

## Anhang

### Veröffentlichungen im Rahmen der Promotion

#### Peer-reviewed Originalpublikationen

**Müller, M.M.**, Singer, B.B., Klaile, E., Öbrink, B. und Lucka, L. (2005) Transmembrane CEACAM1 affects integrin-dependent signaling and regulates extracellular matrix protein-specific morphology and migration of endothelial cells, *Blood*, 105, 3925-3934.

Klaile, E., **Müller, M.M.**, Singer, B.B., Reutter, W. und Lucka, L. (2005) CEACAM1 functionally interacts with filamin A and exerts a dual role in the regulation of cell migration. *J. Cell Sci.*, 118, im Druck.

Singer, B.B., Klaile, E., Scheffrahn, I., **Müller, M.M.**, Öbrink, B. und Lucka, L. (2005) The cell adhesion receptor CEACAM1 mediates the delay of spontaneous and Fas ligand-induced apoptosis in rat neutrophilic granulocytes, *Eur. J. Immunol.*, 35, 1949-59.

Budt, M., Michely, B., **Müller, M.M.**, Reutter, W. und Lucka, L. (2002) Secreted CEACAM1 splice variants in rat cell lines and *in vivo* in rat serum. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 292, 749-755.

#### In Vorbereitung:

**Müller, M.M.**, E. Klaile, B.B. Singer, M. Budt, und L. Lucka. Cell density and partitioning into lipid raft-like membrane microdomains regulate tyrosine phosphorylation of CEACAM1-4L and its association with SHP-2.

**Müller, M.M.**, E. Klaile, B.B. Singer, und L. Lucka. Differential regulation of CEACAM1-Expression in epithelial cells by retinoic acid.

Klaile, E., **Müller, M.M.**, Singer, B.B., und L. Lucka. Nuclear-cytoplasmic shuttle of the polymerase delta-interacting protein p38 (poldip) and its interaction with the cytoplasmic part of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1.

## Vorträge auf internationalen Kongressen

2003 14<sup>th</sup> Annual International CEA Symposium, München. "CEACAM1 (CD66a) a potent regulator of endothelial differentiation", **M.M. Müller**, Postertalk.

2003 Keystone Symposia, Signaling Via Cell-Cell Interactions, Keystone, Colorado, USA. "CEACAM1 (CD66a) a potent regulator of endothelial differentiation". **M.M. Müller**

2005 15<sup>th</sup> Annual International CEA Symposium, Potsdam. "Cell density and partitioning into lipid raft-like membrane microdomains regulate tyrosine phosphorylation of CEACAM1-4L and its association with SHP-2". **M.M. Müller**

## Buchkapitel

Lucka, L., **M.M. Müller**, M. Budt, E. Ragge, und B.B. Singer. Multifunctional carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule 1 (CEACAM1). In: Cell Adhesion Molecules in Health and Disease -Falk Workshop. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands 2003, (Pages 83-92).

## Posterbeiträge, Abstracts

- Budt, M., **Müller, M.M.**, Reutter, W. & Lucka, L. (2000). Clustering modulates CEACAM1 tyrosine phosphorylation through the tyrosine phosphatase SHP2. 1<sup>th</sup> Meeting of the European Life Science Organisation (ELSO), Genf, Schweiz. *Eur. J. Cell Biol.* 52, 192.
- **Müller, M. M.**, Michely, B., Budt, M., B.B. Singer, Reutter, W. & Lucka, L. (2002) CEACAM1 (CD66a) acts as a regulator of adhesion and differentiation. *Proceedings of the Annual Meeting of the Signal Transduction Society*, Weimar, Germany.
- **Müller, M. M.**, Singer, B.B., Ragge, E., Reutter, W. & Lucka, L. (2003) CEACAM1 (CD66a), a potent regulator of cell differentiation. *Proceedings of the International Falk Workshop "Cell Adhesion Molecules in Health and Disease", Annual Meeting of the German Association for the Study of the Liver (GASL)*, Berlin, Germany.
- Ragge, E., Singer, B.B., **Müller, M.M.**, Reutter, W. und Lucka, L. (2003) One new protein interacting with the cytoplasmic tail of rat CEACAM1. *Proceedings of the 14th Annual International CEA Symposium*, Frauenchiemsee, Germany.

