie CYP17, Steroid-5 α -Hydroxylase, CYP11B2 und 17 β -HSD sowie von Proteinkinasen entwickelt. Im Rahmen eines Kooperationsprojektes innerhalb der Klinischen Forschergruppe (KFO 129) befassen wir uns mit dem CD81-Rezeptor als möglicher neuer Anti-Hepatitis C-Virus-Targetstruktur. Neben Wirkstoffdesign und -synthese stellt auch die Entwicklung neuer Screeningverfahren (basierend auf massenspektrometrischen Verfahren) und biologischer Assays (z.B. Organkulturmodelle im Rahmen des CYP11B2-Projekts) einen wichtigen Schwerpunkt dar.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Arzneistoffdesign, Arzneistoffsynthese, Enzyminhibitoren, Onkologie, Endokrinologie, kardiovaskuläre Erkrankungen, Virostatika, Assayentwicklung zur Wirkstofftestung, Screeningverfahren, Massenspektrometrie

Spezielle Methodische Kompetenz

Wirkstoffdesign und -optimierung mittels medizinisch-chemischer und computergestützter Methoden

Chemische Synthesen, Parallelsynthesen und mikrowellengestützte Synthesen

Reinigung von Verbindungen mittels semipräparativer HPLC

Homologie-Modelling von Zielstrukturen, virtuelles Screening und molekulares Docking

Entwicklung von Assaymethoden für die Wirkstofftestung *in vitro*, in Organ- und Zellkultur sowie *in vivo*

Entwicklung von massenspektrometrischen Verfahren für das High-Throughput Screening von Substanzbibliotheken („Ligand fishing“)

Wichtigste Publikationen

Salem OIA, Frotscher M, Scherer C, Neugebauer A, Biemel K, Streiber M, Maas R, **Hartmann RW** (2006) Novel 5 α -reductase inhibitors: Synthesis, structure-activity studies, and pharmacokinetic profile of phenoxybenzoylphenyl acetic acids. *J Med Chem* 49: 748-759

Mathur S, Park JD, Kim DH, **Hartmann RW** (2005) A method for screening enzyme inhibitors using size exclusion chromatography and ESI-LC- MS/MS. *J Biomol Screen* 10: 30-35

Streiber M, Picard F, Scherer C, Seidel SB, **Hartmann RW** (2005) Methyl esters of N-(dicyclohexyl)acetyl-piperidine-4-(benzylidene-4-carboxylic acids) as drugs and prodrugs: A new strategy for dual inhibition of 5 α -reductase type 1 and type 2. *J Pharm Sci* 94: 473-480

Ulmschneider S, Müller-Vieira U, Mitrenga M, **Hartmann RW**, Marchais-Oberwinkler S, Klein CDP, Bureik M, Bernhardt R, Antes I, Lengauer T (2005) Synthesis and evaluation of imidazolymethylene-tetrahydronaphthalenes and imidazolymethyleneindanes: potent inhibitors of aldosterone synthase. *J Med Chem* 48: 1796-1805

Ulmschneider S, Müller-Vieira U, Klein CDP, Antes I, Lengauer T, Bernhardt R, **Hartmann RW** (2005) Synthesis and evaluation of (pyridylmethylene)-tetrahydronaphthalenes/-indanes and structurally modified derivatives: potent and selective inhibitors of aldosterone synthase. *J Med Chem* 48: 1563-1575

Voets M, Antes I, Scherer C, Biemel K, Barassin C, Marchais-Oberwinkler S, **Hartmann RW** (2005) Heteroaryl Substituted Naphthalenes and Structurally Modified Derivatives: Selective Inhibitors of CYP11B2 for the Treatment of Congestive Heart Failure and Myocardial Fibrosis. *J Med Chem* 48: 6632-6642

Kang MJ, Mathur S, **Hartmann RW** (2004) Quantitative analysis of 5 α -reductase inhibitors in DU145 cells using matrix-assisted laser desorption/ ionization time-of-flight mass spectrometry and high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Mass Spectrom* 39: 762-769

Neugebauer A, Klein CDP, **Hartmann RW** (2004) Protein dynamics of the putative HCV receptor CD81 large extracellular loop. *Bioorg Med Chem Lett* 14: 1765-1769

Hartmann RW, Hector M, Haidar S, Ehmer P, Jose J (2000) Synthesis and evaluation of novel steroidal oximes as inhibitors of P450 17 (17 α -hydroxylase / C17-20-lyase) and 5 α -reductase 1 and 2. *J Med Chem* 43: 4266-4277

Hartmann RW, Hector M, Wachall BG, Paluszczak A, Palzer M, Huch V, Veith M (2000) Synthesis and evaluation of 17-aliphatic heterocycle substituted steroidal inhibitors of 17 α -hydroxylase / C17,20-lyase (P450 17). *J Med Chem* 43: 4437-4445

Tobias Hartmann

Fachrichtung 2.17 - Neurologie und Psychiatrie
 Universität des Saarlandes
 Universitätskliniken Geb. 90
 D-66424 Homburg/Saar
 Tel.: +49(0) 6841-16-47918
 Fax: +49(0) 6841-16-24137
 Email : tobias.hartmann@mx.uni-saarland.de
http://www.uni-saarland.de/de/fakultaeten/fak2_bkm/fr217/

Arbeitsgebiet

Neurobiologie ist ein faszinierendes Arbeitsgebiet. Kein Organ ist ähnlich komplex wie das Gehirn. Störungen der Hirnfunktion erlauben tiefe Einblicke in Funktionsabläufe und regulatorische Prozesse. Wir beschäftigen uns hauptsächlich mit der Grundlagenforschung der Alzheimer Krankheit. Hierbei steht die Entwicklung neuer therapeutischer und präventiver Therapien im Vordergrund. Entwickelt werden diese Ansätze aus der Entschlüsselung der physiologischen Funktionen der beteiligten Proteine und anderer biologischen Moleküle, vor allem den Lipiden der neuronalen Zellmembranen. Durch die intensive und weltweite Vernetzung mit anderen molekularbiologisch arbeitenden Grundlagenforschern und klinisch ausgerichteten Kollegen werden diese Forschungen ständig vorangetrieben und auf ihre mögliche Relevanz überprüft.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Neurobiologie, Neurodegeneration, Alzheimer Krankheit, Molekular- und Zellbiologie, Sekretasen, Cholesterin, Sphingomyelin, Diät, Omega-3 Fettsäuren, Therapie

Spezielle Methodische Kompetenz

Molekulare Biologie, Zellbiologie, Fettstoffwechsel, Lipidanalyse, Enzymaktivitätsbestimmung, Expressionsprofil, neuronale Zellkultur, Western Blot, ELISA

Wichtigste Publikationen

Grimm MO (2005) Regulation of cholesterol and sphingomyelin metabolism by amyloid-beta and presenilin. *Nat Cell Biol* 7: 1118-1123.

Li W, West N, Colla E, Pletnikova O, Troncoso JC, Marsh L, Dawson TM, Jäkälä M, **Hartmann T**, Price DL, Lee MK (2005) Aggregation promoting C-terminal truncation of α -synuclein is a normal cellular process and is enhanced by the FDP-linked mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 2162-2167

Zha Q et al (2004) GM1 ganglioside regulates the proteolysis of amyloid precursor protein. *Mol Psychiatry* 9: 946-952

Fassbender K et al (2004) The LPS receptor (CD14) links innate immunity with Alzheimer's disease. *Faseb J* 18: 203-205

Grimm HS et al (2003) gamma-Secretase cleavage site specificity differs for intracellular and secretory amyloid beta. *J Biol Chem* 278: 13077-13085.

Grimm MO et al (2002) Potential external source of A beta in biological samples. *Nat Cell Biol* 4: E164-165

Runz H et al (2002) Inhibition of intracellular cholesterol transport alters presenilin localization and amyloid precursor protein processing in neuronal cells. *J Neurosci* 22: 1679-1689

Simons M et al (2002) Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: A 26-week randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Neurol* 52: 346-350

Fassbender K et al (2001) Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta - amyloid peptides A β 42 and A β 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 5856-5861

Hartmann T et al (1997) Distinct sites of intracellular production for Alzheimer's disease A β 40/42 amyloid peptides. *Nat Med* 3: 1016-1020

Eva Herrmann

Fachrichtung 2.7 - Innere Medizin

Universität des Saarlandes

Universitätskliniken Geb. 41

D-66424 Homburg/Saar

Tel.: +49(0)6841-16-23576, -21359

Fax: +49(0)6841-16-23583

Email: eva.herrmann@uniklinikum-saarland.de

[http://www.uniklinikum-](http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/gastroenterologie/forschung_lehre/forschung/biomathematik)

[saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/gastroenterologie/forschung_lehre/forschung/biomathematik](http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/gastroenterologie/forschung_lehre/forschung/biomathematik)

Arbeitsgebiet

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit der mathematischen Modellierung der Hepatitis B und C Viruskinetik. Auf Grund der Beobachtung des initialen Virusabfalls können einerseits wichtige Rückschlüsse auf die Therapiemechanismen gezogen werden und andererseits kann der langfristige Therapieerfolg frühzeitig vorhergesagt werden. Mit mathematischen Modellen zur Hepatitis C Virusreplikation *in vitro* werden Wirkmechanismen untersucht und Unterschiede zwischen Zelllinien oder Genotyp quantifiziert. Außerdem beschäftigt sich die Arbeitsgruppe mit verschiedenen Aspekten der Biostatistik und statistischer Studienplanung und Auswertung.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Viruskinetik, mathematische Modellierung, Resistenzanalysen, statistische Algorithmen, statistische Beratung

Spezielle Methodische Kompetenz

Mathematische Modelle zur Viruskinetik

Multivariate statistische Verfahren

Mathematische Modelle zur HCV Replikation *in vitro*

Metaanalysen

Kurvenschätzungen

Statistische Bildverarbeitung

Statistische Sequenzanalysen

Statistische Planung und Auswertung klinischer Studien

Wichtigste Publikationen

Herrmann E, Zeuzem S, Sarrazin C, Hinrichsen H, Benhamou Y, Manns MP, Reiser M, Reesink H, Calleja JL, Forns X, Steinmann GG, Nehmiz G (2006) Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with the serine protease inhibitor BILN 2061. *Antiviral Therapy* 11: 371-376

Mihm U, Gärtner BC, Faust D, Hofmann WP, Sarrazin C, Zeuzem S, **Herrmann E** (2005) Viral kinetics in patients with lamivudine-resistant hepatitis B during adefovir/lamivudine combination therapy. *Journal of Hepatology* 43: 217-224

- Kronenberger B, **Herrmann E**, Micol F, von Wagner M, Zeuzem S (2004) Viral kinetics during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALT levels. *Hepatology* 40: 1442-1449
- Hofmann WP, **Herrmann E**, Kronenberger B, Merkwirth C, Welsch C, Lengauer T, Zeuzem S, Sarrazin C (2004) Association of HCV-related mixed cryoglobulinemia with specific mutational pattern of the HCV E2 protein and CD81 expression on peripheral B lymphocytes. *Blood* 104: 1228-1229
- Sauer S, **Herrmann E**, Kaiser W (2004) Sleep deprivation in honey bees. *Journal of Sleep Research* 13: 145-152
- Herrmann E**, Ziegler K (2004) Rates of consistency for nonparametric estimation of the mode in absence of smoothness assumptions. *Statistics and Probability Letters* 68: 359-368
- Herrmann E**, Lee JH, Marinos G, Modi M, Zeuzem S (2003) Effect of ribavirin on Hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon. *Hepatology*, 37: 1351-1358, 2003
- Berg T, Sarrazin C, **Herrmann E**, Hinrichsen H, Gerlach T, Zchoval R, Wiedemann B, Hopf U, Zeuzem S (2003) Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: Significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 37: 600-609
- Sarrazin C, **Herrmann E**, Bruch K, Zeuzem S (2002) Hepatitis C virus non-structural (NS)5A protein and interferon resistance: a model for testing the reliability of mutational analysis. *Journal of Virology* 76: 11079-11090
- Zeuzem S, **Herrmann E**, Lee JH, Fricke J, Neumann A, Modi M, Colucci G, Roth WK (2001) Viral kinetics in Patients with chronic hepatitis C treated with standard or Peginterferon-alfa2a. *Gastroenterology* 120: 1438-1447

Markus Hoth

Fachrichtung 2.2 - Physiologie

Universität des Saarlandes

Universitätskliniken Geb. 58

D-66424 Homburg/Saar

Tel.: +49(0)6841-16-26266, 16-26267

Fax: +49(0)6841-16-26060

Email : markus.hoth@uniklinikum-saarland.de

http://www.uniklinik-saarland.de/med_fak/physiol1/abt_hoth.htm

Arbeitsgebiet

Unsere Arbeitsgruppe untersucht schwerpunktmäßig Signaltransduktionsprozesse in Immunzellen unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen. Dabei steht die Calcium-abhängige Aktivierung von Lymphozyten im Vordergrund. Calcium-abhängige Signaltransduktionsprozesse sind nicht nur entscheidend für die Regulation der physiologischen Immunantwort sondern spielt auch bei bestimmten Immunkrankheiten wie Chronisch-Entzündlichen Darmerkrankungen eine wichtige Rolle. Da wir besonders an der Signaltransduktion in menschlichen Immunzellen interessiert sind, haben wir enge Kollaborationen mit klinischen Abteilungen aufgebaut.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Immunsystem, Lymphozyten, T-Zellaktivierung, Calciumkanäle, Calciumsignale, Mitochondrien

Spezielle Methodische Kompetenz

Fluoreszenzmikroskopie

2-Photonen-Mikroskopie

Calcium-Imaging

Patch-Clamp

Automatisiertes Patch-Clamp

T-Zellaktivierungs-Assays (Interleukine, Proliferation, Apoptose)

Primärzellkultur von Lymphozyten

RNAi-Technologie

Quantitative PCR

Wichtigste Publikationen

Schwarz EC, Wissenbach U, Niemeyer BA, Strauß B, Philipp SE, Flockerzi V, **Hoth M** (2006) TRPV6 potentiates calcium-dependent cell proliferation. *Cell Calcium* 39: 163-173

Schwarz A, Tutsch E, Ludwig B, Schwarz EC, Stallmach A, **Hoth M** (2004) Ca²⁺ signaling in identified lymphocytes from human intestine: relation to hyporeactivity, proliferation, and inflammatory bowel disease. *J Biol Chem* 279: 5641-5647

Zitt C, Strauß B, Schwarz EC, Spaeth N, Hatzelmann A, **Hoth M** (2004) Potent inhibition of CRAC channels and T-lymphocyte activation by the pyrazole derivative BTP2. *J Biol Chem* 279: 12427-12437

Tutsch E, Griesemer D, Schwarz A, Stallmach A, **Hoth M** (2004) Two-photon analysis of calcium signals in T-lymphocytes of intact human intestine. *Eur J Immunol* 34: 3477-3484

Philipp S, Strauß B, Hirnet D, Mery L, Wissenbach U, Flockerzi V, **Hoth M** (2003) TRPC3 mediates T-cell receptor-dependent calcium entry in human T lymphocytes. *J Biol Chem* 278: 26629-26638

Mery L, Strauß B, Dufour JF, Krause KH, **Hoth M** (2002) The PDZ-interacting domain of TRPC4 controls its localization and surface expression in HEK293 cells. *J Cell Science* 115: 3497-3508

Hoth M, Button DC, Lewis RS (2000) Mitochondria control of calcium-channel gating: a mechanism for sustained signaling and transcriptional activation in T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 97: 10607-10612

Hoth M, Fanger CM, Lewis RS (1997) Mitochondrial regulation of store-operated calcium signaling in T lymphocytes. *J Cell Biol* 137: 633-648

Fanger CM, **Hoth M**, Crabtree GR, Lewis RS (1995) Characterization of T cell mutants with defects in capacitative calcium entry: Genetic evidence for the physiological roles of CRAC channels. *J Cell Biol* 131: 655-667

Hoth M, Penner R (1992) Depletion of intracellular calcium stores activates a calcium current in mast cells. *Nature* 355: 353-356

Martin Jung

Fachrichtung 2.3 - Medizinische Biochemie und Molekularbiologie
Universität des Saarlandes
Universitätskliniken Geb. 44
D-66424 Homburg/Saar
Tel.: +49(0)6841-16-26322, 26522
Fax: +49(0)6841-16-26288
Email: bcmjun@uniklinikum-saarland.de
http://www.med-rz.uni-sb.de/med_fak/biochemie/StromysSeite.html

Arbeitsgebiet

Uns interessiert die Charakterisierung der Proteintranslokase der Membran des endoplasmatischen Retikulums. Dabei analysieren wir die dynamischen Prozesse die während der Proteinbiogenese, beim Proteinimport und beim Proteinexport ablaufen. Der Transportweg sekretorischer Proteine konnten bis zu einem Proteinkomplex verfolgt und die Regulation der Proteintransportpore durch Signalpeptide charakterisiert werden. Der Sec61-Komplex, Hauptbestandteil dieser Membranpore, wird dabei von Transportsubstraten funktional aktiviert und bildet einen Ionenkanal der, je nach interagierendem Faktor, unterschiedliche Kanal-Eigenschaften aufweist. Weiterhin synthetisieren wir Peptide, führen Proteinsequenzierungen durch und stellen polyklonale Antikörper her. Außerdem bestimmen wir Proteinbinderegionen von Antikörpern aus Patientenseren mit der Spot-Methode.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Proteinanalysen, polyklonale Antikörper, Zellorganellen, Membranproteine, Proteoliposomen
Proteintranslokase, molekulare Chaperone

Spezielle Methodische Kompetenz

Proteinsequenzierungen
Peptidsynthesen
Proteinmodifizierungen
Antikörperproduktion
Peptidspotanalysen, Peptidbibliotheken
Zellfraktionierung
Isolierung von Zellorganellen und Proteinen aus Zellextrakten
Membranprotein- Rekonstitution
Proteinquantifizierungen
Protein-Interaktionsstudien

Wichtigste Publikationen

Jung V, Kamradt J, Kindich R, **Jung M**, Müller M, Schulz WA, Engers R, Stöckle M, Zimmermann R, Wullich B (2006) Genomic and expression analysis of the 3q25-q26 amplicon reveals TLOC1/SEC62 as a probable target in prostate cancer. Mol Cancer Res 4: 169-176

- Liewen H, Meinhold-Heerlein I, Oliveira V, Schwarzenbacher R, Luo G, Wadle W, **Jung M**, Pfreundschuh M and Stenner-Liewen F (2005) Characterization of the human GARP (Golgi associated retrograde protein) complex. *Exp Cell Res* 306: 24-34
- Guth S, Müller A, Völzing C, **Jung M**, Zimmermann R (2004) Protein transport into canine pancreatic microsomes: A quantitative approach. *Eur J Biochem* 271 3200-3207
- Wirth A, **Jung M**, Bies C, Frien M, Tyedmers J, Zimmermann R, Wagner R. (2003) The Sec61p Complex Is a Dynamic Precursor Activated Channel. *Mol Cell* 12: 261-268
- Fehrmann F, **Jung M**, Zimmermann R, Kräusslich HG (2003) Transport of Intracisternal A-Type Particle Gag Polyprotein to the Endoplasmic Reticulum is Mediated by Signal Recognition Particle. *J Virol* 77: 6293-6304
- Abell BA, **Jung M**, Oliver JD, Knight BC, Tyedmers J, Zimmermann R, High S (2003) Tail-anchored and signal-anchored proteins utilise overlapping pathways during membrane insertion. *J Biol Chem* 278: 5669-5678
- Moeller I, **Jung M**, Beatrix B, Levy R, Kreibich G, Zimmermann R, Wiedmann M, Lauring B (1998) A general mechanism for regulation of access to the translocon: Competition for a membrane attachment site on ribosomes. *Proc Nat Acad Sci USA* 95: 13425-13430
- van Damme J, **Jung M**, Hofmann F, Just I, Vandekerckhove J, Aktories K (1996) Analysis of the catalytic site of the actin ADP-ribosylating *Clostridium perfringens* iota toxin. *FEBS Letters* 380: 291-295
- Böhmer J, **Jung M**, Sehr P, Fritz G, Popoff M, Just I, Aktories K (1996) Active site mutation of the C3-like ADP-ribosyltransferase from *C. limosum* -Analysis of glutamic acid 174, *Biochemistry* 35: 282-289
- Jung M**, Just I, van Damme J, Vandekerckhove J, Aktories K (1993) NAD-binding site of the C3-like ADP-ribosyltransferase from *Clostridium limosum*. *J Biol Chem* 268: 23215-23218

