



# Pressemitteilungen

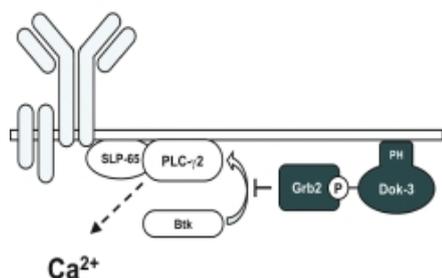
Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
Referat für Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Leipziger Straße 44  
39120 Magdeburg  
Tel.: (0391) 67 15162  
Fax: (0391) 67 15159



PMI Nr: 14 / Datum: 13.02.2007

**Veröffentlichung im "EMBO Journal": Erfolgreiche Kooperation in der DFG-Forschergruppe 521**



Die Ergebnisse einer sehr erfolgreichen wissenschaftlichen Zusammenarbeit zwischen der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Michael Naumann (Institut für Experimentelle Innere Medizin, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg) und der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Jürgen Wienands (Institut für Zelluläre und Molekulare Immunologie, Georg-August-Universität, Göttingen) wurden in der renommierten Fachzeitschrift *EMBO Journal* (Vol. 26, 8. Februar 2007) veröffentlicht. Beide Arbeitsgruppen sind mit Forschungsprojekten an der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Forschergruppe 521 beteiligt. Die Arbeitsgruppe von Prof. Wienands hat in den letzten Jahren maßgebliche und wichtige Forschungsergebnisse zum Verständnis der Regulation des B-Zellrezeptors

hervorgebracht. Der B-Zellrezeptor repräsentiert einen Multiproteinkomplex, der aus antigenbindenden Immunglobulinen und signalleitenden Igα/Igβ-Heterodimeren besteht. Die Antigenbindung bewirkt die Aktivierung unterschiedlicher Signalprozesse in der B-Zelle. So wird z.B. die Src-Kinase Syk aktiviert, die wiederum das cytoplasmatische Adapterprotein SLP-65 reguliert. Beim Menschen führt die fehlende Expression von SLP-65 zu einer Blockierung der B-Zellentwicklung und dadurch zu einem dem Morbus Bruton ähnlichen Krankheitsbild. Diese Immundefizienz, auch *X-linked agammaglobulinemia* genannt, bedingt den Ausfall der humoralen Antikörperantwort. SLP-65 hat eine zentrale Funktion bei der B-Zellrezeptor-induzierten Mobilisierung von  $Ca^{2+}$ -Ionen in das Cytosol, da es im phosphorylierten Zustand die Tyrosinkinase Btk und die Phospholipase PLC- $\gamma$ 2 bindet. Nur im Kontext dieses  $Ca^{2+}$ -Initiationskomplexes wird PLC- $\gamma$ 2 durch Btk aktiviert und katalysiert die Bildung des *second messengers* Inositol-1,4,5-trisphosphat (IP3) aus dem Plasmamembranlipid Phosphatidyl-4,5-bisphosphat. IP3 bindet an seinen Rezeptor (IP3R), einen ligandengesteuerten Ionenkanal und löst so die Freisetzung von  $Ca^{2+}$  aus dem endoplasmatischen Retikulum in das Cytosol aus. In reifen B-Zellen erfolgt nach der IP3-abhängigen intrazellulären  $Ca^{2+}$ -Mobilisierung zudem ein Einstrom von extrazellulärem  $Ca^{2+}$ . Die Dauer und der Verlauf der  $Ca^{2+}$ -Antwort hat entscheidende Auswirkungen auf die Antwort einer B-Zelle nach Antigenstimulation. Insbesondere werden hier Prozesse wie z.B. Anergie, Apoptose, Proliferation oder Differenzierung gesteuert.

In der Zusammenarbeit zwischen Prof. Wienands und Prof. Naumann sowie PD Dr. Thilo Kähne konnte nach Identifizierung des wichtigen Adaptermoleküls Dok-3 der molekulare Mechanismus einer negativen Rückkopplung des antigeninduzierten  $Ca^{2+}$ -Einstroms in B-Zellen aufgeklärt werden. Es konnte gezeigt werden, dass das Plasmamembran-assoziierte Dok-3 Molekül Grb-2 rekrutiert und in einem Grb-2-abhängigen Prozess Dok-3 durch die Src-Kinase Lyn phosphoryliert wird. In der Interaktion mit Dok-3 vermindert Grb-2 die Btk-vermittelte Phosphorylierung von PLC- $\gamma$ 2. Somit kontrolliert in einem Lyn-abhängigen Rückkopplungsmechanismus das Membran-lokalisierte Dok-3/Grb-2 Modul den Antigen-induzierten  $Ca^{2+}$ -Initiationskomplex am B-Zellrezeptor. Aus den Erkenntnissen über die antigeninduzierte  $Ca^{2+}$ -Mobilisierung in B-Zellen wird deutlich, dass die Regulation des räumlichen und zeitlichen Profils dieses Signals für die Ausprägung immunologischer B-Zell-Toleranz und für die humorale Immunantwort essentiell ist.

Ansprechpartner für Rückfragen:  
Prof. Dr. Michael Naumann  
Direktor des Institutes für Experimentelle Innere Medizin  
Internet: <http://www.med.uni-magdeburg.de/fme/zim/ieim/>

- [Ganzjahresübersicht](#)

- [Pressemitteilungen der Universität](#)