- **Müller, M. M.**, Singer, B.B. Ragge, E. Reutter, W., Öbrink, B. und Lucka, L. (2003) Rat CEACAM1 as a potent regulator of cell differentiation. *Proceedings of the 14th Annual International CEA Symposium*, Frauenchiemsee, Germany.
- Singer, B.B., Scheffrahn, I., Kammerer, R., **Müller, M.M.**, Ragge, E., Öbrink, B. Reutter, W. und Lucka, L. (2003) Expression pattern and function of CEACAM1 in rat neutrophilic granulocytes. *Proceedings of the 14th Annual International CEA Symposium*, Frauenchiemsee, Germany.
- Singer, B.B., Scheffrahn, I., Kammerer, R., **Müller, M.M.**, Ragge, E., Öbrink, B., Reutter, W. & Lucka, L. (2003) Inhibition of spontaneous and FasL induced apoptosis of neutrophilic granulocytes by CEACAM1 (CD66a). 34th Annual Meeting of the German Society of Immunology, Berlin, Germany; *Immunology* 208, 221-222.
- Ragge, E., **Müller, M.M.**, Singer, B.B., Reutter, W. & Lucka, L. (2004) Filamin A - a novel CEACAM1 interacting protein. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Zellbiologie, Berlin, Germany; *Eur. J. Cell Biol.* 83, Suppl. 54, 44.
- Lucka, L.; **Müller, M.M.**; Klaile, E.; Wagener, C. & Singer, B.B. (2005) Signaling of CEACAM1, a major carrier of LewisX structures in granulocytes, is regulated by cell density and partitioning into lipid raft-like structures. *Proceedings of the XVIII International Symposium on Glycoconjugates*, Florenz, Italy.
- Klaile, E., **Müller, M.M.**, Kannicht, C., Singer, B.B. & Lucka, L. (2005) CEACAM1 functionally interacts with filamin A and exerts a dual role in the regulation of cell migration. *Proceedings of the 15<sup>th</sup> Annual International CEA Symposium*, Potsdam-Babelsberg, Germany.
- **Müller, M. M.**, Singer, B.B., Klaile, E. & Lucka, L. (2005) Cell density and partitioning into lipid raft-like membrane microdomains regulate tyrosine phosphorylation of CEACAM1-4L and its association with SHP-2. *Proceedings of the 15<sup>th</sup> Annual International CEA Symposium*, Potsdam-Babelsberg, Germany.
- Singer, B.B., **Müller M.M.**, Klaile, E. Kammerer, R., Öbrink, B. & Lucka, L. (2005) Functional analysis of CEACAMs in rat and human granulocytes. *Proceedings of the 15<sup>th</sup> Annual International CEA Symposium*, Potsdam-Babelsberg, Germany.
- Ragge, E., **Müller, M.M.**, Kannicht, C., Singer, B.B., Reutter, W. & Lucka, L. (2005) CEACAM1 functionally interacts with filamin A and exerts a dual role in the regulation of cell migration. *Proceedings of the Annual Fall Meeting, German Society for Biochemistry and Molecular Biology (GBM)*, Berlin/Potsdam, Germany.
- **Müller, M.M.**, Singer, B.B., Ragge, E. & Lucka, L. (2005) Cell density and partitioning into lipid raft-like membrane microdomains regulate tyrosine phosphorylation of CEACAM1-4L and its association with SHP-2. *Proceedings of the Annual Fall Meeting, German Society for Biochemistry and Molecular Biology (GBM)*, Berlin/Potsdam, Germany.