Lars Kästner

Fachrichtung 2.1 - Anatomie und Zellbiologie
Universität des Saarlandes
Universitätskliniken Geb. 61
D-66424 Homburg/Saar
Tel.: +49(0)6841-16-26107
Fax: +49(0)6841-16-26104
Email : anlkae@uniklinikum-saarland.de
www.lipplab.de

Arbeitsgebiet

Der Forschungsschwerpunkt unseres Institutes liegt auf der kardiologisch-klinisch ausgerichteten Grundlagenforschung. Dabei wollen wir die zellulären Ursachen und Funktionsweisen von Herzrhythmusstörungen verstehen - mit dem Ziel, Ansätze für neue pharmakologische Therapien zu entwickeln. Wichtigste Grundlage unserer Arbeiten ist das Einzelzellmodell, d.h. aus dem Herzen werden einzelne Zellen isoliert, kultiviert und untersucht. Hierbei stützen wir uns sowohl auf Tiermodelle (Ratte, Maus) als auch auf humanes Herzgewebe, das wir von Patienten erhalten. Dabei setzen wir eine interdisziplinäre Kombination aus verschiedenen molekularbiologischen, z.B. adenoviraler Gentransfer, wie auch biophysikalischen Methoden ein. Insbesondere optische Techniken werden von uns in industriellen Kooperationen entwickelt und weiterentwickelt.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Calcium-Signalling, Erregungs-Kontraktions-Kopplung, Herzrhythmusstörungen, G_q -gekoppelte Signalwege, Fluoreszenzproteine, Förster Resonanz Energie Transfer (FRET), Lebendzell-Imaging, Kardiomyozyten, Erythrozyten

Spezielle Methodische Kompetenz

High-Speed Konfokalmikroskopie
Multi-Beam Scanner
3D-Imaging
Fluoreszenz Lifetime Imaging (FLIM)
2-Photonen Anwendungen
UV-Blitzphotolyse
Kardiomyozytenisolation und -kultivierung
Fluoreszenzspektroskopie
Patch-Clamp
High-Content Screening

Wichtigste Publikationen

Lipp P and **Kaestner L** (2006) Image based high content screening – A view from basic science. In: J. Hüser (ed.) High-Throughput Screening in Drug Discovery. Weinheim: Wiley-VCH, pp. 129-149

Weissgerber P, Held B, Bloch W, **Kaestner L**, Chien K, Fleischmann BK, Lipp P, Flockerzi V, Freichel M (2006) Reduced Cardiac L-Type Ca^{2+} Current in $\text{Cav}\{\beta\}2^{-/-}$ Embryos Impairs Cardiac Development and Contraction With Secondary Defects in Vascular Maturation. *Circulation Research* 99

Kaestner L, Tabellion W, Weiss E, Bernhardt I, Lipp P (2006) Calcium imaging of individual erythrocytes: Problems and approaches. *Cell Calcium* 39: 13-19

Kirchhefer U, Hanske G, Jones LR, Justus I, **Kaestner L**, Lipp P, Schmitz W, Neumann J (2006) Overexpression of junctin causes adaptive changes in cardiac myocyte Ca^{2+} signaling. *Cell Calcium* 39: 131-142

Kaestner L and Lipp P (2005) Verfahren zur Detektion optischer Signale. Patentamt:DE 10 2005 024 602.8; PCT/DE2006/000902

Kaestner L, Tabellion W, Lipp P, Bernhardt I (2004) Prostaglandin E_2 activates channel-mediated calcium entry in human erythrocytes: An indication for a blood clot formation supporting process. *Thrombosis and Haemostasis* 92: 1269-1272

Kaestner L, Juzeniene A, Moan J (2004) Erythrocytes – the “house elves” of Photodynamic Therapy. *Photochem Photobiol Sci* 3: 981-989

Kaestner L, Cesson M, Kassab K, Christensen T, Edminson PD, Cook MJ, Chambrier I, Jori G (2003) Zinc octa-n-alkyl phthalocyanines in photodynamic therapy: photophysical properties, accumulation and apoptosis in cell cultures, studies in erythrocytes and topical application to Balb/c mice skin. *Photochem Photobiol Sci* 2: 660-667

Thomas SLY, Egée S, Lapaix F, **Kaestner L**, Stains HM, Ellory JC (2001) Ionic channels in malaria-infected chicken red cells. *FEBS Lett* 500: 45-51

Kaestner L, Christophersen P, Bernhardt I, Bennekou P (2000) Properties of the non-selective voltage-activated cation channel in the human red blood cell membrane. *J Bioelectrochem* 52: 117-125

Christian Klein

Fachrichtung 8.2 - Pharmazie
Pharmazeutische und Medizinische Chemie
Universität des Saarlandes
Postfach 151150
D-66041 Saarbrücken
Tel.: +49(0)681-302-2924
Fax: +49(0)681-302-4386
Email: cdpk@mx.uni-saarland.de
<http://www.uni-saarland.de/de/fakultaeten/fak8/fr82/cdpk/>

Arbeitsgebiet

Das zentrale Paradigma meiner Arbeiten ist die komplementäre Anwendung theoretischer und experimenteller Techniken in der Medizinischen Chemie und Chemischen Biologie. Ich benutze Techniken des „molecular modeling“ und der rechnergestützten Chemie, um einen Einblick in die Mechanismen von Rezeptor-Ligand-Wechselwirkungen zu erhalten. Die so erhaltenen Hypothesen werden mit diversen experimentellen Mitteln validiert. Die Schwerpunkte sind: Methionin-Aminopeptidase – beteiligt an Angiogenese und eventuell Target zur Entwicklung neuer Antiinfektiva; MurA – Schlüsselenzym der Mureinbiosynthese und Angriffspunkt für Antibiotika; Hepatitis C Virus – Unterbindung der Virusadhäsion an Wirtszellen.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Chemische Biologie, Proteinstruktur, Proteindynamik, Proteasen, Mureinbiosynthese, Antiinfektiva, Struktur-Wirkungs-Beziehungen, Enzymhemmstoffe, Molekulare Sonden

Spezielle Methodische Kompetenz

Diverse biomolekulare Simulationsmethoden vom *ab-initio* bis zum Kraftfeld-Niveau
Strukturbasiertes Hemmstoffdesign
Assay-Entwicklung
Medium-throughput-Screening
Proteinexpression und -reinigung
Proteinkristallographie
Synthese von Hemmstoffen

Wichtigste Publikationen

Bachelier A, Mayer R, **Klein CD** (2006) Sesquiterpene Lactones are Potent and Irreversible Inhibitors of MurA. *Bioorg Med Chem Letters* (in press)

Schiffmann R, Neugebauer A, **Klein CD** (2006) Metal-Mediated Inhibition of E. coli Methionine Aminopeptidase: Structure-Activity Relationships and Development of a Novel Scoring Function for Metal-Ligand Interactions. *J Med Chem* 49: 511-522

Schiffmann R, Heine A, Klebe G, **Klein CD** (2005) Metal Ions as Cofactors for Ligand Binding at Methionine Aminopeptidase: A Critical View on the Relevance of in vitro Metalloenzyme Assays. *Angewandte Chemie* 44: 3620-3623

Klein C, Schiffmann R, Folkers G, Piana S, Röthlisberger U (2003) Protonation States of Methionine Aminopeptidase and Their Relevance For Inhibitor Binding and Catalytic Activity. *J of Biol Chem* 278: 47862–47867

Klein C, Klingmüller M, Schellinski M, Landmann S, Hauschild S, Heber D, Mohr K, Hopfinger AJ (1999) Synthesis, Pharmacological and Biophysical Characterization, and Membrane-Interaction QSAR Analysis of Cationic-Amphiphilic Model Compounds. *J Med Chem* 42: 3874-3888

Ulrich Laufs

Fachrichtung 2.7 - Innere Medizin III

Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin

Universität des Saarlandes

66421 Homburg / Saar

Tel.: +49(0)6841-16-21331

Fax: +49(0)6841-16-21331

E-Mail: ulrich@laufs.com

[http://www.uniklinikum-](http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/kardiologie/Forschung/Gruppe_1/Interventionelle_Kardiologie)

[saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/kardiologie/Forschung/Gruppe_1/Interventionelle_Kardiologie](http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/kardiologie/Forschung/Gruppe_1/Interventionelle_Kardiologie)

Arbeitsgebiet

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinfarkt, Herzinsuffizienz oder Schlaganfall sind die häufigste Ursache für Behinderung und Sterblichkeit in Europa. Das wissenschaftliche Ziel der Arbeitsgruppe ist die Erforschung der molekularen Mechanismen der Schädigung von Herz und Gefäßen durch Risikofaktoren und die Charakterisierung neuer Ansatzpunkte zur kardiovaskulären Prävention und ihre Umsetzung in die Praxis. Das übergeordnete methodische Vorgehen besteht in der Integration der drei Forschungsebenen Molekularbiologie, *in vivo* Untersuchungen und klinischen Studien.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Regulation der Endothelfunktion; Pathogenese und Therapie von Lipidstoffwechselstörungen; Experimentelle und klinische Studien zu der Regulation von endothelialen Vorläuferzellen; Molekulare Effekte von körperlicher Aktivität; Zelluläre Effekte von Ernährung im Rahmen der Atherogenese; Pathogenese der Myokardhypertrophie, Molekulare Pathogenese des Vorhofflimmerns, Signaltransduktion durch kleine G-Proteine, Zelluläre Alterungsprozesse, Pathogenese des ischämischen Schlaganfalles

Spezielle Methodische Kompetenz

Breites molekulare Methodenspektrum zur Untersuchung der Genexpression und Funktion Zellkulturmodelle für Endothelzellen, glatte Gefäßmuskelzellen, myokardiale Zellen, Bindegewebszellen

Tiermodelle für: Arteriosklerose, Neoangiogenese, Neointimaformation, Myokardhypertrophie, körperliche Aktivität

Durchführung von monozentrischen und multizentrischen klinischen Studien

Wichtigste Publikationen

Liao JK, Laufs U (2005) Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45: 89-118

Laufs U, Wassmann S, Czech T, Münzel T, Eisenhauer M, Böhm M, Nickenig G (2005) Physical Inactivity Increases Oxidative Stress, Endothelial Dysfunction, and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 809-14

Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Jürgens K, Miche E, Böhm M, Nickenig G (2004) Physical Training Increases Endothelial Progenitor Cells, Inhibits Neointima Formation and Enhances Angiogenesis. *Circulation* 109: 220-226

Endres M, Gertz K, Lindauer U, Katchanov J, Schultze J, Schröck H, Nickenig G, Kuschinsky W, Dirnagl U, **Laufs U** (2003) Mechanisms of stroke protection by physical activity. *Annals of Neurology* 54: 582-590

Maack C, Kartes T, Kilter H, Schäfers HJ, Nickenig G, Böhm M, **Laufs U** (2003) Oxygen Free Radical Release in Human Failing Myocardium is Associated with Increased Activity of Rac1-GTPase and Represents a Target for Statin Treatment. *Circulation* 108: 1567-1574

Laufs U, Adam O, Strehlow K, Wassmann S, Konkol C, Laufs K, Schmidt W, Böhm M, Nickenig G (2003). Down-regulation of Rac-1 GTPase by Estrogen. *J Biol Chem* 278: 5956-5962

Laufs U, Endres M, Stagliano N, Amin-Hanjani S, Yang SX, Simoncini T, Yamada M, Rabkin E, Allen PG, Huang PL, Böhm M, Schoen FJ, Moskowitz MA, Liao JK (2000) Neuroprotection Mediated by Changes in the Endothelial Actin Cytoskeleton. *J Clin Invest* 106: 15-24

Laufs U, Endres E, Custodis F, Gertz K, Nickenig G, Liao JK, Böhm M (2000). Suppression of Endothelial NO Production Following Withdrawal of Statin Treatment Mediated by Negative Feed-Back Regulation of Rho GTPase Gene Transcription. *Circulation* 102: 3104-10

Laufs U and Liao JK. (1998) Post-Transcriptional Regulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase mRNA Stability by Rho GTPase. *J Biol Chem*: 273: 24266-24271

Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. (1998) Upregulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase by HMG-CoA Reductase Inhibitors. *Circulation* 97: 1129-35

Trese Leinders-Zufall

Fachrichtung 2.2 - Physiologie

Universität des Saarlandes

Universitätskliniken Geb. 58 (ab Sommer 2007, Geb. 45)

D-66424 Homburg/Saar

Ab 1. Februar 2007

Tel.: +49(0)6841-16-26450

Fax: +49(0)6841-16-26655

E-Mail: tlein001@umaryland.edu

<http://neuroscience.umaryland.edu/faculty/default.asp?ID=19>

Arbeitsgebiet

Die Arbeitsgruppe arbeitet an der Aufklärung der genetischen, molekularen und zellulären Grundlagen der Pheromonkommunikation bei Säugetieren, insbesondere Mäusen. Wir sind dabei, chemische Pheromonsubstanzen zu identifizieren, die Signaltransduktionsmechanismen dieser Substanzen zu entschlüsseln, und aufzuklären, wie die Nervenerregung durch diese Substanzen zu bestimmten Verhaltensänderungen in lebenden Mäusen führt. Ein Aspekt dieser Arbeiten beschäftigt sich mit den Mechanismen der olfaktorischen Kompatibilitätserkennung, die ähnlich wie im Immunsystem, von sogenannten MHC Molekülen und deren Peptidliganden abhängt. Ein weiterer Aspekt dieser Arbeiten beschäftigt sich mit den Rezeptoren und Ionenkanälen, die für die Pheromontransduktion verantwortlich sind.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Olfaktorik, Signaltransduktion, Signalmodulation und -integration, Ionenkanäle, Second Messenger-Moleküle, cAMP Signalkaskade, Ca²⁺ Regulation, Neuronale Botenstoffe (Neurotransmitter, Pheromone, Neuropeptide, Hormone)

Spezielle Methodische Kompetenz

Verschiedene elektrophysiologische Techniken (z.B. Whole-cell, Single-channel und perforated patch-clamp Techniken)

Konfokalmikroskopie Calcium in lebenden Geweben

Immunocytochemie

Mikroperfusion

Mikrochirurgie

Wichtigste Publikationen

Spehr M, Kelliher KR, Li X-H, Boehm T, **Leinders-Zufall T**, Zufall F (2006) Essential role of the main olfactory system in social recognition of major histocompatibility complex peptide ligands. J Neurosci 26: 1961-1070

Leinders-Zufall T, Brennan PA, Widmeyer P, Chandramani PS, Maul-Pavicic A, Jäger M, Li, XH, Breer H, Zufall F, Boehm T (2004) MHC class I peptides as chemosensory signals in the vomeronasal organ. Science 306: 1033-1037

Lucas P, Ukhanov K, **Leinders-Zufall T**, Zufall F (2003) A diacylglycerol-gated cation channel in vomeronasal neuron dendrites is impaired in *TRPC2* mutant mice: Mechanism of pheromone transduction. *Neuron* 40: 551-561

Del Punta, K, **Leinders-Zufall T**, Rodriguez I, Jukam D, Wysocki CJ, Ogawa S, Zufall F, Mombaerts P (2002) Deficient pheromone responses in mice lacking a cluster of vomeronasal receptor genes. *Nature* 419: 70-74

Leypold BG, Yu CR, **Leinders-Zufall T**, Kim MM, Zufall F, Axel R (2002) Alterations in sexual and social behaviors in *trp2* mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 6376-6381

Munger S, Lane AP, Zhong H, **Leinders-Zufall T**, Yau KW, Zufall F, Reed RR (2001) Central role of the CNGA4 channel subunit in Ca^{2+} -calmodulin-dependent odor adaptation. *Science* 294: 2172-2175

Leinders-Zufall T, Lane AP, Puche AC, Ma W, Novotny M, Shipley MT & Zufall F (2000) Ultrasensitive pheromone detection by mammalian vomeronasal neurons. *Nature* 405: 792-796

Leinders-Zufall T Rand MN, Shepherd GM, Greer CA, Zufall F (1997) Calcium entry through cyclic nucleotide-gated channels in individual cilia of olfactory receptor cells: Spatio-temporal dynamics. *J Neurosci* 17: 4136-4148

Ahmad I, **Leinders-Zufall T**, Kocsis JD, Shepherd GM, Zufall F & Barnstable CJ (1994) Retinal ganglion cells express a cGMP-gated cation conductance activatable by nitric oxide donors. *Neuron* 12: 155-165

Rand MN, **Leinders-Zufall T**, Agulian S, Kocsis JD (1994) Nuclear Ca^{2+} signals in rat dorsal root ganglion cells. *Nature* 371: 291-292

Thomas Lengauer

Fachrichtung 6.2 Informatik
Universität des Saarlandes

Max-Planck-Institut für Informatik
Stuhlsatzenhausweg 85, Geb. E1 4
66123 Saarbrücken
Tel.: +49 681 9325 300
Fax: +49 681 9325 399
Email: lengauer@mpi-sb.mpg.de
<http://bioinf.mpi-inf.mpg.de/homepage/index.php?&account=lengauer>

Arbeitsgebiet

Unser Arbeitsgebiet ist die Bioinformatik. Wir entwickeln Informatikmethoden zur Analyse von biologischen und medizinischen, hauptsächlich molekularen Daten, und wenden diese Methoden im pharmazeutischen und medizinischen Umfeld an. Wir analysieren Struktur-Funktionsbeziehungen bei Proteinen, entwickeln Methoden zum Docken von Wirkstoffkandidaten an Zielproteine und zur Wirkstoffsuche in großen chemischen Datenbanken. Wir interpretieren Genexpressionsdaten zur Aufdeckung der molekularen Grundlagen für Krankheiten und zur Krankheitsprognose. Wir haben Schwerpunkte bei der Analyse von Resistenz bei HIV sowie bei der Untersuchung der molekularen Grundlagen von Hepatitis C. Daneben untersuchen wir Autoimmunerkrankungen und neurodegenerative Krankheiten. Schließlich analysieren wir epigenetische Daten genomweit.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Proteinstrukturvorhersage, Struktur-Funktionsbeziehungen bei Proteinen, Protein-Ligand Docking, Wirkstoff-Screening, Computational Epigenetics, Analyse von mRNA Expressionsdaten, HIV Resistenz, Hepatitis C Virus, Neurodegenerative Krankheiten, Autoimmunerkrankungen

Spezielle Methodische Kompetenz

Bioinformatik
Proteinstrukturvorhersage
Protein-Ligand Docking
Wirkstoffscreening
Computational Epigenetics
Statistisches Lernen
Algorithmen in der Bioinformatik

Wichtigste Publikationen

Lengauer T und Sing T (2006) Bioinformatics-assisted anti-HIV therapy, *Nature Reviews Microbiology* 4:14-21

Bock C, Paulsen M, Tierling S, Mikeska T, **Lengauer T**, Walter J (2006) CpG island methylation in human lymphocytes is highly correlated with DNA sequence patterns, repeat frequencies and predicted DNA structure, *PLoS Genetics* 2, 3: e26

Alexa A, Rahnenführer J, **Lengauer T** (2006) Improved significance scoring of functional groups from gene expression data by decorrelating GO graph structure, *Bioinformatics* 22: 1600-1607

Beerenwinkel N, Däumer M, Sing T, Rahnenführer J, **Lengauer T**, Selbig J, Hoffmann D, Kaiser R (2005) Estimating HIV evolutionary pathways and the genetic barrier to drug resistance. *Journal of Infectious Diseases* 191: 1953-1960

Rahnenführer J, Beerenwinkel N, Wullich B, Schulz WA, Hartmann C, von Deimling A, **Lengauer T** (2005) Estimating cancer survival and clinical outcome based on genetic tumor progression scores. *Bioinformatics* 21: 2438-2446

Hessler G, Zimmermann M, Matter H, Evers A, Naumann T, **Lengauer T**, Rarey M (2005) Multiple-Ligand-Based Virtual Screening: Methods and Applications of the MTree Approach, *Journal of Medicinal Chemistry* 48: 6575-6584

von Öhsen N, Sommer I, Zimmer R, **Lengauer T** (2004) Arby: Automatic protein structure prediction using profile-profile alignment and confidence measures, *Bioinformatics* 20: 2228-2235.

Beerenwinkel N, Däumer M, Oette M, Korn K, Hoffmann D, Kaiser R, **Lengauer T**, Selbig J, Walter H (2003) Geno2pheno: Estimating phenotypic drug resistance from HIV-1 genotypes, *Nucleic Acids Res* 31: 3850-3855

Claußen H, Buning C, Rarey M, **Lengauer T** (2001) FlexE: Efficient Molecular Docking Considering Protein Structure Variations, *Journal of Molecular Biology* 308: 377-395

Rarey M, Kramer B, **Lengauer T**, Klebe G (1996) A Fast Flexible Docking Method Using an Incremental Construction Algorithm. *Journal of Molecular Biology* 261: 470-489

Peter Lipp

Fachrichtung 2.1 - Anatomie und Zellbiologie
Universität des Saarlandes
Universitätskliniken Geb. 61
D-66424 Homburg/Saar
Tel.: +49(0)6841-16-26103
Fax: +49(0)6841-16-26121
Email : peter.lipp@uniklinikum-saarland.de
<http://www.lipplab.de/>

Arbeitsgebiet

Der Forschungsschwerpunkt unseres Institutes liegt auf der kardiologisch-klinisch ausgerichteten Grundlagenforschung. Dabei wollen wir die zellulären Ursachen und Funktionsweisen von Herzrhythmusstörungen verstehen - mit dem Ziel, Ansätze für neue pharmakologische Therapien zu entwickeln. Wichtigste Grundlage unserer Arbeiten ist das Einzelzellmodell, d.h. aus dem Herzen werden einzelne Zellen isoliert, kultiviert und untersucht. Hierbei stützen wir uns sowohl auf Tiermodelle (Ratte, Maus) als auch auf humanes Herzgewebe, das wir von Patienten erhalten. Dabei setzen wir eine interdisziplinäre Kombination aus verschiedenen molekularbiologischen, z.B. adenoviraler Gentransfer, wie auch biophysikalischen Methoden ein. Insbesondere optische Techniken werden von uns in industriellen Kooperationen entwickelt und weiterentwickelt.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Calcium-Signalling, Erregungs-Kontraktions-Kopplung, Herzrhythmusstörungen, G_q -gekoppelte Signalwege, Fluoreszenzproteine, Förster Resonanz Energie Transfer (FRET), Lebendzell-Imaging, Kardiomyozyten, Erythrozyten

Spezielle Methodische Kompetenz

High-Speed Konfokalmikroskopie
Multi-Beam Scanner
3D-Imaging
Fluoreszenz Lifetime Imaging (FLIM)
2-Photonen Anwendungen
UV-Blitzphotolyse
Kardiomyozytenisolation und -kultivierung
Fluoreszenzspektroskopie
Patch-Clamp
High-Content Screening

Wichtigste Publikationen

Reither G, Schaefer M, **Lipp P** (2006) PKC(alpha) a versatile key for decoding the cellular calcium toolkit. *J Cell Biol* 174: 521-533

Ciccolini F, Collins TJ, Sudhoelter J, **Lipp P**, Berridge MJ, Bootman MD (2003). Local and global spontaneous calcium events regulate neurite outgrowth and onset of GABAergic phenotype during neural precursor differentiation. *J Neurosci* 23: 103-111

Collins T, **Lipp P**, Berridge MJ, Bootman MD (2002) Mitochondria are heterogeneous in cells. *EMBO J* 21: 1616-1627

Krugmann S, Ridley SH, Anderson KE, Risso N, McGregor A, Coadwell J, Davidson K, Eguinoa A, Ellson CD, **Lipp P**, Manifava M, Ktistakis N, Painter G, Thuring JW, Cooper MA, Lim ZY, Hilmes AB, Dove SK, Michell RH, Grewal A, Nazarin A, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Stephens LR, Hawkins PT (2002) Identification of phosphoinositid-binding proteins by targeted proteomics using selective affinity matrices. *Mol Cell* 9: 21-34

Ellson CD, Anderson KE, Morgan G, Chilvers ER, **Lipp P**, Stephens LR, Hawkins PT (2001) Phosphatidylinositol 3-phosphate is generated in the phagosomal membranes. *Current Biology* 11: 1631-1635

Berridge MJ, **Lipp P**, Bootman MD (2000) Calcium entry—a membrane pas de deux. *Science* 287: 1604-1605

Bobanovic F, Bootman MD, Berridge MJ, Parkinson NA, **Lipp P** (1999) Elementary Ca^{2+} signals generated by electroporation functionally mimic those evoked by hormonal stimulation. *FASEB J* 13: 365-376

Koizumi S, Bootman MD, Bobanovic L, Schell MJ, Berridge MJ, **Lipp P** (1999) Characterisation of elementary Ca^{2+} release signals in NGF-differentiated PC-12 cells and hippocampal neurones. *Neuron* 22: 125-137

Lipp P, Thomas D, Berridge MJ, Bootman MD (1997) Nuclear calcium signalling by individual cytoplasmic elementary calcium release events. *EMBO J* 16: 7166-7173

Bootman MD, Berridge MJ, **Lipp P** (1997) Cooking with calcium; the recipes for composing global calcium signals from elementary events. *Cell* 91: 367-373

Markus Löbrich

Fachrichtung 2.5 - Biophysik

Universität des Saarlandes

Universitätskliniken

D-66421 Homburg/Saar

Tel.: +49(0)6841-16-26202

Fax: +49(0)6841-16-26227

Email: markus.loebrich@uniklinik-saarland.de

http://wwwalt.med-rz.uni-sb.de/med_fak/biophys/aklob/index.htm

Arbeitsgebiet

Die Arbeitsgruppe befasst sich mit Fragen der biologischen Strahlenwirkung, wobei insbesondere Reparaturvorgänge von strahleninduzierten Erbgutschäden untersucht werden. Schäden an der DNA menschlicher Zellen werden von vielfältigsten Reparaturmechanismen behoben, wodurch die Integrität des Genoms erhalten und das Auftreten karzinogener Veränderungen minimiert wird. Doppelsträngige DNA-Schäden stellen dabei eine besondere Herausforderung für die Zelle dar, und nahezu alle biologischen Endpunkte der Wirkung ionisierender Strahlung werden durch die Effizienz und Fidelität der Reparatur dieses Schadens determiniert. Die Studien zur Aufklärung der molekularen Mechanismen der Doppelstrangbruch-Reparatur liefern daher wichtige Beiträge zum Verständnis der strahleninduzierten Karzinogenese.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Doppelstrangbruch-Reparatur, Zellzykluskontrolle, ionisierende Strahlung, Krebsentstehung, Strahlenempfindlichkeit, genomische Instabilität, Ataxia Telangiectasia, Artemis, H2AX, BRCA1/2

Spezielle Methodische Kompetenz

Quantifizierung von Doppelstrangbrüchen

Säugerzellkultivierung

Immunfluoreszenzmikroskopie

Röntgen- und γ -Bestrahlung

Exposition von Zellen mit α -Teilchen

Physikalische Dosisbestimmung (Dosimetrie)

Durchflusszytometrie

Lebendzellmikroskopie

Chromosomale Analyseverfahren

Pulsfeldgelelektrophorese

Wichtigste Publikationen

Löbrich M, Rief N, Kühne M, Heckmann M, Fleckenstein J, Rübe C, Uder M (2005) *In vivo* formation and repair of DNA double-strand breaks after computed tomography examinations. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 8984-8989

Riballo E, Kühne M, Rief N, Doherty A, Smith GCM, Recio MJ, Reis C, Dahm K, Fricke A, Krempler A, Parker AR, Jackson SP, Gennery A, Jeggo PA, **Löbrich M** (2004) A double-strand break repair pathway dependent upon ATM, Artemis and proteins locating to γ -H2AX foci. *Mol Cell* 16: 715-724

Stiff T, O'Driscoll M, Rief N, Iwabuchi K, **Löbrich M**, Jeggo, P.A. (2004) ATM and DNA-PK function redundantly to phosphorylate H2AX following exposure to ionizing radiation. *Cancer Res* 64: 2390-2396

Kühne M, Riballo E, Rief N, Rothkamm K, Jeggo PA, **Löbrich M** (2004) A double-strand break repair defect in ATM-deficient cells contributes to radiosensitivity. *Cancer Res* 64: 500-508

Rothkamm K, Krüger I, Thompson LH, **Löbrich M** (2003) Pathways of DNA double-strand break repair during the mammalian cell cycle. *Mol Cell Biol* 23: 5706-5715

Rothkamm K, **Löbrich M** (2003) Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low X-ray doses. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 5057-5062

Rief N, **Löbrich M** (2002) Efficient rejoining of radiation-induced DNA double-strand breaks in centromeric DNA of human cells. *J Biol Chem* 277: 20572-20582

Rothkamm K, Kühne M, Jeggo, PA, **Löbrich M** (2001) Radiation-induced genomic rearrangements formed by nonhomologous end-joining of DNA double-strand breaks. *Cancer Res* 61: 3886-3893

Löbrich M, Rydberg B, Cooper PK (1996) Random-breakage mapping method applied to human DNA sequences. *Nucleic Acids Res* 24: 1802-1809

Löbrich M, Rydberg B & Cooper PK (1995) Repair of x-ray-induced DNA double-strand breaks in specific NotI restriction fragments in human fibroblasts: Joining of correct and incorrect ends. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 12050-12054

Christoph Maack

Fachrichtung 2.7 - Innere Medizin
 Universität des Saarlandes
 Universitätskliniken Geb. 40
 D-66424 Homburg/Saar
 Tel.: +49(0)6841-16-21330
 Fax: +49(0)6841-16-23583
 Email: maack@med-in.uni-sb.de
http://www.uni-saarland.de/de/fakultaeten/fak2_bkm/fr27/

Arbeitsgebiet

Schwerpunkt der Forschung ist die Pathophysiologie und Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich zum einen mit Veränderungen der elektromechanischen Kopplung bei chronischer Herzinsuffizienz, also den Prozessen, die zur Kontraktion der Herzmuskelzellen führen. Hierbei sind Anpassungsmechanismen zwischen Energiebedarf und –angebot von grosser Bedeutung. Diese Mechanismen sind bei der Herzinsuffizienz jedoch beeinträchtigt. Die Arbeitsgruppe untersucht, ob dies neben einer Energieverarmung auch das Entstehen von freien Sauerstoffradikalen begünstigen könnte, die bekanntermaßen eine Pumpschwäche des Herzmuskels hervorrufen. Zum anderen untersucht die Arbeitsgruppe die Signaltransduktion von β -Adrenozeptoren am Herzen, die die Effekte von Adrenalin und Noradrenalin auf die Pumpkraft des Herzens medieren.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Elektromechanische Kopplung, mitochondriale Energetik, Calcium, Herzinsuffizienz, β -Adrenozeptoren

Spezielle Methodische Kompetenz

Patch-Clamping und Einzelzell-Verkürzung von Herzmuskelzellen
 Epifluoreszenzmikroskopie
 Langendorff-Perfusion von isolierten Herzen
 Kontraktionskraftmessung an isolierten Trabekeln aus menschlichem Myokard
 Radioligandenbindungsassays
 β -Adrenozeptor-Polymorphismen Analyse (PCR, Taqman-PCR)

Wichtigste Publikationen

Maack C, Cortassa S, Aon MA, Ganesan AN, Liu T, O'Rourke B (2006) Elevated cytosolic Na^+ decreases mitochondrial Ca^{2+} uptake during excitation-contraction coupling and impairs energetic adaptation in cardiac myocytes. *Circ Res* 99:172-82

Ganesan AN, **Maack C**, Johns DC, Sidor A, O'Rourke B (2006) Beta-adrenergic stimulation of L-type Ca^{2+} channels in cardiac myocytes requires the distal carboxyl terminus of $\alpha_1\text{C}$ but not serine 1928. *Circ Res* 98: e11-8

Maack C, Ganesan A, Sidor A, O'Rourke B (2005) Cardiac sodium-calcium exchanger is regulated by allosteric calcium and exchanger inhibitory peptide at distinct sites. *Circ Res* 96: 91-96

Kindermann M*, **Maack C***, Schaller S, Finkler N, Schmidt KI, Läer S, Wuttke H, Schäfers HJ, Böhm M (2004) Carvedilol but not metoprolol reduces beta-adrenergic responsiveness after complete elimination from plasma in vivo. *Circulation* 109: 3182-90 (*equal contribution)

Hobai IA, **Maack C**, O'Rourke B (2004) Partial inhibition of sodium/calcium exchange restores cellular calcium handling in canine heart failure. *Circ Res* 95: 292-9

Maack C, Böhm M, Vlaskin L, Dabew E, Lorenz K, Schäfers HJ, Lohse MJ, Engelhardt S (2003) Partial agonist activity of bucindolol is dependent on the activation state of the human beta1-adrenergic receptor. *Circulation* 108: 348-53

Maack C, Kartes T, Kilter H, Schäfers HJ, Nickenig G, Böhm M, Laufs U (2003) Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of rac1-GTPase and represents a target for statin treatment. *Circulation* 108:1567-74

Maack C, Elter T, Nickenig G, LaRosee K, Crivaro M, Stäblein A, Wuttke H, Böhm M (2001) Prospective crossover comparison of carvedilol and metoprolol in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 38: 939-46

Maack C, Cremers B, Flesch M, Höper A, Südkamp M, Böhm M (2000) Different intrinsic activities of bucindolol, carvedilol and metoprolol in human failing myocardium. *Br J Pharmacol* 130:1131-9

Flesch M*, **Maack C***, Cremers B, Bäumer AT, Südkamp M, Böhm M (1999) Effect of beta-blockers on free radical-induced cardiac contractile dysfunction. *Circulation* 100: 346-53 (*equal contribution)

Eckart Meese

Fachrichtung 2.6 - Humangenetik
Universität des Saarlandes
Universitätskliniken
D-66424 Homburg/Saar
Tel.: +49(0)6841-16-26038
Fax: +49(0)6841-16-26185
Email : hgemee@uniklinikum-saarland.de
http://www.uniklinik-saarland.de/med_fak/humangenetik/

Arbeitsgebiet

Die Arbeitsgruppe untersucht DNA-Amplifikationen in Tumoren des Menschen, insbesondere Hirn- und Lungentumoren. DNA-Amplifikationen bilden genetische Veränderungen, die nur in Tumoren, nicht aber in normalen menschlichen Zellen auftreten. Die Arbeitsgruppe untersucht den Aufbau amplifizierter DNA-Bereiche sowie die zellulären Effekte der amplifizierten Gene auf die Tumorentwicklung. Neben DNA-Amplifikationen werden Proteine, die im Rahmen der Tumorentwicklung mit einer Antikörperantwort assoziiert werden, analysiert. Hierbei liegt der Fokus der Untersuchungen auf Merkmalen, die ursächlich mit der Antikörperantwort in Zusammenhang stehen. Neben den grundlagenwissenschaftlichen Aspekten zielen sowohl die Arbeiten über Amplifikationen als auch über Antikörperantworten auf die Entwicklung neuer Tumormarker. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Dr. J. Meyer werden darüber hinaus Arbeiten zur Evolution humaner endogener Retroviren durchgeführt.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Genamplifikationen, Lungentumoren, Hirntumoren, immunogene Antigene, diagnostische Tumormarker, repetitive Elemente, humane endogene Retroviren

Spezielle Methodische Kompetenz

Vergleichende genomische Hybridisierung (Array-CGH)
Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH)
Klassische Zytogenetik
Computergestützte Genomanalysen
Southern- Northern- Westernblot
Real time PCR
Comparative PCR
Immunoscreening
cDNA-Arrays
ELISAs

Wichtigste Publikationen

Backes C, Kuentzer J, Lenhof HP, Comtesse N, **Meese E** (2005) GraBCas: a bioinformatics tool for score-based prediction of Caspase- and Granzyme B-cleavage sites in protein sequences. *Nucleic Acids Res* 1: 208-213

Comtesse N, Zippel A, Walle S, Monz D, Backes C, Fischer U, Mayer J, Ludwig N, Hildebrandt A, Keller A, Steudel WI, Lenhof HP, **Meese E** (2005) Complex humoral immune response against a benign tumor: Frequent antibody response against specific antigens as diagnostic targets. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 9601-9606

Lavie L, Maldener E, Brouha B, **Meese E**, Mayer J (2004) The human L1 promoter: variable transcription initiation sites and a major impact of upstream flanking sequence on promoter activity. *Genome Res* 14: 2253-2260

Comtesse N, Niedermayer I, Glass B, Heckel D, Maldener E, Nastainczyk W, Feiden W, **Meese E** (2002) MGEA6 is tumor-specific overexpressed and frequently recognized by patient-serum antibodies. *Oncogene* 20: 239-247

Debernardi S, Bassini A, Jones LK, Chaplin T, Linder B, de Bruijn D, **Meese E**, Young B (2002) The Mill Fusion Partner AF10 interacts with GAS41 and INII, Components of the human SWI/SNF complex. *Blood* 99: 275-281

Jung A, Maier R, Vartanian JP, Bocharov G, Jung V, Fischer U, **Meese E**, Wain-Hobson S, Meyerhans A (2002) Recombination multiply infected spleen cells in HIV patients. *Nature* 418: 144

Struss AK, Romeike BFM, Munnia A, Nastainczyk W, Steudel WI, König J, Ohgaki H, Feiden W, Fischer U, **Meese E** (2001) PHF3-specific antibody responses in over 60% of patients with glioblastoma multiforme. *Oncogene* 12: 4107-4114

Munnia A, Schütz N, Romeike BFM, Maldener E, Glass B, Maas R, Nastainczyk W, Feiden W, Fischer U, **Meese E** (2001) Expression, cellular distribution and protein binding of the glioma amplified sequence GAS41, a highly conserved putative transcription factor. *Oncogene* 20: 4853-4863

Mayer J, Sauter M, Rácz A, Scherer D, Mueller-Lantzsch N, **Meese E** (1999) An almost-intact human endogenous retrovirus K on human chromosome 7. *Nature Genetics* 21: 257-258

Brass N, Rácz A, Bauer C, Heckel D, Sybrecht G, **Meese E** (1999) Role of Amplified Genes in the Production of Autoantibodies. *Blood* 93: 2158-2166

Michael Menger

Fachrichtung 2.9 - Chirurgie

Universität des Saarlandes

Universitätskliniken Geb. 57

D-66424 Homburg/Saar

Tel.: +49(0)6841-16-26551

Fax: +49(0)6841-16-26553

Email : exmdme@uniklinikum-saarland.de

http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/experimentalchirurgie

Arbeitsgebiet

Die Mitarbeiter des Instituts für Klinisch-Experimentelle Chirurgie führen klinisch-angewandte Forschung im Bereich Chirurgischer Pathophysiologie durch. Hauptthemen sind Trauma, Sepsis, Schock und Entzündung. Hierbei werden *in vivo* die Bedeutung von mikrovaskulärer Dysfunktion und entzündlicher Zell-Zell-Interaktion mit Hilfe mikroskopischer Multifluoreszenztechniken analysiert. In Langzeitmodellen werden zusätzlich die Mechanismen und Bedeutung von Angiogenese und Angiointegration unter chronisch ischämischen Bedingungen aber auch nach Transplantation von Organen, Zellsphäroiden und Tissue-Engineering-Konstrukten untersucht. Die einzelnen Studien sollen Aufschluss über die Beteiligung spezifischer Moleküle an der Pathophysiologie chirurgischer Erkrankungen geben, und gleichzeitig neue Wege für innovative Therapieansätze aufzeigen.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Mikrovaskuläre Dysfunktion, Leukozyten- & Plättchen-Endothelzell-Interaktion, Staphylococcus aureus-Endothelzell-Interaktion, Angiogenese & Angiointegration, Apoptonekrose bzw. Nekrapoptose, Trauma, Sepsis, Ischämie-Reperfusion, Tissue-Engineering, Transplantation

Spezielle Methodische Kompetenz

Intravitale Multifluoreszenzmikroskopie

Orthogonal-polarized-spectral Imaging

Intravitale polarographische Oxymetrie

In vivo Analyse des apoptotischen Zelltods

Sphäroid- und Organoidtransplantation

Herztransplantation in der Maus

In vivo Analyse der Follikulogenese

Großtierexperiment

Laparoskopisch-endoskopische Wirbelsäulen Chirurgie

Wichtigste Publikationen

Rücker M, Schäfer T, Scheuer C, Harder Y, Vollmar B, **Menger MD** (2006) Local heat-shock priming promotes recanalization of thromboembolized microvasculature by upregulation of plasminogen activators. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 26: 1632-1639

Harder Y, Amon M, Schramm R, Georgi M, Banic A, Erni D, **Menger MD** (2005) Heat shock preconditioning reduces ischemic tissue necrosis by heat shock protein (HSP)-32-mediated

improvement of the microcirculation rather than induction of ischemic tolerance. *Ann Surg* 242: 869-878