## Lebenslauf

Mario Marco Müller  
geboren am 3. März 1972 in Berlin

1978-1984	Besuch der Grundschule am Karpfenteich, Berlin-Steglitz
1984-1991	Besuch des Willy Graf Gymnasiums, Berlin-Steglitz
Juni 1991	Abitur
Februar 1992-Februar 1994	Ausbildung zum Technischen Assistenten für chemische und biologische Laboratorien. Lette-Verein Berlin, Technische Berufsfachschule
April 1994	Beginn des Studiums Biochemie an der Freien Universität Berlin
Mai 1997	Vordiplom im Studiengang Biochemie
Dezember 1998	Diplomhauptprüfung
Januar 1999-September 1999	Diplomarbeit "Charakterisierung cytoplasmatischer Liganden des Zell-Zell-Adhäsions-moleküls CEA-CAM1" am Institut für Molekularbiologie und Biochemie, Fachbereich Humanmedizin der FU Berlin unter Anleitung von Prof. Dr. Werner Reutter
Oktober 1999 - Dezember 1999	Beschäftigung als Wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Frau PD Dr. Kerstin Danker im Rahmen des SFB 366, Teilprojekt C8; am Institut für Molekularbiologie und Biochemie, Fachbereich Humanmedizin der FU Berlin.
ab Januar 2000	Promotionsbeginn unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Werner Reutter, in der Arbeitsgruppe von Herrn PD Dr. Lothar Lucka im Rahmen des SFB 366, Teilprojekt C1 am Institut für Molekularbiologie und Biochemie, Fachbereich Humanmedizin der FU Berlin. Jetzt: Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin

## Abkürzungsverzeichnis

APS	Ammoniumpersulfat
AS	Aminosäure
BCA	Bichinoninsäure
BGP	biliäres Glykoprotein, human
BrdU	5-Brom-2'-desoxyuridin
bp	Basenpaar
BSA	Bovines Serumalbumin
CAM	Zell-Adhäsions-Molekül
CBB	Coomassie brilliant blue
CC1	CEACAM1
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CEACAM	<u>C</u> arcino <u>e</u> mbryon <u>i</u> c <u>A</u> ntigen- <u>R</u> elated- <u>C</u> ell- <u>A</u> dhesion- <u>M</u> olecule
CHAPS	3-[(3-cholamidopropyl) dimethylammonio]-1-propan sulfonat
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Deoxyribonucleic acid
dNTP	Desoxynucleosidtriphosphat
DTT	Dithiothreitol
EGF	Epidermal growth factor
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
EZM	Extrazelluläre Matrix
FACS	Fluorescence-activated cell scanning
FAK	Focal adhesion kinase
FITC	Fluorescein-Isothiocyanat
FPLC	Fast protein liquid chromatography
GST	Glutathion-S-Transferase
HDMECs	Human dermal microvascular endothelial cells
Hepes	N-[2-Hydroxyethyl]piperazin-N'-[2-ethansulfonsäure]
HUVECs	Human umbilical vein endothelial cells
Ig	Immunglobulin
IP	Immunpräzipitation
ITAM	Immunoreceptor-Tyrosine-Based-Activation-Motif
ITIM	Immunoreceptor-Tyrosine-Based-Inhibition-Motif
kD	Kilodalton
mAb	Monoclonal antibody
mAk	Monoklonaler Antikörper
MALDI-TOF-MS	Matrix-assisted laser-desorption-ionization time-of-flight mass spectrometry
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
M $\beta$ CD	Methyl- $\beta$ -cyclodextrin
MEK	MAP/ERK-Kinase
mRNA	Messenger ribonucleic acid
MW	Molecular weight
OD	Optische Dichte
pAb	Polyclonal antibody
PBS	Phosphate-buffered saline
PBS-T	PBS-Tween
PCR	Polymerase chain reaction

PI	Propidiumiodid
PKA	Proteinkinase A
PKC	Proteinkinase C
PLC	Phospholipase C
PMA	Phorbol-12-myristat 13-acetat
PMSF	Phenylmethylsulfonylfluorid
PY	Phospho-Tyrosin
RBE	Rat brain endothelial cells
RNA	Ribonucleic acid
ROCK	Rho-assoziierte Kinase, p160 <sup>ROCK</sup>
rpm	Rounds per minute
RT	Raumtemperatur
SDS	Sodium dodecyl sulfate
SDS-PAGE	SDS-Polyacrylamidgelelektrophorese
SH2	Src-homolge Domäne Typ 2
SHP-2	Protein-Tyrosin-Phosphatase 1D
TAE	Tris/Acetate/EDTA
TCA	Trichloressigsäure
TBS	Tris-buffered saline
TBS-T	TBS-Tween
TE	Tris/EDTA
TEMED	N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin
Tris	Tris(hydroxymethyl)aminomethan
TRITC	Tetramethylrhodamine-Isothiocyanat
TX-100	Triton X-100

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Werner Reutter für die Unterstützung und Förderung meiner Arbeit, obwohl sie keinen direkten Bezug zu seinen "Steckenpferden", den Glykostrukturen oder dem intramolekularen heterogenen Turnover beinhaltete. Doch gerade die Diskussionen und Anregungen bezüglich der verschiedenartigen Einsatzmöglichkeiten und Vorteilen von Zuckern, ihren Analoga oder Derivaten bereiteten mir viel Freude, erweiterten meinen Horizont und werden meine zukünftigen Arbeiten indirekt oder direkt beeinflussen.