El-Gibaly A, Scheuer C, **Menger MD**, Vollmar B (2004) Improvement of rat liver graft quality by pifithrin- α -mediated inhibition of hepatocellular necrapoptosis. *Hepatology* 39: 1553-1562

Schäfer T, Scheuer C, Roemer K, **Menger MD**, Vollmar B (2003) Inhibition of p53 protects liver tissue against endotoxin-induced apoptotic and necrotic cell death. *Faseb J* 17: 660-667

Vajkoczy P, Farhadi M, Gaumann A, Heidenreich R, Erber R, Wunder A, Tonn JC, **Menger MD**, Breier, G. (2002) Microtumor growth initiates angiogenic sprouting with simultaneous expression of VEGF, VEGF receptor-2, and angiopoietin-2. *J Clin Invest* 109: 777-785

Vollmar B, Laschke MW, Rohan R, König J, **Menger MD** (2001) In vivo imaging of physiological angiogenesis: from ovarian preantral follicles to corpora lutea. *Am J Pathol* 159: 1661-1670

Vollmar B, Siegmund S, **Menger MD** (1998) An intravital fluorescence microscopic study of hepatic microvascular and cellular derangements in developing cirrhosis in rats. *Hepatology* 27: 1544-1553

Beger C, Cirulli V, Vajkoczy P, Halban PA, **Menger MD** (1998) Vascularization of purified pancreatic islet-like cell aggregates (pseudoislets) after syngeneic transplantation. *Diabetes* 47: 559-565

Vollmar B, Wolf B, Siegmund S, Katsen AD, **Menger MD** (1997) Lymph vessel expansion and function in the development of hepatic fibrosis and cirrhosis. *Am J Pathol* 151: 169-175

Menger MD, Vajkoczy P, Beger C, Messmer K (1994) Orientation of microvascular blood flow in pancreatic islet isografts. *J Clin Invest* 93: 2280-2285

Andreas Meyerhans

Fachrichtung 2.24 - Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
 Universität des Saarlandes
 Universitätskliniken Geb. 47
 D-66424 Homburg/Saar
 Tel.: +49(0)6841-16-23990
 Fax: +49(0)6841-16-23980
 Email : andreas.meyerhans@uniklinikum-saarland.de
<http://wwwalt.med-rz.uniklinik-saarland.de/virologie/meyerhans2.htm>

Arbeitsgebiet

Die Arbeitsgruppe hat 2 Schwerpunkte, die Analyse der genetischen Evolution von Viren und die Untersuchung zellulärer Immunantworten auf menschliche, mikrobielle Erreger. Wir versuchen herauszufinden, welche Mechanismen an den genetischen Veränderungen von HIV und HCV in Infizierten beteiligt sind und welche Auswirkungen dies auf Immunantworten und antivirale Therapien hat. Ferner versuchen wir Eigenschaften der zellulären Immunantwort bei verschiedenen, mikrobiellen Infektionen zu charakterisieren und zu quantifizieren. Ziel hierbei ist es, Hinweise und prädiktive Aussagen zu Krankheitsverlauf bzw. bei Impfungen zum Impferfolg zu erhalten.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Humanes Immundefizienzvirus, Hepatitis C Virus, Virusevolution, Rekombination, Mathematische Modelle, Antigen-spezifische T-Zellaktivierung, Zellprogrammierung

Spezielle Methodische Kompetenz

Polymerasekettenreaktion (PCR)
 Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH)
 Fluoreszenzaktivierte Zellsortierung
 Amplifikation, Klonierung und Sequenzierung von Virusvarianten
 Isolierung und Kultivierung primärer Blutleukozyten
 Erzeugung von Makrophagen, Dendritischen Zellen und Neo-Hepatozyten aus Blutmonozyten

Wichtigste Publikationen

Bocharov G, Ford NJ, Edwards J, Breinig T, Wain-Hobson S, **Meyerhans A** (2005). A genetic-algorithm approach to simulating human immunodeficiency virus evolution reveals the strong impact of multiply infected cells and recombination. *J Gen Virol* 86: 3109-3118

Krieg C, Maier R, **Meyerhans A** (2004) Gut-homing (alpha(4)beta(7)(+)) Th1 memory responses after inactivated poliovirus immunization in poliovirus orally pre-immunized donors. *J Gen Virol* 85: 1571-1579

Maier R, Bartolome-Rodriguez, Jung A, Maier R, Vartanian JP, Bocharov G, Jung V, Fischer U, Meese E, Wain-Hobson S, **Meyerhans A** (2002) Multiply infected spleen cells in HIV patients. *Nature* 418: 144

Maier R, Bartolomé-Rodríguez MM, Moulon C, Weltzien HU, **Meyerhans A** (2000) Kinetics of CXCR4 and CCR5 up-regulation and human immunodeficiency virus expansion after antigenic stimulation of primary CD4(+) T lymphocytes. *Blood* 96: 1853-1856

Falcone V, Schweizer M, Toniolo A, Neumann-Haefelin D, **Meyerhans A** (1999) Gamma interferon is a major suppressive factor produced by activated human peripheral blood lymphocytes that is able to inhibit foamy virus-induced cytopathic effects. *J Virol* 73: 1724-1728

Plikat U, Nieselt-Struwe K, **Meyerhans A** (1997) Genetic drift can dominate short-term human immunodeficiency virus type 1 nef quasispecies evolution in vivo. *J Virol* 71: 4233-4240

Gunther S, Sommer G, Plikat U, Iwanska A, Wain-Hobson S, Will H, **Meyerhans A** (1997). Naturally occurring hepatitis B virus genomes bearing the hallmarks of retroviral G-->A hypermutation. *Virology* 235: 104-108

Meyerhans A, Vartanian JP, Wain-Hobson S (1990) DNA recombination during PCR. *Nucleic Acids Res* 18: 1687-1691

Huet T, Cheynier R, **Meyerhans A**, Roelants G, Wain-Hobson S (1990) Genetic organization of a chimpanzee lentivirus related to HIV-1. *Nature* 345: 356-359

Meyerhans A, Cheynier R, Albert J, Seth M, Kwok S, Sninsky, J, Morfeldt-Manson L, Asjo B, Wain-Hobson S (1989) Temporal fluctuations in HIV quasispecies in vivo are not reflected by sequential HIV isolations. *Cell* 58: 901-910

Mathias Montenarh

Fachrichtung 2.3 - Medizinische Biochemie und Molekularbiologie
 Universität des Saarlandes
 Universitätskliniken Geb. 44
 D-66424 Homburg/Saar
 Tel.: +49(0)6841-16-26501, 26502
 Fax: +49(0)6841-16-26027
 Email: m.montenarh@mx.uni-saarland.de
http://wwwalt.med-rz.uni-sb.de/med_fak/biochemie/montenar.html

Arbeitsgebiet

Die Arbeitsgruppe untersucht Proteinkinasen und Proteinphosphatasen, die an der Regulation des Zellzyklus, der Zellproliferation und der Apoptose von Zellen beteiligt sind. Dabei reguliert die Phosphatase cdc25c den Übergang von der G₂-Phase des Zellzyklus in die Mitose. Diese Phosphatase wird sowohl transkriptionell als auch über Protein-Proteinwechselwirkungen durch den Wachstumssuppressor p53 reguliert. Wir untersuchen zur Zeit die Rolle von cdc25C bei γ -Strahlen induzierten DNA Doppelstrangbrüchen bzw. nach Cytostatikabehandlung in Ovarialkarzinomzellen. Die Proteinkinase CK2 spielt eine wichtige Rolle bei der Entscheidung über Leben und Tod einer Zelle. Wir untersuchen, ob sich CK2 als Target für die Behandlung des Prostatakarzinoms eignet und welche neuen Bindungspartner der CK2 bei zellulären Regulationsprozessen eine wichtige Rolle spielen.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Protein-Protein-Wechselwirkungen, Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungsreaktionen, Proteintransport, Transkriptionsregulation, Splicing, Apoptose

Spezielle Methodische Kompetenz

Immunfluoreszenzmikroskopie
 Kinase- und Phosphatasereaktionen
 Zellfraktionierung
 Eukaryonten und Prokaryontenzellkulturen
 Isolierung und Reinigung von Proteinen aus Bakterien und Säugerzellen
 Peptidsynthesen
 Klonierung und Expression von cDNAs und Reinigung von rekombinanten Proteinen
 Cytofluorimetrie
 Protein-Protein Interaktionsstudien

Wichtigste Publikationen

Kramerov AA, Saghizadeh M, Pan H, Kabosova A, **Montenarh M**, Ahmed K, Penn JS, Chan CK, Hinton DR, Grant MB, Ljubimov AV (2006) Expression of protein kinase CK2 in astroglial cells of normal and neovascularized retina. Am J Pathol 168: 1722-1736

Schwindling SL, Noll A, **Montenarh M**, Götz C (2004) Mutation of a CK2 phosphorylation site in cdc25C impairs importin α/β binding and results in cytoplasmic retention. *Oncogene* 23: 4155-4165

Schneider E, Kartarius S, Schuster N, **Montenarh M** (2002) The cyclin H/cdk7/Mat1 kinase activity is regulated by CK2 phosphorylation of cyclin H. *Oncogene* 21: 5031-5037

Wagner P, Fuchs A, Nastainczyk W, Götz C, **Montenarh M** (1998) Fine mapping and regulation of the association of p53 and p34cdc2. *Oncogene* 16: 105-111

Götz C, Wagner P, Issinger OG, **Montenarh M** (1996) p21WAF1/CIP1 interacts with protein kinase CK2. *Oncogene* 13: 391-398

Guerra B., Götz C, Wagner P, **Montenarh M**, Issinger OG (1997) The carboxy terminus of p53 mimicks the polylysine effect of protein kinase CK2-catalyzed MDM2 phosphorylation. *Oncogene* 14: 2683-2688

Appel K, Wagner P, Boldyreff B, Issinger OG, **Montenarh M** (1995) Mapping of the interaction sites of the growth suppressor protein p53 with the regulatory β -subunit of protein kinase CK2. *Oncogene* 11: 1971-1978

Schmid P, Lorenz A, Hameister H, **Montenarh M** (1991) Expression of p53 during mouse embryogenesis. *Development* 113: 857-865

Herrmann CPE, Kraiss S, **Montenarh M** (1991) Association of casein kinase II with immunopurified p53. *Oncogene* 6: 877-884

Kraiss S, Barnekow A, **Montenarh M** (1990) Protein kinase activity associated with immunopurified p53 protein. *Oncogene* 5: 845-855

Nikolaus Müller-Lantzsch

Fachrichtung 2.24 - Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

Institut für Virologie

Universität des Saarlandes

Universitätskliniken Geb. 47

D-66424 Homburg/Saar

Tel.: +49(0)6841-16-23931, -23932

Fax: +49(0)6841-16-23980

Email : vinmue@med-rz.uni-sb.de

http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/virologie

Arbeitsgebiet

Schwerpunkt unserer wissenschaftlichen Arbeit auf dem Gebiet der Grundlagenforschung ist die Fragestellung, mit welchem Mechanismus Viren eine normale Zelle in eine Tumorzelle umwandeln können. Insbesondere werden in diesem Zusammenhang die Mechanismen der Transformation durch das Epstein-Barr-Virus und durch das humane endogene Retrovirus K10 (HERV-K10) untersucht. Im klinisch-virologischen Bereich befassen wir uns mit der Diagnostik aller relevanter Virusinfektionen für das Universitätsklinikum. Weiterhin beschäftigen wir uns mit Fragen zur Immunologie, der Latenz und Reaktivierung von persistierenden Infektionen der Gruppe der Herpesviren (HSV, VZV, CMV, EBV, HHV6, 7, 8) bei immunsupprimierten Patienten. Aufgrund der national und international anerkannten Leistungen des Instituts für Virologie auf dem Gebiet der lymphotropen Herpesviren ist das Institut vom Bundesgesundheitsministerium zum „Nationalen Konsiliarlabor für EBV und HHV6, 7 und 8“ ernannt worden. Außerdem nimmt das Institut zusammen mit dem Institut für Mikrobiologie und Hygiene die Funktion der „Staatlichen Medizinaluntersuchungsstelle“ des Saarlandes wahr. Als Schwerpunkte sind hier zu nennen die Seuchenprävention und die Diagnostik von Erregern mit Bedeutung für das öffentliche Gesundheitswesen.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Tumorstudiologie, Transformation von Zellen, Protein-Protein-Interaktionen, Proteinlokalisierung in der Zelle

Spezielle Methodische Kompetenz

Klonierung und Expression von viralen und zellulären Genen

Reinigung von rekombinanten Proteinen

Proteinanalyse

Zellfraktionierung

Quantifizierung der Genexpression

Interaktionsstudien von Proteinen

Fluoreszenzmikroskopie

Funktionelle Analyse von mi-RNA

Herstellung monospezifischer und monoklonaler Antisera bzw. Antikörper

Wichtigste Publikationen

Galli UM, Sauter M, Lecher B, Maurer S, Herbst H, Roemer K, **Mueller-Lantzsch N** (2005) Human endogeneous retrovirus rec interferes with germ cell development in mice and may cause carcinoma in situ, the predecessor lesion of germ cell tumors. *Oncogene* 24: 3223-3228

Armbruester V, Sauter M, Roemer K, Best B, Hahn S, Nty A, Schmid A, Phillip S, Mueller A, **Mueller-Lantzsch N** (2004) Np9 protein of human endogenous retrovirus K interacts with LNX (ligand of Numb protein X). *Journal of Virology* 78: 10310-10319

Mayer J, Ehlhardt S, Seifert M, Sauter M, **Müller-Lantzsch N**, Mehraein Y, Zang KD, Meese E (2004) Human endogenous retrovirus HERV-K (HML-2) provirus with Rec protein coding capacity and transcriptional activity. *Virology* 322: 190-8

Armbruester V, Sauter M, Krautkraemer E, Meese E, Kleiman A, Best B, Roemer K, **Mueller-Lantzsch N** (2002) A Novel Gene from the Human Endogenous Retrovirus K Expressed in Transformed Cells. *Clinical Cancer Research* 8: 1800-1807

Mayer J, Sauter M, Rácz A, Scherer D, **Müller-Lantzsch N**, Meese E (1999) An almost intact human endogenous retrovirus K on human chromosome 7. *Nature Genetics* 21: 257-258

Mueller-Lantzsch N, Sauter M, Weiskircher A, Kramer K, Best B, Buck M, Grässer F (1993) Human endogenous retroviral element K10 (HVERK-K10) encodes for a full length gag homologous 73-kDa protein and a functional protease. *AIDS Research and Human Retroviruses* 9: 343-350

Kleiman A, Senyuta N, Tryakin A, Sauter M, Karseladze A, Tjulandin S, Gurtsevich V, **Müller-Lantzsch N** (2003) HERV-K(HTML-2) Gag/Env Antibodies as indicator for Therapy Effect in Patients with Germ Cell Tumors. *Int Journal of Cancer* 110: 459-61

Frech B, Zimmer-Strobl U, Süntzenich KO, Pavlish O, Lenoir GM, Bornkamm GW, **Müller-Lantzsch N** (1990) Identification of Epstein-Barr virus terminal protein 1 (TP1) in extracts of four lymphoid cell lines, expression in insect cells, and detection of antibodies in human sera. *Journal of Virology* 64: 2759-2767

Müller-Lantzsch N, Yamamoto N, zur Hausen H (1979) Analysis of early and late Epstein-Barr virus associated polypeptides by immunoprecipitation. *Virology* 97: 378-387

Müller-Lantzsch N and Fan H (1976) Monospecific immunoprecipitation of murine leukemia virus polyribosomes: Identification of p30 protein specific messenger RNA. *Cell* 9: 579-588

Barbara Niemeyer-Hoth

Fachrichtung 2.4 - Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Universität des Saarlandes

Universitätskliniken Geb. 45

D-66424 Homburg/Saar

Tel.: +49(0)6841-16-26405, 26407

Fax: +49(0)6841-16-26402

Email : ptbnie@uniklinikum-saarland.de

http://www.uniklinik-saarland.de/med_fak/pharma-toxi/Seiten/Flockerzi_frame.html

Arbeitsgebiet

Die Arbeitsgruppe arbeitet an der Charakterisierung von TRP-Ionenkanälen, speziell am Beispiel des kalziumselektiven TRPV6 Ionenkanals und des Menthol- und Kältesensitiven TRPM8 Kanals. Hierbei interessiert uns welche Proteinmotive für den Zusammenbau funktioneller Kanäle benötigt werden, inwieweit die Aktivität der Ionenkanäle durch einen regulierten Einbau in die Plasmamembran gesteuert wird und welche regulatorischen Proteine mit den Kanälen interagieren. Um diese Fragen zu beantworten, setzen wir eine Kombination aus molekularbiologischen, biochemischen und elektrophysiologischen Methoden ein. Da beide Ionenkanäle zusätzlich zum `normalen` Expressionsmuster auch in malignen Formen des Prostatakarzinoms hochreguliert sind, könnte die Regulation der Kanäle an der Invasivität beteiligt sein.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

TRP Ionenkanäle, Proteinassamblierung, Struktur-Funktionsanalyse, Membranproteine, Regulation durch sekundäre Modifikationen, Interaktionspartner

Spezielle Methodische Kompetenz

Elektrophysiologie (Patch-Clamp)

Klonierung und Expression von cDNAs und Analyse der rekombinanten Proteine

Gezielte Mutagenese

Analyse von Proteinen mittels Western blot

Interaktionsstudien von Proteinen mittels 'Co-IP' und 'Bacteriomatch-2-Hybrid'

Oberflächenexpression (Biotinylierung)

Wichtigste Publikationen

Erler I, Al-Ansary D, Wissenbach U, Wagner FJ, Flockerzi V, **Niemeyer BA** (2006) J Biol Chem (in press)

Schwarz EC, Wissenbach U, **Niemeyer BA**, Strauß B, Philipp S, Flockerzi V, Hoth M (2006) Cell Calcium: 39: 163-73

Erler I, Hirnet D, Wissenbach U, Flockerzi V, **Niemeyer BA** (2004) J Biol Chem 279: 34456-34463

Bhattacharya S, Stewart BA, **Niemeyer BA**, Burgess RW, McCabe BD, Lin P, Boulianne G, O'Kane CJ, Schwarz TL (2002) Proc Natl Acad Sci USA 21: 13867-72

Niemeyer BA, Bergs C, Wissenbach U, Flockerzi V, Trost C (2001) Proc Natl Acad Sci USA 89: 3600-3605

Wissenbach U, **Niemeyer B**, Fixemer T, Schneidewind A, Trost C, Cavalié A, Reuss K, Meese E, Bonkhoff H, Flockerzi V (2001) J Biol Chem 267:19461-8

Niemeyer BA, Schwarz TL (2000) SNAP-24, a Drosophila SNAP-25 homologue on granule membranes, is a putative mediator of secretion and granule-granule fusion in salivary glands. J Cell Sci 113: 4055-4064

Niemeyer BA, Suzuki E, Scott K, Jalink K and Zuker CS (1996) The Drosophila light-activated conductance is composed of the two channels TRP and TRPL. Cell 85: 651-659

Wu L, **Niemeyer B**, Colley N, Socolich M and Zuker CS (1995) Regulation of PLC-mediated signalling *in vivo* by CDP-diacylglycerol synthase. Nature 373: 216-222

Shieh BH and **Niemeyer B** (1995) A novel protein encoded by the *InaD* gene regulates recovery of visual transduction in *Drosophila*. Neuron 14: 201-210

Stephan Philipp

Fachrichtung 2.4 - Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Universität des Saarlandes

Universitätskliniken Geb. 45

D-66424 Homburg/Saar

Tel.: +49(0)6841-16-26152, 26197

Fax: +49(0)6841-16-26402

Email : ptsphi@uniklinikum-saarland.de

http://www.uniklinik-saarland.de/med_fak/pharma-toxi/Seiten/Flockerzi_frame.html

Arbeitsgebiet

Einen wesentlichen Anteil an der Regulation der intrazellulären Kalziumionenkonzentration haben Rezeptor-gesteuerte Kationenkanäle aus der Familie der TRP-Proteine. Nach Rezeptorstimulation ermöglichen solche Kanäle den Einstrom von Kalziumionen aus dem Extrazellulärraum in die Zelle und steuern auf diese Weise eine Vielzahl Kalzium-abhängiger Folgeprozesse wie z.B. Proliferation, Hormonsekretion und Zellwachstum. Gegenstand der Untersuchungen ist die Charakterisierung des Vorkommens und der Zusammensetzung von TRP-Kanalkomplexen sowie die Analyse ihrer funktionellen Eigenschaften. Im Hinblick auf ihren Wert als Zielmoleküle neuer Pharmaka wird die physiologische und patho-physiologische Bedeutung von TRP-Kanalproteinen im Mausmodell analysiert.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Kationenkanäle, TRP-Proteine, Kalziumsignale, Plasmamembranproteine, Kalziumspeicher, Speicher-abhängige Kanäle, Rezeptor-gesteuerte Kationenkanäle

Spezielle Methodische Kompetenz

Analytische und präparative Durchflusszytometrie (FACS)

Identifizierung und Klonierung von cDNS

Heterologe Expression von cDNS in Säugerzellen

Calcium-Imaging

RNS-Nachweisverfahren

Isolierung und Analyse primärer Säugerzellen

Untersuchung von Protein-Protein-Wechselwirkungen mittels 'Pull down'

Untersuchung von Proteinstrukturen durch gerichtete Mutagenese

Wichtigste Publikationen

Aneiros E, **Philipp S**, Lis A, Freichel M, Cavalie A (2005) Modulation of Ca²⁺ signaling by Na⁺/Ca²⁺ exchangers in mast cells. J Immunol 174: 119-130

Oberwinkler J, Lis A, Giehl KM, Flockerzi V, **Philipp SE** (2005) Alternative Splicing Switches the Divalent Cation Selectivity of TRPM3 Channels. J Biol Chem 280: 22540-22548

Philipp S, Strauss B, Hirnet D, Wissenbach U, Mery L, Flockerzi V, Hoth M (2003) TRPC3 mediates T-cell receptor-dependent calcium entry in human T lymphocytes. J Biol Chem 278: 26629-26638

Freichel M, Suh SH, Pfeifer A, Schweig U, Trost C, Weißgerber P, Biel M, **Philipp S**, Freise D, Droogmans G, Hofmann F, Flockerzi V, Nilius B (2001) Lack of an endothelial store-operated Ca^{2+} -current impairs agonist-dependent Ca^{2+} entry and vasorelaxation in TRP4 (CCE1) $-/-$ mice. *Nature Cell Biol* 3: 121-127

Philipp S, Trost C, Warnat J, Rautmann J, Himmerkus N, Schroth G, Kretz O, Nastainczyk W, Cavalié A, Hoth M, Flockerzi V (2000) TRP4 (CCE1) protein is part of native calcium release-activated Ca^{2+} -like channels in adrenal cells. *J Biol Chem* 275: 23960-23972

Warnat J, **Philipp S**, Zimmer S, Flockerzi V, Cavalié A (1999) Phenotype of a recombinant store-operated channel: highly selective permeation of Ca^{2+} . *J Physiol (Lond.)* 518: 631-638

Philipp S, Hambrecht J, Braslawski L, Schroth G, Freichel M, Murakami M, Cavalié A, Flockerzi V (1998) A novel capacitative calcium entry channel expressed in excitable cells. *EMBO J* 17: 4274-4282

Philipp S, Knaeusel M, Koenig J, Appelhans H (1998) Molecular analysis of regulation of gene expression of the human erythroid anion exchanger (AE) 1. *FEBS Lett* 438: 315-320

Philipp S, Flockerzi V (1997) Molecular characterization of a novel human PDZ domain protein with homology to INAD from *Drosophila melanogaster*. *FEBS Lett* 413: 243-248

Philipp S, Cavalié A., Freichel M, Wissenbach U, Zimmer S, Trost C, Marquart A, Murakami M, Flockerzi V (1996) A mammalian capacitative calcium entry channel homologous to *Drosophila* TRP and TRPL. *EMBO J* 15: 6166-6171

Jens Rettig

Fachrichtung 2.2 - Physiologie

Universität des Saarlandes

Universitätskliniken Geb. 59

D-66424 Homburg/Saar

Tel.: +49(0)6841-16-26485

Fax: +49(0)6841-16-26468

Email: jrettig@uniklinikum-saarland.de

http://www.uniklinik-saarland.de/med_fak/physiol1/abt_rettig.htm

Arbeitsgebiet

Die Arbeitsgruppe untersucht die molekularen Mechanismen der synaptischen Signalübertragung. Synapsen sind Kontaktstellen zwischen Nervenzellen in Gehirn und Rückenmark und dienen der Kommunikation zwischen diesen etwa 100 Milliarden Zellen. Die Modulation der Stärke der synaptischen Signalübertragung ist die Basis der Plastizität unseres Gehirns, die sich in Prozessen wie Lernen, Gedächtnisbildung und Demenz (z.B. Alzheimer) ausdrückt. Wir untersuchen diesen wichtigen Prozess mit hochauflösenden elektrophysiologischen und bildgebenden Verfahren und hoffen auf diese Weise, die Funktion unseres Gehirn besser zu verstehen. Langfristig möchten wir dazu beitragen, Defekte in dieser Signalübertragung beseitigen zu können und auch Konzepte zum effektiven Lernen vorschlagen zu können, die dann in Schule und Universität Anwendung finden können.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Exozytose, Docking, Priming, Fusion, Recycling von Vesikeln, SNARE-Komplex, Botulismus, Tetanus, Alzheimer, immunologische Synapse

Spezielle Methodische Kompetenz

Totalreflektionsmikroskopie

Patch-Clamp Elektrophysiologie

Kapazitätsmessungen

Amperometrie

Blitzlichtphotolyse

Ca²⁺-Imaging

Kultivierung von Nervenzellen und neuroendokrinen Zellen

Molekularbiologische und biochemische Techniken

Wichtigste Publikationen

Speidel D, Bruederle CE, Enk C, Voets T, Varoqueaux F, Reim K, Becherer U, Fornai F, Holighaus Y, Weihe E, Bruns D, Brose N, **Rettig J** (2005) CAPS1 regulates catecholamine loading of large dense-core vesicles. *Neuron* 46: 75-88

Thakur P, Stevens DR, Sheng ZH, **Rettig J** (2004) Snapin acts as a use-dependent modulator of glutamatergic transmission in hippocampal neurons. *J Neurosci* 24: 6476-6481

Soerensen JB, Matti U, Wei S, Nehring RB, Voets T, Ashery U, Binz T, Neher E & **Rettig J** (2002) The SNARE protein SNAP-25 is linked to calcium-triggering of exocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 1627-1632

Rettig J und Neher E (2002) Emerging Roles of Presynaptic Proteins in Ca⁺-triggered Exocytosis. *Science* 298: 781-785

Chheda MG, Ashery U, Thakur P, **Rettig J** & Sheng ZH (2001) PKA phosphorylation of Snapin: Modulating its interaction with the SNARE complex. *Nature Cell Biol* 3: 331-338

Ashery U, Varoqueaux F, Voets T, Betz A, Thakur P, Koch H, Neher E, Brose N, **Rettig J** (2000) Munc13-1 acts as a priming factor for large dense-core vesicles in bovine chromaffin cells. *EMBO J* 19: 3586-3596

Ashery U, Koch H, Scheuss V, Brose N, **Rettig J** (1999) A presynaptic role for the ARF specific GDP/GTP exchange factor msec7-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 1094-1099

Rettig J, Heinemann C, Ashery U, Sheng ZH, Yokoyama CT, Catterall WA & Neher E (1997) Alteration of Ca²⁺ dependence of neurotransmitter release by disruption of Ca²⁺ channel/Syntaxin interaction. *J Neurosci* 17: 6647-6656

Sheng ZH, **Rettig J**, Cook T & Catterall WA (1996) Calcium-dependent interaction of N-type calcium channels with the synaptic core-complex. *Nature* 379: 451-454

Rettig J, Heinemann SH, Wunder F, Lorra C, Parcej DN, Dolly JO & Pongs O (1994) Inactivation properties of voltage-gated K⁺ channels altered by presence of β -subunit. *Nature* **369**: 289-294

Christoph Sarrazin

Fachrichtung 2.24 - Innere Medizin

Universität des Saarlandes

Universitätskliniken Geb. 41

D-66424 Homburg/Saar

Tel.: +49(0)6841-16-23233

Fax: +49(0)6841-16-23264

Email: : christoph.sarrazin@uniklinikum-saarland.de

[http://www.uniklinikum-](http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/gastroenterologie/forschung_lehre/forschung/virale_hepatiden)

[saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/gastroenterologie/forschung_lehre/forschung/virale_hepatiden](http://www.uniklinikum-saarland.de/de/einrichtungen/kliniken_institute/gastroenterologie/forschung_lehre/forschung/virale_hepatiden)

Arbeitsgebiet

Im Bereich der Hepatologie Untersuchung der Virushepatitiden insbesondere B und C. Der Schwerpunkt liegt einerseits auf grundlagen-orientierten Fragestellungen von viralen Therapieresistenzmechanismen bei der Hepatitis C Virusinfektion gegenüber einer Therapie mit Interferon, Ribavirin, Amantadin und direkt antiviralen Substanzen wie Protease- und Polymeraseinhibitoren. Weiterhin Untersuchung der Pathophysiologie von extrahepatischen Manifestationen der HCV Infektion mit Entwicklung einer Kryoglobulinämie bis hin zu einer monoklonalen Gammopathie mit Hilfe von klinisch charakterisierten HCV-Pseudotypen. Andererseits liegt ein zweiter Schwerpunkt auf klinischen Studien der Phase 1 bis 3 zur Behandlung chronischer Lebererkrankungen insbes. der chronischen Hepatitis B und C mit Fragestellungen zu Verlaufs- und Therapieprädiktoren sowie zum Therapieansprechen.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Hepatitis C, Hepatitis B, Interferon, Ribavirin, Amantadin, Proteaseinhibitor, Replikon, Pseudotypen

Spezielle Methodische Kompetenz

Lange RT-PCR

Real-time PCR

Klonierung

High throughput Sequenzierung

HCV-Replikonmodell

HCV-Pseudotypen

HCV RNA Quantifizierung

Wichtigste Publikationen

Sarrazin C, Gärtner B, Sizmann D, Babel R, Mihm U, Hofmann WP, von Wagner M, Zeuzem S (2006) HCV RNA quantification of HCV genotypes 1 to 5: comparison of conventional PCR with real time PCR and bDNA based assays and clinical significance. J Clin Microbiol 44: 729-737

Berg T, von Wagner M, Hinrichsen H, **Sarrazin C**, Heintges T, Gerlach T, Buggisch P, Goeser T, Rasenack J, Pape GR, Schmidt WE, Kallinowski B, Klinker H, Spengler U, Martus B, Alshuth U, Zeuzem S (2006) Extended Treatment Duration for Hepatitis C Virus Type 1: A Randomized Trial Comparing 48 versus 72 Weeks of Peginterferon-alfa-2a plus Ribavirin. *Gastroenterology* 130: 1086-1097

Mihm U, Grigorian N, Welsch C, Herrmann E, Kronenberger B, Teuber G, von Wagner M, Hofmann WP, Albrecht M, Lengauer T, Zeuzem S, **Sarrazin C** (2006) Amino acid variations in hepatitis C virus p7 and sensitivity to antiviral combination therapy with amantadine in chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 11:507-519

Sarrazin C, Berg T, Weich V, Mueller T, Frey UH, Zeuzem S, Gerken G, Roggendorf M, Siffert W (2005) GNB3 C825T polymorphism and response to interferon-alfa /ribavirin treatment in patients with hepatitis C virus genotype 1 (HCV-1) infection. *J Hepatol* 43: 388-393

Sarrazin C, Mihm U, Herrmann E, Welsch C, Albrecht M, Sarrazin U, Traver S, Lengauer T, Zeuzem S (2005) Clinical significance of in vitro replication enhancing mutations of the hepatitis C virus replicon in patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 192: 1710-1719

Mihm U, Herrmann E, Sarrazin U, von Wagner M, Kronenberger B, Zeuzem S, **Sarrazin C** (2004) Correlation of serum interleukin-8 with virologic response to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 40: 845-852

Hofmann WP, Herrmann E, Kronenberger B, Merkwirth C, Welsch C, Lengauer T, Zeuzem S, **Sarrazin C** (2004) Association of HCV-related mixed cryoglobulinemia with specific mutational pattern of the HCV E2 protein and CD81 expression on peripheral B lymphocytes. *Blood* 104:1228-1229

Berg T, **Sarrazin C**, Hinrichsen H, Gerlach T, Zachoval R, Herrmann E, Wiedenmann B, Hopf U, Zeuzem S (2003) Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 37: 600-609

Sarrazin C, Teuber G, Kokka R, Rabenau H, Zeuzem S (2000) Detection of residual HCV RNA by transcription-mediated amplification in patients with complete virological response according to PCR-based assays. *Hepatology* 32: 818-823

Sarrazin C, Herrmann E, Bruch K, Zeuzem S (2000) Hepatitis C virus non-structural (NS)5A protein and interferon resistance: a new model for testing the reliability of mutational analyses. *J Virol* 76: 11079-11090

Axel Scheidig

Fachrichtung 2.5 - Biophysik

Universität des Saarlandes

Universitätskliniken Geb. 60

D-66421 Homburg/Saar

Tel.: +49(0)6841-16-26235

Fax: +49(0)6841-16-26251

Email: bpasch@uniklinik-saarland.de

http://www.med-rz.uni-sb.de/med_fak/biophys/sbio/index.html

Arbeitsgebiet

Der methodische Schwerpunkt der Arbeitsgruppe umfasst die Strukturaufklärung biologischer Makromoleküle mit Hilfe der Einkristall-Röntgendiffraktion und die biophysikalische Charakterisierung, u.a. mittels Fluoreszenzspektroskopie. Für die Durchführung dieser Untersuchungen werden proteinchemische Verfahren entwickelt und eingesetzt, die eine gezielte Modifizierung von Proteinen erlauben. In Kombination der eingesetzten Methoden werden Proteinreaktionsmechanismen mittels kinetischer Kristallographie untersucht. Aktuelle Forschungsschwerpunkte sind die biophysikalische Charakterisierung von Regulatoren des vesikulären Transportes, die der Struktur-Funktions-Beziehungen bei der Regulation von intrazellulären Signalkaskaden durch Protein-Tyrosin-Phosphatasen, die Struktur-Funktions-Untersuchungen von DNA Methyltransferasen, sowie die Aufklärung der Struktur von viralen Hüllproteinen. Die von uns untersuchten Systeme beinhalten sowohl Grundlagenforschung als auch anwendungsorientierte Forschung (z.B. strukturbasiertes Wirkstoff-Design).

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Virusproteine, Methyltransferasen, Kinasen, Phosphatasen, Signaltransduktion, Transferreaktionen, Proteintransport, Schwefeloxidation, Membranproteine

Spezielle Methodische Kompetenz

Entwicklung von prokaryontischen Proteinexpressionssystemen

Proteinexpression und Proteinaufreinigung

Proteinkristallisation und Röntgenstrukturaufklärung

Proteingrafik

Biophysikalische Charakterisierung von Protein-Protein-Wechselwirkungen

Fluoreszenzspektroskopie

Wichtigste Publikationen

Klink BU, Goody RS, **Scheidig AJ** (2006) A microspectrofluorometer with 0° geometry for time-resolved studies on protein crystals in correlation with X-ray diffraction. *Biophysical J* 91: 981-992

Dambe T, Kühn A, Brossette T, Giffhorn F, **Scheidig AJ** (2006) Crystal structure of NADP(H) dependent 1,5-anhydro-D-fructose reductase from *Sinorhizobium morelense* at 2.2 Å

resolution: Construction of a NADH-accepting mutant and its application in rare sugar synthesis. *Biochemistry* 45:10030-10042

Harjes S, Bayer P, **Scheidig AJ** (2005) Structure of human 3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate synthetase 1. *J Mol Biol* 347: 623–635

Huber S und **Scheidig AJ** (2005) Crystal structure of the active and inactive form of human Rab4a. *FEBS Lett* 579: 2821–2829

Constantinescu AT, Rak A, Alexandrov K, Esters H, Goody RS, **Scheidig AJ** (2002) Rab-subfamily-specific regions of Ypt7p are structurally different from other RabGTPases. *Structure* 10: 569-579

Gordeliy VI, Labahn J, Moukhametzianov R, Efremov R, Granzin J, Schlesinger R, Büldt G, Savopol T, **Scheidig AJ**, Klare JP, Engelhard M (2002) Structure of the sensory rhodopsin II/transducer complex: a molecular basis for transmembrane signalling. *Nature* 419: 484-487

Szedlacsek SE, Aricescu AR, Fulga TA, Renault L, **Scheidig AJ** (2001) Crystal structure of PTP-SL/PTPBR7 catalytic domain at 1.8 Å resolution: implications for MAP kinase regulation. *J Mol Biol* 311: 557-568

Goedecke M, Pignot M, Goody RS, **Scheidig AJ**, Weinhold E (2001) Ternary complex structure of the N6-adenine DNA methyltransferase M·*TaqI* reveals nucleotide flipping by DNA compression and the catalytic mechanism. *Nature Struc Biol* 8:121-125

Rak A, Fedorov R, Alexandrov K, Albert S, Goody RS, Gallwitz D, **Scheidig AJ** (2000) The crystal structure of the GAP domain of Gyp1p: first insights into the interaction and GTPase activation of Ypt/Rab proteins. *EMBO J* 19. 5105-5113

Scheidig AJ, Hynes TR, Pelletier LA, Wells JA, Kossiakoff AA (1997) Crystal structures of bovine chymotrypsin and trypsin complexes to the inhibitor domain of Alzheimer's amyloid β -protein precursor (APPI) and basic pancreatic trypsin inhibitor (BPTI): examples of binding modes of non-optimum P1 residues. *Protein Science* 6: 1806-1824

Gabriel Schlenstedt

Fachrichtung 2.3 Medizinische Biochemie und Molekularbiologie
 Universität des Saarlandes
 Universitätskliniken Geb. 61.4
 D-66424 Homburg/Saar
 Tel.: +49(0)6841-16-47911, 47912
 Fax: +49(0)6841-16-47938
 Email: bcgsch@uniklinikum-saarland.de
http://www.med-rz.uni-sb.de/med_fak/biochemie/schl.html

Arbeitsgebiet

Der Hauptschwerpunkt der Arbeitsgruppe ist die Untersuchung des nukleozytoplasmatischen Transports. Die Hefe *Saccharomyces cerevisiae* wird als Modellorganismus genutzt. Vorwiegend werden der Proteinimport in den Zellkern, der Export von Proteinen aus dem Zellkern ins Zytoplasma und die Funktionsweise des Kernporenkomplexes untersucht. Unser Ansatz ist die Kombination aus zellbiologischen und genetischen Methoden (Lokalisierung von Transportfaktoren und Transportsubstraten in Wildtyp- und Mutantenzellen) mit biochemischen Techniken (Interaktionsstudien der beteiligten Faktoren mit gereinigten Proteinen). Ziele sind die Charakterisierung der verschiedenen Transportwege, die Aufklärung der Wirkungsweise der Transportrezeptoren und die detaillierte Untersuchung der Regulation des Kerntransports, die vorwiegend durch die Ran GTPase erfolgt.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Proteintransport, nukleozytoplasmatischer Transport, Transportrezeptoren, Importine, Exportine, Kernporenkomplex, Ran GTPase

Spezielle Methodische Kompetenz

Hefegenetik
 Zwei-Hybrid-System
 Site-directed mutagenesis
 Proteinlokalisierung durch Immunfluoreszenz und GFP-Fluoreszenz
 Isolierung von Zellorganellen und Proteinen aus Zellextrakten
 Klonierung und Expression von cDNAs
 Reinigung rekombinanter Proteine durch Säulenchromatographie
 Proteinnachweis durch SDS-PAGE und Western blot
 Interaktionsstudien für Proteine mittels GST-pulldown Assays
 Identifizierung von Bindungsproteinen durch Massenspektrometrie

Wichtigste Publikationen

Caesar S, Greiner M, **Schlenstedt G** (2006) Kap120 Functions as a nuclear import receptor for ribosome assembly factor Rpf1 in yeast. *Mol Cell Biol* 26: 3170-3180

Cook A, Fernandez E, Lindner D, Ebert J, **Schlenstedt G**, Conti E (2005) The structure of the nuclear export receptor Cse1 in its cytosolic state reveals a closed conformation incompatible with cargo binding. *Mol Cell* 18: 355-367