Professor Dr. Volker Haucke danke ich für die Übernahme der Verantwortung als zweiter Gutachter meiner Arbeit zu fungieren.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Privatdozent Dr. Lothar Lucka für die fruchtbare Zusammenarbeit in den letzten Jahren bedanken. Vor allem bez. der Freiräume die er mir bei der Bearbeitung des Themas gelassen hat und der mir zur Verfügung gestellten Lab-Ressourcen sowie für das Ermöglichen von Teilnahmen an internationalen Kongressen gebührt mein Dank.

Frau Privatdozentin Dr. Kerstin Danker danke ich für die intensive Beratung hinsichtlich der Komplexität von Integrin-Signalwegen und für die Betreuung während des Erlernens von Methoden zur Erforschung von Integrinfunktionen. Ferner gilt Frau Danker mein Dank für manch aufmunterndes Gespräch und für die Überlassung der Rac1-Konstrukte von Dr. Keith Burridge sowie Christiane Smerling, die diese amplifiziert und gereinigt hat.

Frau Dr. Carola Schipke und der Arbeitsgruppe Kettenmann vom MDC-Berlin, Berlin-Buch danke ich für die Bereitstellung von Ratten-Hirnzellen aus Primärkultur sowie für das Engagement bei der Präparation von Ratten-Mikrogliazellen und der Hilfestellung beim Anfertigen der Gewebe-Gefrierschnitte.

Herrn Dr. Bernhard B. Singer danke ich für die lebhaften Gespräche und Fachsimpelleien bezüglich allem was es über CEACAMs zu spekulieren gibt oder gab. Ohne seine wilden Theorien, wie man fehlgeschlagene Versuche in andere Denkrichtungen uminterpretieren könnte, wäre so mancher Misserfolg von depressiverer Art gewesen. Mit dem Generieren der RBE-Zelllinie hat er mir einen Themawechsel ermöglicht und damit maßgeblich zum Erfolg meiner Arbeit beigetragen. Außerdem ließ er mich ein ums andere Mal beim Kickern gewinnen.

Frau Iwona Cichocka danke ich für die vielhändige Hilfe bei der Transfektion, Selektion und beim Klonieren von RBE/CEACAM1-Transfektanden, der Unterstützung hinsichtlich der Zellkultur im Allgemeinen sowie für Erzählungen über das Leben außerhalb des Laboratoriums und vielerlei Reiseberichte.

Herrn Werner Hofmann danke ich ganz besonders für Anleitungen, Ratschläge und sonstige ausgiebige Fachgespräche, die auf sympathische Weise ein ums andere Mal auf Fußball, Skat oder andere wichtige Themen abdrifteten. Werner, nur durch Deinen reichlichen proteinchemischen Methoden-Fundus bin ich so weit gekommen ! Danke auch für die Unterstützung bei der Präparation der Ratten und für die Bereitstellung gelegentlicher SDS-Gele.

Herrn Dr. Christoph Kannicht danke ich für die Durchführung der massenspektrometrischen Analysen.

Herrn André Gronau danke ich für die Hilfe bei der Korrektur dieser Arbeit und für das unermüdliche Engagement bei der Sicherstellung meiner Anstellung und Bezahlung.

Herrn Berger sei gedankt für das „nicht genervt“ sein bei unzähligen Computer-Fragen und für das Aufrüsten der Rechner.

Danken möchte ich auch allen anderen nicht namentlich erwähnten Mitarbeitern der AG Reutter für die nette Zeit im und außerhalb des Labors.

Frau Esther Klaile danke ich für ihre Geduld und Kraft mit der sie mich über die letzten Jahre erduldet und unterstützt hat - und noch für viel mehr.

Einen ganz lieben Dank an meine Eltern, die mir dies alles ermöglicht haben.



## **Förderung**

Diese Arbeit wurde im Rahmen des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Sonderforschungsbereich (SFB) 366 "Zelluläre Signalerkennung und -Umsetzung" angefertigt.