Greiner M, Caesar S, **Schlenstedt G** (2004) The histones H2A/H2B and H3/H4 are imported into the yeast nucleus by different mechanisms. *Eur J Cell Biol* 83: 511-520

Maurer P, Redd M, Solsbacher J, Bischoff FR, Greiner M, Podtelejnikov AV, Mann M, Stade K, Weis K, **Schlenstedt G** (2001) The nuclear export receptor Xpo1p forms distinct complexes with NES transport substrates and the yeast Ran binding protein 1 (Yrb1p). *Mol Biol Cell* 12: 539-549

Solsbacher J, Maurer P, Vogel F, **Schlenstedt G** (2000) Nup2p, a yeast nucleoporin, functions in bidirectional transport of importin alpha. *Mol Cell Biol* 20: 8468-8479

Solsbacher J, Maurer P, Bischoff FR, **Schlenstedt G** (1998) Cse1p is involved in export of yeast importin alpha from the nucleus. *Mol Cell Biol* 18: 6805-6815

Schlenstedt G, Smirnova E, Deane R, Solsbacher J, Kutay U, Görlich D, Ponstingl H, Bischoff FR (1997) Yrb4p, a yeast Ran-GTP-binding protein involved in import of ribosomal protein L25 into the nucleus. *EMBO J* 16: 6237-6249

Schlenstedt G, Wong DH, Koepp DM, Silver PA (1995) Mutants in a yeast Ran binding protein are defective in nuclear transport. *EMBO J* 14: 5367-5378

Schlenstedt G, Saavedra C, Loeb JDJ, Cole CN, Silver PA (1995) The GTP-bound form of the yeast Ran/TC4 homologue blocks nuclear protein import and appearance of poly (A)⁺ RNA in the cytoplasm. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 225-229

Schlenstedt G, Hurt E, Doye V, Silver PA (1993) Reconstitution of nuclear transport with semi-intact yeast. *J Cell Biol* 123: 785-798

Manfred J. Schmitt

Fachrichtung 8.3 - Biowissenschaften
Angewandte Molekularbiologie
Universität des Saarlandes, Geb. A 1.5
Postfach 151150
D-66041 Saarbrücken
Tel.: +49(0)681-302-4730
Fax: +49(0)681-302-4710
Email: mjs@microbiol.uni-sb.de
http://www.uni-saarland.de/fak8/schmitt/index_de.htm

Arbeitsgebiet

Die Arbeitsgruppe befasst sich mit den molekularen Mechanismen der Wirtszell-Penetration und Wirkung mikrobieller und viraler A/B-Toxine. Besonderes Interesse gilt hierbei den zellbiologischen Prozessen der Rezeptor-vermittelten Endozytose, der Faltung und des retrograden Proteintransports, der schützenden Toxin-Immunität sowie der über Zellzyklusarrest, DNA-Synthesehemmung und Apoptose eingeleiteten Zytotoxizität. Darüber hinaus untersucht die Arbeitsgruppe das mitochondriale und peroxisomale Kotargeting von Enzymen, die an der Entgiftung reaktiver Sauerstoffradikale beteiligt sind. Angewandte Projekte im biomedizinischen Bereich fokussieren auf die Herstellung therapeutisch relevanter Proteine und Antimykotika sowie auf die Entwicklung neuartiger Lebend- und Partikel-Impfstoffe auf Basis rekombinanter Hefen und chimärer Viruspartikel.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Protein-Targeting und -Sekretion, Zellzyklus-Regulation, Toxine, rekombinante Viruspartikel, Zelloberflächen-Expression in Hefen, Vakzin-Entwicklung, Antimykotika

Spezielle Methodische Kompetenz

Mutagenese und heterologe Genexpression in Bakterien, Hefen und filamentösen Pilzen
Umfangreiche Hefe- und Bakterien-Stammsammlung
2 - 50 Liter Fermenter zur kontinuierlichen Kultivierung von Mikroorganismen
Membran-Ultrafiltration (bis 200 Liter Volumen)
Genklonierung und DNA-Sequenzierung
2D-Gelelektrophorese mit Zugang zur MALDI-TOF Massenspektrometrie
Herstellung rekombinanter Proteine
Zellfraktionierung und Proteinanalytik (HPLC, FPLC, Western-Analyse)
Mikromanipulator zur Ascus-Dissektion
Fluoreszenzmikroskopie

Wichtigste Publikationen

Heiligenstein S, Eisfeld K, Sendzik T, Jimenez-Becker N, Breinig F, **Schmitt MJ** (2006) Retrotranslocation of a viral A/B toxin from the yeast endoplasmic reticulum is independent of ubiquitination and ERAD. EMBO J 25: 4717-4727

Breinig F, Diehl B, Rau S, Zimmer C, Schwab H, **Schmitt MJ** (2006) Cell surface expression of bacterial esterase A by *Saccharomyces cerevisiae* and its enhancement by constitutive activation of the cellular unfolded protein response. *Appl Environ Microbiol* 72 (in press)

Breinig F, Sendzik T, Eisfeld K, **Schmitt MJ** (2006) Dissecting toxin immunity in virus-infected killer yeast uncovers an intrinsic strategy of self protection. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 3810-3815

Schmitt MJ, Breinig F (2006) Yeast viral killer toxins: lethality and self-protection. *Nat Rev Microbiol* 4: 212-221

Reiter J, Herker E, Madeo F, **Schmitt MJ** (2005) Viral killer toxins induce caspase-mediated apoptosis in yeast. *J Cell Biol* 168: 353-358

Petrova V, Drescher D, Kujumdzieva A, **Schmitt MJ** (2004) Dual targeting of yeast catalase A to peroxisomes and mitochondria. *Biochem J* 380: 393-400

Breinig F, Heintel T, Schumacher A, Meyerhans A, **Schmitt MJ** (2003) Specific activation of CMV-primed human T lymphocytes by cytomegalovirus pp65 expressed in fission yeast. *FEMS Immunol Med Microbiol* 38: 231-239

Breinig F, Tipper DJ, **Schmitt MJ** (2002) Kre1p, the plasma membrane receptor for the yeast K1 viral toxin. *Cell* 108: 395-405

Weiler F, Rehfeldt K, Bautz F, **Schmitt MJ** (2002) The *Zygosaccharomyces bailii* antifungal virus toxin zygocin: cloning and expression in a heterologous fungal host. *Mol Microbiol* 46: 1095-1105

Eisfeld K, Riffer F, Mentges J, **Schmitt MJ** (2000) Endocytotic uptake and retrograde transport of a virally encoded killer toxin in yeast. *Mol Microbiol* 37: 926-940

Frank Schmitz

Fachrichtung 2.1 - Anatomie und Zellbiologie
 Universität des Saarlandes
 Universitätskliniken Geb. 61
 D-66424 Homburg/Saar
 Tel.: +49(0)6841-16-26012
 Fax: +49(0)6841-16-26121
 Email: frank.schmitz@uniklinikum-saarland.de
http://wwwalt.med-rz.uni-sb.de/med_fak/anatomie/06_schmitz.html

Arbeitsgebiet

Die Arbeitsgruppe arbeitet an der molekularen Identifizierung und funktionellen Charakterisierung von Komponenten der aktiven Zonen von Ribbonsynapsen, insbesondere Photorezeptorsynapsen der Netzhaut. In den aktiven Zonen erfolgt die Exozytose synaptischer Vesikel und die Freisetzung des Neurotransmitterinhaltes. Ribbonsynapsen sind tonisch aktive Hochleistungssynapsen, die schnelle Exozytose von synaptischen Vesikeln über sehr lange Zeiträume aufrecht erhalten können und deshalb einen besonders effizienten exozytotischen und endozytotischen Apparat besitzen. Die Aktivität dieser Synapsen ist essentiell für den Sehprozess; Fehlfunktionen dieser Synapsen, die vielfältige Ursachen haben können, führen zur Erblindung.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Synapse, Photorezeptor, Zytoskelett, Exozytose, Endozytose, synaptischer Vesikelzyklus, synaptische Chaperon-Proteine, Neurodegeneration, synaptische Vesikel, aktive Zone

Spezielle Methodische Kompetenz

Lokalisationstechniken auf licht- und elektronenmikroskopischer Ebene
 Transmissionselektronenmikroskopie
 Isolierung von Zellorganellen und Proteinen aus der Netzhaut
 Klonierung und Expression von cDNAs und Reinigung rekombinanter Proteine
 Interaktionsuntersuchungen mittels des Hefe-Zwei-Hybrid-Systems und biochemischer Methoden
 Fluoreszenzspektroskopie
 FRET-Untersuchungen an gereinigten Fusionsproteinen
 Zellkultur und Transfektion von eukaryontischen Zellen
 Retinale Stammzellen
 Transgene (genomische) Technologien

Wichtigste Publikationen

Schmitz F, Tabares L, Khimich D, Strenzke N, de la Villa-Polo P, Castellano-Munoz M, Bulankina A, Moser T, Fernandez-Chacon RF, Südhof TC (2006) CSPalpha deficiency causes massive and rapid photoreceptor degeneration. Proc Natl Acad Sci USA 103: 2926-2931

Schlüter OM, **Schmitz F**, Jahn R, Südhof TC (2004) A complete genetic analysis of neuronal Rab3 function. *J Neurosci* 24: 6629-6637

Fernandez-Chacon R, Wölfel M, Nishimune H, Tabares L, **Schmitz F**, Castellano-Munoz M, Rosenmund C, Montesinos ML, Sanes JR, Schneggenburger R, Südhof TC (2004) The synaptic vesicle protein CSPalpha prevents presynaptic degeneration. *Neuron* 42: 237-251

von Kriegstein K, **Schmitz F** (2003) Expression and assembly of synaptic membrane proteins in ribbon synapses of the developing mouse retina. *Cell Tiss Res* 311: 159-173

Schoch S, Castillo P, Jo T, Mukhargee K, Geppert M, Wang Y, **Schmitz F**, Malenka RC, Südhof TC (2002) RIM1 α forms a protein scaffold for regulating neurotransmitter release at the active zone. *Nature* 415: 321-326

Castillo P, Schoch S, **Schmitz F**, Südhof TC, Malenka RC (2002) Rim1 α is required for presynaptic long-term potentiation. *Nature* 415: 327-330

Schmitz F, Königstorfer A, Südhof TC (2000) RIBEYE, a component of ribbon synapses: A protein's journey through evolution provides insight into synaptic ribbon function. *Neuron* 28: 857-872

Wang Y, Okamoto M, **Schmitz F**, Hofmann K, Südhof TC (1997) RIM is a putative Rab3 effector in regulating synaptic - vesicle fusion. *Nature* 388: 593-598

Schmitz F, Drenckhahn D (1997) Localization of dystrophin and β -dystroglycan in bovine retinal photoreceptor processes extending into the postsynaptic dendritic complex. *Histochem Cell Biol* 108: 249-255

Schmitz F, Bechmann M, Drenckhahn D (1996) Purification of synaptic ribbons, structural components of the active zone complex of photoreceptor synapses. *J Neuroscience* 16: 7109-7116

Martina Sester

Fachrichtung 2.7 - Innere Medizin
 Universität des Saarlandes
 Universitätskliniken Geb. 40
 D-66424 Homburg/Saar
 Tel.: +49(0)6841-16-23557/-23512
 Fax: +49(0)6841-16-23499
 Email: martina.sester@uniklinik-saarland.de
<http://wwwalt.med-rz.uniklinik-saarland.de/nephrologie/swp2.html>

Arbeitsgebiet

Unser Forschungsschwerpunkt liegt in der quantitativen und phänotypischen Charakterisierung der spezifischen Immunantwort gegen eine Reihe klinisch relevanter persistierender Erreger (z. B. CMV, Adenovirus, *M. tuberculosis*, HIV). Die Forschungsprojekte befassen sich mit den T-zellulären Veränderungen, die im immunsupprimierten Patienten eine symptomatische Erkrankung begünstigen. Die Charakterisierung infektiöser Komplikationen in Abhängigkeit von der individuellen Immunitätslage trägt zur Etablierung neuer Monitoring-Verfahren zur Diagnostik infektiöser Komplikationen, zur Steuerung der antiviralen Therapie und zur Individualisierung der medikamentösen Immunsuppression nach Transplantation bei. Diese Projekte werden in Kooperation mit internistischen, chirurgischen und infektiologischen Abteilungen durchgeführt.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Immunologie, T-Zellen, Immunsuppression, Transplantation, Cytomegalievirus, *M. tuberculosis*, HIV, Erreger-spezifische Immunabwehr, Immunmonitoring, T-Zell Diagnostik

Spezielle Methodische Kompetenz

Multiparameteranalysen mittels Durchflußzytometrie
 Antigenspezifischer T-Zell-Nachweis (Intrazelluläres Zytokinstaining, ELISpot-Assay, Tetra- und Pentamertechnik, Cytokine secretion assay)
 Proliferationsassay (³H Thymidin, CFDA-SE)
 ELISA
 Magnetseparationstechniken
 Charakterisierung von Proteinen mittels Western Blot
 Spezielle Geräte: FACS Calibur mit 2-Laserausstattung, Cell-Harvester

Wichtigste Publikationen

Sester U, Junker H, Hodapp T, Schütz A, Thiele B, Meyerhans A, Köhler H, **Sester M** (2006) Improved efficiency in detecting cellular immunity towards *M. tuberculosis* in patients receiving immunosuppressive drug therapy. *Nephrol Dial Transplant* (im Druck)

Breinig T, **Sester M**, Sester U, Meyerhans A (2006) Antigen-specific T cell responses: Determination of their frequencies, homing properties, and effector functions in human whole blood. *Methods* 38: 77-83

Sester U, Gärtner BC, Wilkens H, Schwaab B, Wössner R, Kindermann I, Girndt M, Meyerhans A, Mueller-Lantzsch N, Schäfers HJ, Sybrecht GW, Köhler H, **Sester M** (2005) Differences in CMV-Specific T-Cell Levels and Long-Term Susceptibility to CMV Infection after Kidney, Heart and Lung Transplantation. *Am J Transplant* 5: 1483-1489

Sester M, Sester U, Clauer P, Heine G, Mack U, Moll T, Sybrecht GW, Lalvani A, Köhler H (2004) Tuberculin skin testing underestimates a high prevalence of latent tuberculosis infection in hemodialysis patients. *Kidney Int* 65: 1826-1834

Sester U, Thijssen S, van Bentum K, Neumann F, Kubuschok B, **Sester M**, Köhler H (2004) Rapid identification of preformed alloreactive T cells for use in a clinical setting. *Transplantation* 78: 607-614

Sester M, Gärtner BC, Sester U, Girndt M, Mueller-Lantzsch N, Köhler H (2003) Is the CMV serologic status always accurate? - A comparative analysis of humoral and cellular immunity. *Transplantation* 76: 1229-1231

Sester M, Sester U, Gärtner B, Kubuschok B, Girndt M, Meyerhans A, Köhler H (2002) Sustained high frequencies of specific CD4 T cells restricted to a single persistent virus. *J Virol* 76: 3748-3755

Sester M, Sester U, Gärtner BC, Girndt M, Meyerhans A, Köhler H (2002) Dominance of virus-specific CD8 T cells in human primary cytomegalovirus infection. *J Am Soc Nephrol* 13: 2577-2584

Sester M, Sester U, Alarcon Salvador S, Heine G, Lipfert S, Girndt M, Gärtner B, Köhler H (2002) Age-related decrease in adenovirus-specific T cell responses. *J Infect Dis* 185: 1379-1387

Sester M, Sester U, Köhler H, Schneider T, Deml L, Wagner R, Mueller-Lantzsch N, Pees HW, Meyerhans A (2000) Rapid whole blood analysis of virus-specific CD4 and CD8 T cell responses in persistent HIV infection. *Aids* 14: 2653-2660

Gerald Thiel

Fachrichtung 2.3 - Medizinische Biochemie und Molekularbiologie
 Universität des Saarlandes
 Universitätskliniken Geb. 44
 D-66424 Homburg/Saar
 Tel.: +49(0)6841-16-26504, -26506
 Fax: +49(0)6841-16-26500
 Email: gerald.thiel@uniklinikum-saarland.de
http://wwwalt.med-rz.uni-sb.de/med_fak/biochemie/thiel.html

Arbeitsgebiet

In der Arbeitsgruppe werden die Funktionen und biologischen Aktivitäten von genregulatorischen Proteinen analysiert. Die Forschung konzentriert sich auf zwei Familien von Regulatorproteinen, die Zinkfingerproteine (REST, Egr-1) und die Leuzin-Zipperproteine (CREB, CREB2, c-Jun, ATF2, ATF5, Nrf2). Die genannten Transkriptionsfaktoren werden oft durch zelluläre Stimulation aktiviert, so dass die zugrunde liegenden intrazellulären Signalkaskaden thematisiert werden. Hier sind vor allem sog. "second messenger" wie cAMP und Calcium-Ionen sowie Proteinkinasen und -phosphatasen von entscheidender Bedeutung. Die derzeitigen Projekte im Labor thematisieren die Rolle dieser Transkriptionsfaktoren und Signalmoleküle bei der Kontrolle der Proliferation, der neuronalen Differenzierung und des programmierten Zelltods von Nervenzellen.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Signaltransduktion, Proteinkinasen und -phosphatasen, Transkriptionsfaktoren, Proliferation von Astrozyten, programmierter Zelltod von Nervenzellen, neurale Stammzellen, Chromatin

Spezielle Methodische Kompetenz

Funktionelle Assays für Proliferation und Apoptose
 Differenzierung von neuronalen Stammzellen
 Präparation von Primärkulturen von Astrozyten und Körnerzellen des Cerebellums
 Retro- und lentiviraler Gentransfer
 Transkriptionsassays

Wichtigste Publikationen

Hohl M and **Thiel G** (2005) Cell type-specific regulation of RE-1 silencing transcription factor (REST) target genes. Eur J Neurosci 22: 2216-2230

Thiel G, Al Sarraj J, Vinson C, Stefano L, Bach K (2005) Role of basic region leucine zipper transcription factors CREB, CREB2, activating transcription factor 2 and CAAT/enhancer binding protein α in cAMP response element-mediated transcription. J Neurochem 92: 321-336

Thiel G, Lietz M, Hohl H (2004) How mammalian transcriptional repressors work. Eur J Biochem 271: 2855-2862

Rössler OG, Giehl KM, **Thiel G** (2004) Neuroprotection of immortalized hippocampal neurons by brain-derived neurotrophic factor and Raf-1 protein kinase: Role of extracellular signal-regulated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase. *J Neurochem* 88: 1240-1252

Rössler OG and **Thiel G** (2004) Brain-derived neurotrophic factor, epidermal growth factor, or A-Raf induced growth of HaCaT keratinocytes requires extracellular signal-regulated kinase. *Am J Physiol – Cell Physiol* 286: C1118-C1129

Lietz M, Hohl M, **Thiel G** (2003) RE-1 silencing transcription factor (REST) regulates human synaptophysin gene transcription through an intronic sequence-specific DNA-binding site. *Eur J Biochem* 270: 2-9

Thiel G and Cibelli G (2002) Regulation of life and death by the zinc finger transcription factor Egr-1. *J Cell Physiol* 193: 287-292

Thiel G, Lietz M, Cramer M (1998) Biological activity and modular structure of RE-1 silencing transcription factor (REST), a repressor of neuronal genes. *J Biol Chem* 273: 26891-26899

Schoch S, Cibelli G, **Thiel G** (1996) Neuron-specific gene expression of synapsin I: Major role of a negative regulatory mechanism. *J Biol Chem* 271: 3317-3323

Thiel G, Schoch S, Petersohn D (1994) Regulation of synapsin I gene expression by the zinc finger transcription factor zif268/egr-1. *J Biol Chem* 269: 15294-15301

Andreas Tholey

Fachrichtung 8 - Technische Biochemie (Functional Proteomics Group)

Universität des Saarlandes Geb. A1 5

D-66041 Saarbrücken

Tel.: +49(0)681-302-4157

Fax: +49(0)681-4572

Email : a.tholey@mx.uni-saarland.de

www.uni-saarland.de/~a.tholey

Arbeitsgebiet

Die Arbeitsgruppe arbeitet an der Entwicklung von Techniken zur Protein- und Proteomanalyse beruhend auf chromatographischen Techniken in Kombination mit der MALDI und der Elektrospray Massenspektrometrie. Wichtige Aspekte betreffen dabei die Identifizierung, Quantifizierung und Charakterisierung von Proteinen sowohl in isolierter Form als auch im komplexen zellulären Kontext. Ein Schwerpunkt liegt weiterhin auf der Analytik posttranslatinaler Modifikationen (z.B. Phosphorylierung, Glycosylierung). Weitere Schwerpunkte betreffen die Analytik nichtkovalenter Interaktionen von Proteinen mittels massenspektrometrischer Techniken sowie der Einsatz der Massenspektrometrie für Screening-Prozesse. Anwendung finden die Methoden sowohl bei biotechnologischen und biomedizinisch relevanten Fragestellungen.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Proteinanalytik, Proteomics, Trenntechniken, MALDI Massenspektrometrie, Elektrospray Massenspektrometrie, Bioanalytik, posttranslationale Modifikationen, Biomedizin, Biotechnologie, Systembiologie

Spezielle Methodische Kompetenz

MALDI-Flugzeit Massenspektrometrie mit Option für Tandem-Massenspektrometrie

LC-MALDI Kopplung

Elektrospray Massenspektrometrie

Proteintrennung (Chromatographie)

Identifizierung und Charakterisierung von Proteinen

Analytik posttranslatinaler Modifikationen

Quantifizierung mittels Massenspektrometrie

Nichtkovalente Interaktionen

Wichtigste Publikationen

Zabet-Moghaddam M, Heinzle E, Lasaosa M, **Tholey A** (2006) Pyridinium based ionic liquid matrices can improve the identification of proteins by peptide mass fingerprint analysis with matrix assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 384: 215-224

Tholey A, Zabet-Moghaddam M, Heinzle E (2006) Quantification of peptides for the monitoring of protease catalyzed reactions by MALDI mass spectrometry using ionic liquid matrixes. *Anal Chem* 78: 291-297

Selevsek N, **Tholey A**, Liénard BMR, Heinzle E, Heinz U, Adolph HW, Frère JM, Oldham NJ, Schofield CJ (2006) Studies on ternary metallo- β -lactamase-inhibitor complexes using electrospray ionization mass spectrometry. *J Am Soc Mass Spectrom* 17:1000-1004

Tholey A (2006) Ionic liquid matrices with phosphoric acid as matrix additive for the facilitated analysis of phosphopeptides by matrix assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom* 20: 1761-1768

Tholey A und Heinzle E (2006) Ionic (liquid) matrices for matrix assisted laser desorption/ionization mass spectrometry - applications and perspectives. *Anal Bioanal Chem* 386: 24-37

Tholey A, Toll HJ, Huber CG (2005) Separation and detection of phosphorylated and non-phosphorylated peptides in liquid chromatography-mass spectrometry using monolithic columns and acidic or alkaline mobile phases. *Anal Chem* 77: 4618-4625

Zabet-Moghaddam M, Heinzle E, **Tholey A** (2004) Qualitative and quantitative analysis of low molecular weight compounds by ultraviolet matrix-assisted laser desorption/ionization

Hollemeier K, Heinzle E, **Tholey A** (2002) Identification of oxidized methionine residues in peptides containing two methionine residues by derivatization and MALDI-TOF mass spectrometry. *Proteomics* 2: 1524-1531

mass spectrometry using ionic liquid matrices. *Rapid Commun. Mass Spectrom* 18: 141-148

Tholey A, Pipkorn R, Bossemeyer D, Kinzel V, Reed J (2001) Influence of myristoylation, phosphorylation and deamidation on the structural behaviour of the N-terminus of the catalytic subunit of cAMP-dependent protein kinase. *Biochemistry* 40: 225-231

Tholey A, Reed J, Lehmann WD (1999) Electrospray tandem mass spectrometric studies of phosphopeptides and phosphopeptide analogues. *J Mass Spectrom* 34: 117-123

Jörn E. Walter

Fachrichtung 8.3 - Biowissenschaften
 Universität des Saarlandes Geb. A2 4
 D-66041 Saarbrücken

Tel.: +49(0)681-302-2364

Fax: +49(0)681-302-2703

Email: j.walter@mx.uni-saarland.de

<http://www.uni-saarland.de/fak8/genetik/Deutsch/Arbeitsgruppe/arbeitsgruppe.html>

Arbeitsgebiet

Die Epigenetik ist ein Teilgebiet der Genetik, die sich mit der Vererbbarkeit von Chromatin- und DNA-Modifikationen entlang der Chromosomen beschäftigt. Die Arbeitsgruppe untersucht Faktoren, Mechanismen und Auswirkungen epigenetischer Regulation in Säugern/Menschen und deren Zusammenhang mit Entwicklungsprozessen und Erkrankung. Im Zentrum unserer Untersuchungen stehen die Mechanismen des Genomic Imprinting und der epigenetischen Reprogrammierung in Stammzellen. Darüberhinaus partizipieren wir an dem Humanen Epigenomprojekt in dem epigenomische Landkarten menschlicher Chromosomen erstellt werden.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Epigenomics, DNA-Methylierung, Reprogrammierung in Stammzellen, Genomic Imprinting, epigenetische Vererbung

Spezielle Methodische Kompetenz

Präparation und Charakterisierung von primordialis Keimzellen und frühen Embryonalstadien

Einzelzell-Immunfluoreszenz Mikroskopie

Methoden zur Darstellung von DNA-Methylierung in Genomen

D-HPLC Analysen

Bisulphitsequenzierung (Entwicklung hochsensitiver Methoden)

Wichtigste Publikationen

Bock C, Paulsen M, Tierling S, Mikeska T, Lengauer T und **Walter J** (2006) CpG island methylation in human lymphocytes is highly correlated with DNA sequence patterns, repeat frequencies and predicted DNA structure. PLoS Genet 2: 243-252

Paulsen M, Khare T, Burgard C, Tierling S und **Walter J** (2005) Evolution of the Beckwith-Wiedemann syndrome region in vertebrates. Genome Research 15. 146-153

Lepikhov K und **Walter J** (2004) Differential dynamics of histone H3 methylation at positions K4 and K9 in the mouse zygote. BMC Developmental Biology 4: 12

Hajkova P, Erhardt S, Lane N, Haaf T, El-Maarri O, Reik W, **Walter J** und Surani M (2002) Epigenetic reprogramming in mouse primordial germ cells. Mech Dev 117: 15

El-Maarri O, Buiting K, Peery E G, Kroisel PM, Balaban B, Wagner K, Urman B, Heyd J, Lich C, Brannan CI, **Walter J** und Horsthemke, B. (2001) Maternal methylation imprints on human chromosome 15 are established during or after fertilization. Nature Genetics 27: 341-344

Reik W und **Walter J** (2001) Evolution of imprinting mechanisms: the battle of the sexes begins in the zygote. *Nature Genetics* 27: 255-256

Reik, W und **Walter J** (2001) Genomic imprinting: parental influence on the genome. *Nat Rev Genet* 2: 21-32

Reik W, Dean W und **Walter J** (2001) Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science* 293: 1089-1093

Malagnac F, Wendel B, Goyon C, Faugeron G, Zickler D, Rossignol JL, Noyerweidner M, Vollmayr P, Trautner TA, **Walter J** (1997) A gene essential for de novo methylation and development in *ascobolus* reveals a novel type of eukaryotic DNA methyltransferase structure. *Cell* 91: 281-290

Olek A und **Walter J** (1997) The pre-implantation ontogeny of the h19 methylation imprint. *Nature Genetics* 17: 275-276

Stefan Zeuzem

Fachrichtung 2.7 - Innere Medizin
Universität des Saarlandes
Universitätskliniken Geb. 41
D-66424 Homburg/Saar
Tel.: +49(0)6841-16-23201
Fax: +49(0)6841-16-23267
Email: zeuzem@uniklinikum-saarland.de
<http://www.uniklinikum-saarland.de/gastroenterologie/>

Arbeitsgebiet

Ein zentraler Forschungsschwerpunkt der Klinik für Innere Medizin II liegt in der Identifizierung von Therapieresistenzmechanismen und Optimierung der Therapie bei der chronischen Hepatitis B und C. Neben der Durchführung von klinischen Studien zur Hepatitis B und C spielen phäno- und genotypische Resistenzanalysen sowie die Auswertung klinischer Daten mit biomathematischen Modellen eine zentrale Rolle. Wichtiger Kooperationspartner ist die Abteilung Bioinformatik des Max-Planck-Instituts für Informatik in Saarbrücken. Weitere Forschungsgebiete liegen in der Untersuchung von Mechanismen zur Regulation von Protein-Kinasen, in der Analyse der Signaltransduktion von G-Protein gekoppelten Rezeptoren und Wachstumsfaktoren sowie der molekularen Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Hepatitis B und C, gastrointestinale Onkologie, Diabetes, NAFDL und NASH, Therapie, klinische Studien der Phasen 1-4, Viruskinetik, Resistanzmechanismen, biomathematische Modellierungen

Spezielle Methodische Kompetenz

Sequenzanalysen
Phylogenetische Analysen
Genotypische Resistenzbestimmungen (HBV, HCV)
HCV Replicon zur phänotypischen Resistenzbestimmung
Mathematische Modellierungen
Studienzentrum zur Durchführung klinischer Phase 1-4 Studien
Bioinformatik
klassische Molekularbiologie

Wichtigste Publikationen

Herrmann E, **Zeuzem S**, Sarrazin C, Hinrichsen H, Benhamou Y, Manns MP, Reiser M, Reesink H, Calleja JL, Forns X, Steinmann GG, Nehmiz G (2006) Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with the serine protease inhibitor BILN 2061. *Antivir Ther* 11: 371-376

Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, Buggisch P, Goeser T, Rasenack J, Pape GR, Schmidt WE, Kallinowski B, Klinker H, Spengler U, Martus P, Alshuth U, **Zeuzem S** (2006). Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 130: 1086-1097

von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, Bergk A, Bernsmeier C, Haussinger D, Herrmann E, **Zeuzem S** (2005) Peginterferon-alfa-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 129: 522-527

Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, **Zeuzem S**, Akarca US, Cakaloglu Y, Simon C, So TM, Gerken G, de Man RA, Niesters HG, Zondervan P, Hansen B, Schalm SW (2004) Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 365: 123-129

Zeuzem S, Diago M, Gane E, Reddy KR, Pockros P, Prati D, Shiffman M, Farci P, Gitlin N, O'Brien CB, Lamour F, Lardelli P (2004) Peginterferon alfa-2a (40 kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 127: 1724-1732

Herrmann E, Lee JH, Marinos G, Modi M, **Zeuzem S** (2003) Effect of ribavirin on hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon. *Hepatology* 37: 1351-1358

Elez R, Piiper A, Kronenberger B, Kock M, Brendel M, Herrmann E, Pliquett U, Neumann E, **Zeuzem S** (2003) Tumor regression by combination antisense therapy against Plk1 and Bcl-2. *Oncogene* 22: 69-80

Trojan J, **Zeuzem S**, Randolph A, Hemmerle C, Brieger A, Rädle J, Plotz G, Jiricny J, Marra G (2002) Functional analysis of hMLH1 variants and HNPCC-related mutations using a human expression system. *Gastroenterology* 122: 211-219

Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, O'Grady J, Reichen J, Diago M, Lin A, Hoffman J, Brunda MJ (2000) Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 343: 1666-1672

Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon S, Trepo C, Shiffman ML, **Zeuzem S**, Craxi A, Ling MH, Albrecht J (1998) Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 339: 1493-1499

Richard Zimmermann

Fachrichtung 2.3 - Medizinische Biochemie und Molekularbiologie

Universität des Saarlandes

Universitätskliniken Geb. 44

D-66424 Homburg/Saar

Tel.: +49(0)6841-16-26510, 26511

Fax: +49(0)6841-16-26288

Email: bcrzim@uniklinikum-saarland.de

http://www.med-rz.uni-sb.de/med_fak/biochemie/zimm.html

Arbeitsgebiet

Die Arbeitsgruppe arbeitet an der Charakterisierung der Proteintranslokase der Membran des endoplasmatischen Retikulums im Pankreas. Diese ist verantwortlich für den Transport von z. B. sekretorischen Proteinen aus dem Cytosol in das ER und die Biosynthese vieler Membranproteine. Interessanterweise haben genetische Arbeiten kürzlich Mutationen in verschiedenen Genen, die für Untereinheiten der Translokase kodieren, als Ursache von neurodegenerativen Erkrankungen bzw. der autosomal dominanten polycystischen Lebererkrankung identifiziert. Darüber hinaus wurden ähnliche Mutationen bzw. die Überexpression von derartigen Genen in Assoziation mit humanen Tumoren beobachtet. Dieser Aspekt ist Gegenstand einer Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Wullich der Klinik für Urologie und Kinderurologie.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

Proteinbiogenese, Proteintransport, Proteinfaltung, Proteinassemblierung, Proteinsekretion, Membranproteine, Molekulare Chaperone, Pathologie des Proteintransports, Ribosomen

Spezielle Methodische Kompetenz

Zellfreie Proteinsynthese

Zellfraktionierung

Isolierung von Zellorganellen und Proteinen aus Zellextrakten

Klonierung und Expression von cDNAs und Reinigung der rekombinanten Proteine

Quantifizierung von Proteinen mittels Western Blot

Interaktionsstudien für Proteine mittels 'pull down' und 'surface plasmon resonance' (SPR)

Charakterisierung der Sekundärstruktur von Proteinen mittels FT-IR

Charakterisierung der absoluten Masse von Proteinen und Komplexen mittels MALS

2D-Gelelektrophorese

Fluoreszenzspektroskopie

Wichtigste Publikationen

Jung V, Kindich R, Kamradt J, Jung M, Müller M, Schulz WA, Engers R, Unteregger G, Stöckle M, **Zimmermann R**, Wullich B (2006) Genomic and expression analysis of the 3q25-q26 amplification unit reveals TLOC1/SEC62 as a probable target gene in prostate cancer. *Mol Cancer Res* 4 : 169-176

- Dudek J, Greiner M, Müller A, Hendershot LM, Kopsch K, Nastainczyk W, **Zimmermann R**. (2005) ERj1p has a basic role in protein biogenesis at the endoplasmic reticulum. *Nat Struct Mol Biol* 12: 1008-1014
- Blau M, Mullapudi S, Becker T, Dudek J, **Zimmermann R**, Penczek PA, Beckmann R. (2005) ERj1p uses a universal ribosomal adaptor site to coordinate the 80S ribosome at the membrane. *Nat Struct Mol Biol* 12: 1015-1016
- Wirth A, Jung M, Bies C, Frieß M, Tyedmers J, **Zimmermann R**, Wagner R (2003) The Sec61p complex is a dynamic precursor activated channel. *Mol Cell* 12: 261-268
- Dudek J, Volkmer J, Bies C, Guth S, Müller A, Lerner M, Feick P, Schäfer KH, Morgenstern E, Hennessy F, Blatch GL, Janoscheck K, Heim N, Frieß M, Nastainczyk W, **Zimmermann R** (2002) A novel type of cochaperone mediates transmembrane recruitment of DnaK-like chaperones to ribosomes. *EMBO J* 21: 2958-2967
- Tyedmers J, Lerner M, Bies C, Dudek J, Skowronek M, Haas I, Heim N, Nastainczyk W, Volkmer J & **Zimmermann R** (2000) Homologs of the yeast Sec complex subunits Sec62p and Sec63p are abundant proteins in dog pancreas microsomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 7214-7219
- Dierks T, Volkmer J, Schlenstedt G, Jung C, Sandholzer U, Zachmann K, Schlotterhose P, Neifer K, Schmidt B. & **Zimmermann R** (1996) A microsomal ATP-binding protein involved in efficient protein transport into the mammalian endoplasmic reticulum. *EMBO J* 15: 6931-6942
- Wiech H, Buchner J, **Zimmermann R**, Jakob U (1992) Hsp90 chaperones protein folding in vitro. *Nature* 358: 169-170
- Klappa P, Mayinger P, Pipkorn R, Zimmermann M, **Zimmermann R** (1991) A microsomal protein is involved in ATP-dependent transport of presecretory proteins into mammalian microsomes. *EMBO J* 10: 2795-2803
- Zimmermann R**, Sagstetter M, Lewis MJ, Pelham HRB (1988) Seventy-kilodalton heat shock proteins and an additional component from reticulocyte lysate stimulate import of M 13 procoat protein into microsomes. *EMBO J* 7: 2875-2880

Frank Zufall

Fachrichtung 2.2 - Physiologie

Universität des Saarlandes

Universitätskliniken Geb. 58 (ab Sommer 2007, Geb. 45)

D-66424 Homburg/Saar

Ab 1. Januar 2007

Tel.: +49(0)6841-16-26450

Fax: +49(0)6841-16-26655

Bis Dezember 2006

Email : fzufa001@umaryland.edu

<http://molecularmedicine.umaryland.edu/faculty/default.asp?ID=41>

Arbeitsgebiet

Die Arbeitsgruppe arbeitet an der Aufklärung der genetischen, molekularen und zellulären Grundlagen der Pheromonkommunikation bei Säugetieren, insbesondere Mäusen. Wir sind dabei, chemische Pheromonsubstanzen zu identifizieren, die Signaltransduktionsmechanismen dieser Substanzen zu entschlüsseln, und aufzuklären, wie die Nervenerregung durch diese Substanzen zu bestimmten Verhaltensänderungen in lebenden Mäusen führt. Ein Aspekt dieser Arbeiten beschäftigt sich mit den Mechanismen der olfaktorischen Kompatibilitätserkennung, die ähnlich wie im Immunsystem, von sogenannten MHC Molekülen und deren Peptidliganden abhängt. Ein weiterer Aspekt dieser Arbeiten beschäftigt sich mit den Rezeptoren und Ionenkanälen, die für die Pheromontransduktion verantwortlich sind.

Stichworte zum Arbeitsgebiet

G-Protein gekoppelte Rezeptoren, cAMP-aktivierte Kationenkanäle, TRP Kanäle, Calciumregulation, chemische Kommunikation, MHC Moleküle, Peptidliganden, Hormonregulation, Sozialverhalten

Spezielle Methodische Kompetenz

Physiologische Messungen im olfaktorischen System

Elektrophysiologie

Patch Clamp Analyse

Ionenkanäle

Hochauflösende Fluoreszenzmikroskopie

Konfokalmikroskopie

Phänotypische Analyse von Knockoutmäusen

Verhaltensanalyse von Mäusen

Protein- und Genexpression

Wichtigste Publikationen

Brennan PA, **Zufall F** (2006) Pheromonal communication in vertebrates. *Nature* (in press)

Leinders-Zufall T, Brennan PA, Widmeyer P, Chandramani PS, Maul-Pavicic A, Jäger M, Li XH, Breer H, **Zufall F**, Boehm T (2004) MHC class I peptides as chemosensory signals in the vomeronasal organ. *Science* 306: 1033-1037

Lucas P, Ukhanov K, Leinders-Zufall T, **Zufall F** (2003) A diacylglycerol-gated cation channel in vomeronasal neuron dendrites is impaired in *TRPC2* mutant mice: Mechanism of pheromone transduction. *Neuron* 40: 551-561

Kelliher KR, Ziesmann J, Munger SD, Reed RR, **Zufall F** (2003) Importance of the *CNGA4* channel gene for odor discrimination and adaptation in behaving mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 4299-4304

Del Punta K, Leinders-Zufall T, Rodriguez I, Jukam D, Wysocki CJ, Ogawa S, **Zufall F**, Mombaerts P (2002) Deficient pheromone responses in mice lacking a cluster of vomeronasal receptor genes. *Nature* 419: 70-74

Leypold BG, Yu CR, Leinders-Zufall T, Kim MM, **Zufall F**, Axel R (2002) Alterations in sexual and social behaviors in *trp2* mutant mice. *Proc Natl Acad Sci.USA* **99**: 6376-6381

Munger S, Lane AP, Zhong H, Leinders-Zufall T, Yau K-W, **Zufall F**, Reed RR (2001) Central role of the *CNGA4* channel subunit in Ca^{2+} -calmodulin-dependent odor adaptation. *Science* 294: 2172-2175

Leinders-Zufall T, Lane AP, Puche AC, Ma W, Novotny M, Shipley MT, **Zufall F** (2000) Ultrasensitive pheromone detection by mammalian vomeronasal neurons. *Nature* 405: 792-796

Kingston P, **Zufall F**, Barnstable CJ (1996) Rat hippocampal neurons express genes for both rod retinal and olfactory cyclic nucleotide-gated channels: Novel targets for cAMP/cGMP function. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 10440-10445

Ahmad I, Leinders-Zufall T, Kocsis JD, Shepherd GM, **Zufall F**, Barnstable CJ (1994) Retinal ganglion cells express a cGMP-gated cation conductance activatable by nitric oxide donors. *Neuron* 12: 155-165

Mitgliederverzeichnis

Name	Seite
Becherer, Ute	5
Biondi, Ricardo	7
Bloch, Wilhelm	9
Böhm, Michael	11
Bruns, Dieter	13
Cavalié, Adolfo	15
Faßbender, Klaus	17
Flockerzi, Veit	19
Freichel, Marc	21
Grässer, Friedrich	23
Griesemer, Désirée	25
Hartmann, Rolf	27
Hartmann, Tobias	29
Herrmann, Eva	31
Hoth, Markus	33
Jung, Martin	35
Kästner, Lars	37
Klein, Christian	39
Laufs, Ulrich	41
Leinders-Zufall, Trese	43
Lengauer, Thomas	45
Lipp, Peter	47
Löbrich, Markus	49
Maack, Christoph	51
Meese, Eckart	53
Menger, Michael	55
Meyerhans, Andreas	57
Montenarh, Mathias	59
Müller-Lantzsch, Nikolaus	61
Niemeyer-Hoth, Barbara	63
Philipp, Stephan	65
Rettig, Jens	67
Sarrazin, Christoph	69
Scheidig, Axel	71
Schlenstedt, Gabriel	73
Schmitt, Manfred	75
Schmitz, Frank	77
Sester, Martina	79
Thiel, Gerald	81
Tholey, Andreas	83
Walter, Jörn	85
Zeuzem, Stefan	87
Zimmermann, Richard	89
Zufall, Frank	91

Stichwort-/Methodenverzeichnis

Stichwort	Seite(n)
α -Teilchen, Exposition	49
β -Adrenozeptoren	51
2D-Gelelektrophorese	75, 89
2-Photonen Anwendungen	37, 47
2-Photonen-Mikroskopie	25
3D-Imaging	37, 47
^3H Thymidin	79
<i>ab-initio</i> Niveau	39
Ableitung neuronaler Aktivität <i>in vivo</i>	15
aDMA	23
Aktive Zone	77
Algorithmen in der Bioinformatik	45
Allergie	21
Alterungsprozesse, Zelluläre	41
Alzheimer Krankheit	17, 29, 67
Amantadin	69
Amperometrie	67
Angiogenese, Angiointegration	55
Angiologie und Schrittmachertechnologie	11
Antigene, immunogene	53
Antigenspezifischer T Zell-Nachweis	79
Antiinfektiva	39
Antikörper, monoklonale	23, 61
Antikörper, monospezifische	61
Antikörper, polyklonale	35
Antikörperproduktion	35
Antimykotika	75
Apoptonekrose	55
Apoptose	59, 81
Apoptotischer Zelltod, <i>in vivo</i> Analyse	55
Array-CGH	53
Artemis	49
Arteriosklerose, Tiermodelle	41
Arzneimitteltherapie	19
Arzneistoffdesign	27
Arzneistoffsynthese	27
Ascus-Dissektion	75
Assay-Entwicklung	39
Assayentwicklung zur Wirkstofftestung	27
Astrozyten, Proliferation	81
Ataxia Telangiectasia	49
Atherogenese	41
Atherosklerose	11
Autoimmunerkrankungen	45
Bacteriomatch-2-Hybrid	63
Bakterien-Stammsammlung	75
Bestrahlung (Röntgen, γ)	49
Bildanalyse	5
Bildgebende Verfahren	5
Bindegewebszellen	41
Bioanalytik	83
Biochemische Techniken	67
Bioinformatik	31, 39, 45, 87
Biomathematische Modellierungen	87
Biomedizin	83
Biomolekulare Simulationsmethoden	39
Biotechnologie	83
Biotinylierung	63
Bisulphitsequenzierung	85
Blitzlichtphotolyse	67
Blutdruckregulation	21
Blutleukozyten, primäre	57
Botulismus	67
BRCA1/2	49

Calcium	13, 21, 25, 33, 37, 43, 47, 51, 65, 67, 91
Calciumeinstrom	21
Calcium-Imaging	65, 67
Calciumkanäle	25, 33
Calciumregulation	43, 91
Calciumsignale	25, 33, 37, 47, 65
Calciumspeicher	65
cAMP	43
cDNA	13, 21, 53, 59, 63, 65, 73, 77, 89
Cell-Harvester	79
CFDA-SE	79
Chaperone, molekulare	35, 89
Chaperon-Proteine, synaptische	75
Chemische Biologie	39
Chemische Kommunikation	91
Chemische Synthesen	27
Cholesterin	29
Chromaffine Zelle	5
Chromatin	81
Chromatographie	83
Chromosomale Analyseverfahren	49
Co-IP	63
Cytofluorimetrie	59
<i>Cytokine secretion assay</i>	79
Cytomegalievirus	79
Dendritische Zellen, Erzeugung	57
Dephosphorylierungsreaktionen	59
D-HPLC Analysen	85
Diabetes	87
Diät	29
DNA-Methylierung	85
DNA-Sequenzierung	21, 75
Docking	7, 67
Doppelstrangbruch (Reparatur, Quantifizierung)	49
Dosimetrie	49
Durchflußzytometrie	49, 65, 79
EEG- und EKG-Ableitung an Tiermodellen	15
Einzelzell-Immunfluoreszenz Mikroskopie	85
Elektromechanische Kopplung	51
Elektronenmikroskopie	13, 77
Elektrophysiologie	15, 19, 43, 51, 63, 67, 91
Elektrospray-Massenspektrometrie	83
ELISA	29, 53, 79
ELISpot-Assay	79
Embryotransfer	21
Endokrinologie	27
Endothelfunktion, Regulation	41
Endotheliale Progenitorzellen (EPC)	11
endothelialen Vorläuferzellen	41
Endothelzellbiologie	9, 11, 21, 41
Endothelzellen, primäre	21
Endothelzell-Interaktion, <i>Staphylococcus aureus</i>	55
Endozytose	77
Enzymaktivitätsbestimmung	29
Enzymhemmstoffe	39
Enzyminhibitoren	27
Epifluoreszenzmikroskopie	51
Epigenetische Vererbung	85
Epigenomics	45, 85
Ernährung, Zelluläre Effekte	41
Erregungs-Kontraktions-Kopplung	37, 47
Erythrozyten	37, 47
Eukaryontenzellkulturen	59
Exozytose	5, 13, 67, 77
Expressionsdaten	45

Expressionsprofil	29
FACS	65, 79
Fermenter	75
Fettstoffwechsel	29
Fluoreszenz <i>in situ</i> Hybridisierung (FISH)	53, 57
Fluoreszenz Lifetime Imaging (FLIM),	37, 47
Fluoreszenzaktivierte Zellsortierung	57
Fluoreszenzmikroskopie	9, 61, 75, 91
Fluoreszenzproteine	37, 47
Fluoreszenzspektroskopie	37, 47, 71, 77, 89
Follikulogenese, <i>in vivo</i> Analyse	55
Förster Resonanz Energie Transfer (FRET);	37, 47
FPLC	75
Freie Radikale	9
FRET-Untersuchungen	77
FT-IR	89
Fusion	67
Fusionsproteine	9, 77
Gastrointestinale Onkologie	87
Gefäßentwicklung	9
Genamplifikationen	53
Genexpression	41, 61, 91
Genfunktion	41
Genklonierung	61, 75
Genomanalysen, computergestützt	53
Genomic Imprinting	85
Genomische Hybridisierung (Array-CGH)	53
Genomische Instabilität	49
Gentargeting in embryonalen Stammzellen	21
Gentransfer, Retro- und lentiviraler	81
Gentypisierung	21
GFP-Fluoreszenz	73
Glatte Muskelzellen	21, 41
G-Protein gekoppelte Rezeptoren	91
G-Proteine an Gefäßen	11
G _q -gekoppelte Signalwege	37, 47
Großtierexperiment	55
H2AX	49
HCV Replikation <i>in vitro</i> , Mathematische Modelle	31
HCV RNA Quantifizierung	69
HCV-Pseudotypen	69
HCV-Replikonmodell	69
Hefegenetik	73
Hefe-Stammsammlung	75
Hefe-Zwei-Hybrid-System	73, 77
Hemmstoffdesign, strukturbasiert	39
Hemmstoffsynthese	39
Hepatitis B	69, 87
Hepatitis C	45, 57, 69, 87
Herzinsuffizienz	11, 51
Herzrhythmusstörungen	37, 47
Herztransplantation (Maus)	55
Heterologe Expression in Säugerzellen	65
<i>high throughput</i> Sequenzierung	69, 75
<i>High-Content</i> Screening	37, 47
Hirntumoren	53
Histaminfreisetzung	21
HIV	79
HIV Resistenz	45
Homologie-Modelling	27
Hormone	43
Hormonregulation	91
HPLC	75
Imaging-Verfahren	15, 19, 25, 55
Immunabwehr, Erreger-spezifische	79
Immundefizienzvirus, humanes	57
Immunfluoreszenz	73
Immunfluoreszenzmikroskopie	13, 49, 59
Immunmonitoring	79

Immunohistochemie, quantitative	9
Immunologie	79
Immunoscreening	53
Immunozytochemie	43
Immunsuppression	79
Immunsystem	33
<i>In vitro</i> interaction assays	7
<i>In vitro</i> und <i>in vivo</i> Modellsysteme	19
Inotrop-wirksame Pharmaka	11
Interaktionspartner	63
Interaktionsstudien von Proteinen	61
Interventionelle Kardiologie	11
Intrazelluläre Ionenhomöostase	11
Intrazelluläres Zytokinstaining	79
Ionenkanäle	15, 19, 43, 91
Ionisierende Strahlung	49
Ischämie-Reperfusion	55
Ischämischer Schlaganfall, Pathogenese	41
<i>Isothermal titration calorimetry</i>	7
Kalzium	siehe Calcium
Kapazitätsmessungen	67
Kardiomyozyten	21, 37, 47
Kardiotoxische Pharmaka	11
Kardiovaskuläre Erkrankungen	27
Kationenkanäle, cAMP-aktivierte	91
Kationenkanäle, rezeptorgesteuerte	65
Kernporenkomplex	73
Kinasen	7, 71
Kinasereaktionen	59
Kliniknahe Untersuchungen	17
Klinische Studien (Phasen 1-4, monozentrisch, multizentrisch)	11, 41, 87
Klonierung	69
Knockoutmäuse (phänotypische Analyse, Verhaltensanalyse)	91
Kohlefaseramperometrie	13
Konfokalmikroskopie	43
Konfokalmikroskopie, High-Speed	37, 47
Konformationsänderungen	7
Kontraktionskraftmessung	51
Körnerzellen (Cerebellum)	81
Körperliche Aktivität, molekulare Effekte	41
Krafffeld-Niveau	39
Krebsentstehung	49
Kurvenschätzungen	31
Langendorff-Perfusion	41
<i>Laser scanning microscopy</i>	9
LC-MALDI Kopplung	83
Lebendzell-Imaging	37, 47
Lebendzellmikroskopie	49
Leukozyten- & Plättchen-Endothelzell-Interaktion	55
Lichtmikroskopie	77
<i>Ligand fishing</i>	27
Lipidanalyse	29
Lipidstoffwechselstörungen	41
Lokalisationstechniken	77
Lungentumore	53
Lymphozyten	33
Lymphozyten-Subpopulationen	25
<i>M. tuberculosis</i>	79
Magnetseparationstechniken	79
Makrophagen, Erzeugung	57
MALDI-TOF Massenspektrometrie	75
MALS	89
Massenspektrometrie	27
Massenspektrometrie	73, 75, 83
Mastzellen	21, 25
Mastzellen	25
Mathematische Modellierung	31
Maustrainingsmodelle	9
Mechanotransduktion	9

<i>Medium-throughput</i> Screening	39
Membranfusion	13
Membrankapazität	7, 13
Membranproteine	25, 35, 63, 65, 71, 89
Membranprotein-Rekonstitution	35
Membran-Ultrafiltration	75
Metaanalysen	31
Methyltransferasen	71
MHC Moleküle	91
Mikrochirurgie	43
Mikromanipulator	75
Mikroperfusion	43
mikroRNA	23
Mikrovaskuläre Dysfunktion	55
Mikrowellengestützte Synthesen	27
miRNA	23
mi-RNA	61
Mitochondriale Energetik	51
Mitochondrien	33
Molekulare Sonden	39
Molekulare Virologie	23
Molekulares Docking	27
Moleküllokalisierung und -klustering	9
mRNA	45
MS	17
<i>Multi-Beam Scanner</i>	37, 47
Multifluoreszenzmikroskopie, Intravitale	55
Multiparameteranalysen	79
Multivariate statistische Verfahren	31
Mureinbiosynthese	39
Mutagenese	63, 65, 73, 75
Myokardhypertrophie	41
Myokardiale Zellen	41
NAFDL	87
NASH	87
Nekrapoptose	55
Neoangiogenese	41
Neo-Hepatozyten	57
Neointimaformation	51
Nervenzellen	67
Netzhaut, Zellorganellen und Proteine	77
Neurobiologie	29
Neurodegeneration	17, 29, 77
Neurodegenerative Krankheiten	45
Neuroendokrine Zellen	67
Neuroimmunologie	17
Neuroinflammation	17
Neuronale Botenstoffe	43
Neuronale Zellkulturen	15, 29, 67
Neuropeptide	43
Neuropharmakologie	15
Neurophysiologie	15
Neurotransmitter	13, 43
Nichtkovalente Interaktionen	83
Northern Blot	21, 23, 53
Nukleozytoplasmatischer Transport	73
Oberflächenexpression (Biotinylierung)	63
Olfaktorik	43, 91
Omega 3 Fettsäuren	29
Onkogenese	23
Onkologie	27
Organbadpharmakologie	21
Organoidtransplantation	55
Oxymetrie, Intravitale polarographische	55
Parallelsynthesen	27
Parkinsonkrankheit	17
Patch-Clamp-Techniken	5, 15, 25, 37, 43, 47, 51, 63, 67, 91
Pathologie des Proteintransports	89

PCR	51, 53, 57
Peptidbibliotheken	35
Peptidliganden	91
Peptidspotanalysen	35
Peptidsynthesen	35, 59
Pharmakologie (Experimentell, Klinisch)	11, 19
Pheromone	43
Phosphatasen	71
Phosphatasereaktionen	59
Phosphorylierungsreaktionen	59
Photorezeptor	77
Physiologische Messungen	91
Polymerasekettenreaktion	siehe PCR
Posttranslationale Modifikationen	83
Primäre Säugerzellen	65
Priming	5, 67
Primordiale Keimzellen	85
Prokaryontenzellkulturen	59
Proliferationsassay	79
Proteaseinhibitor	69
Proteasen	39
Proteinanalytik	35, 75, 83
Proteinassemblierung	63, 89
Proteinaufreinigung	71
Proteinbiogenese	89
Proteincharakterisierung	83
Proteindynamik	39
Proteine, rekombinante	75
Proteinexpression	39, 71, 91
Proteinfaltung	89
Proteingrafik	71
Proteinidentifizierung	83
Proteininteraktionsstudien	35
Proteinkinasen	7, 81
Proteinkristallisation	39, 71
Protein-Ligand Docking	45
Proteinlokalisierung	61
Proteinmethylierung	23
Proteinmodifizierung	35
Proteinphosphatasen	81
Proteinphosphorylierung	7
Protein-Protein-Wechselwirkungen/Interaktionen	59, 61, 65, 71
Proteinquantifizierungen	35
Proteinreinigung	39, 59, 61
Proteinsekretion	75, 89
Proteinsequenzierung	35
Proteinstrukturvorhersage	39
Protein-Targeting	75
Proteintranslokase	35
Proteintransport	59, 71, 73, 89
Proteoliposomen	35
Proteomics	83
Pseudotypen	69
<i>Pull down</i> Assays	7, 13, 65, 73, 89
Pulsfeldgelelektrophorese	49
Radioligandenbindungsassays	51
Ran GTPase	73
regenerativer Zellersatz	11
Rekombination	57
Repetitive Elemente	53
Replikon	69
Resistenzmechanismen	87
Resistenzanalysen	31
Retroviren, humane endogene	53
Ribavirin	69
Ribosomen	89
RNA-Nachweisverfahren	65
Röntgenstrukturaufklärung	71
RT-PCR	9, 15, 53, 69

Säugerzellkultivierung	49
Säulenchromatographie	73
Schwefeloxidation	71
Screeningverfahren	27
SDMA	23
SDS-PAGE	73
Second Messenger-Moleküle	43
Sekretasen	29
Sekundäre Modifikationen	63
Sekundärstruktur von Proteinen	89
Semipräparative HPLC	27
Sepsis	55
Signalintegration	43
Signalkaskade	43
Signalmodulation	43
Signaltransduktion	9, 11, 41, 43, 71, 81
<i>Small molecular weight compounds</i>	7
SNARE-Komplex	67
Southern Blot	23, 53
Sozialverhalten	91
Speicher-abhängige Kanäle	65
Sphäroid Transplantation	55
Sphingomyelin	29
Splicing	59
Stammzellen, Biologie	11
Stammzellen, Differenzierung	9
Stammzellen, embryonale	21
Stammzellen, neurale	81
Stammzellen, Reprogrammierung	85
Stammzellen, residierende myokardiale	11
Stammzellen, retinale	77
Statistische Algorithmen	31
Statistische Beratung	31
Statistische Bildverarbeitung	31
Statistische Planung und Auswertung klinischer Studien	31
Statistische Sequenzanalysen	31
Statistisches Lernen	45
Stickstoffmonoxidsynthasen	9
Strahlenempfindlichkeit	49
Struktur-Funktionsanalyse	45, 63
Struktur-Wirkungs-Beziehungen	39
Substanzbibliotheken	27
<i>Surface plasmon resonance (SPR)</i>	89
Synapse	77
Synapse, immunologische	67
Systembiologie	83
Tandem-Massenspektrometrie	83
Taqman-PCR	51
Telemetrische Blutdruck- und EKG-Messung	21
Tetanus	67
Tetra- und Pentamertechnik	79
Therapie	29, 87
Tiermodelle	9, 15, 17, 41
Tissue-Engineering	55
T-Lymphozyten	25
Totalreflektionsmikroskopie	67, 7
Toxikologie	19
Toxine	75
Transendotheliale Zellmigration	9
Transfektion eukaryontischer Zellen	77
Transfektion neuronaler Zellkulturen	15
Transferreaktionen	71
Transformation	61
Transgene (genomische) Technologien	19, 77
Transgene Krankheitsmodelle	21
Transkriptionsassays	81
Transkriptionsfaktoren	81
Transkriptionsregulation	59
Transmissionselektronenmikroskopie	77

Transplantation	55, 79
Transportrezeptoren	73
Trauma	55
Trenntechniken	83
TRP-Kanäle, -Proteine	25, 63, 65, 91
Tumormarker, diagnostische	53
Tumorstamminologie	61
T-Zell Diagnostik	79
T-Zellaktivierung	25, 33, 57
T-Zellen	79
Ultrastrukturelle Analysen	9
Ultrastrukturelle Immunohistochemie	9
UV-Blitzphotolyse	13, 37, 47
Vakzin-Entwicklung	75
Verbindungen mit kleinen Molekulargewichten	5
Verhaltenstests an Tiermodellen	15, 9
Vesikel, Beweglichkeit	5
Vesikel, synaptische	77
Vesikelrecycling	67
Vesikelzyklus, synaptischer	77
Virostatika	27
Virtuelles Screening	27
Virusevolution	57
Viruskinetik	31, 87
Viruspartikel, rekombinante	75
Virusproteine	71
Virusvarianten	57
Vitalimaging	9
Vitalreporter Techniken	9
Vorhofflimmern, molekulare Pathogenese	41
Western Blot	13, 21, 23, 29, 53, 63, 73, 75, 79, 89
Wirbelsäulen Chirurgie	55
Wirkstoffdesign und -optimierung	27
Wirkstoff-Screening	45
Wirkstofftestung	27
Zell- und Molekularbiologie	17, 19, 23, 29, 41, 67
Zell-Extrazellulärmatrixinteraktion	9
Zellfraktionierung	35, 59, 61, 75, 89
Zellfreie Proteinsynthese	89
Zellkultur	77
Zellkulturen	23
Zellkulturmodelle	41
Zelloberflächen-Expression in Hefen	75
Zellorganellen	35, 73, 89
Zellprogrammierung	57
Zelltod, programmierter (Nervenzellen)	81
Zellzykluskontrolle	49
Zellzyklus-Regulation	75
Zytogenetik	53
Zytoskelett	77

