



Veröffentlichung im "EMBO Journal"

05.04.2007 7:00

Veröffentlichung im "EMBO Journal"



Die Forschungsergebnisse aus der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Michael Naumann (Institut für Experimentelle Innere Medizin, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg) zur Regulation eines wichtigen zellulären Mechanismus in der Entzündungsreaktion wurden in der renommierten Fachzeitschrift *EMBO Journal* (Vol. 26, S. 1532-1541) veröffentlicht. Das Forschungsprojekt wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Rahmen der Forschergruppe 521 gefördert.

Nach erfolgreicher Begutachtung der Forschergruppe 521 kann das Forschungsprojekt bis 2010 weitergeführt werden. Die Arbeitsgruppe von Prof. Naumann hat in den letzten Jahren bereits wichtige Forschungsergebnisse zum Verständnis der Regulation des ubiquitären Transkriptionsfaktors NF- κ B hervorgebracht. Der aus zwei Untereinheiten bestehende Transkriptionsfaktor NF- κ B ist bei allen Entzündungsreaktionen des menschlichen Körpers beteiligt und bereitet die Grundlage für eine effiziente zelluläre Immunantwort. Die Regulation der Signalbiologie zur Kontrolle des NF- κ B Systems ist äußerst komplex. Schlüsselmoleküle im Aktivierungsprozess des NF- κ B Systems sind u.a. der I κ B-Kinase Komplex, der den NF- κ B Inhibitor I κ Ba Stimulus-abhängig phosphoryliert. Nach proteolytischem Abbau des phosphorylierten I κ Ba Moleküls im 26S Proteasom wandert der freigesetzte Transkriptionsfaktor NF- κ B in den Kern und bindet an Erkennungsstellen von Promotoren unterschiedlicher Zielgene. Wichtige Zielgene stellen zum Beispiel Chemokin- bzw. Cytokin-Gene dar. Die Freisetzung solcher Chemokine führt zur Attraktivität von Makrophagen und Granulozyten und zu einer nicht-spezifischen zellulären Immunantwort.

In der Veröffentlichung konnten Prof. Naumann und Dr. Katrin Schweitzer einen wichtigen molekularen Mechanismus zur Stabilität des NF- κ B Inhibitors I κ Ba aufzeigen. Das I κ Ba Molekül wird nach Phosphorylierung durch den I κ B-Kinase Komplex durch sogenannte E3-Ligasen mit Ubiquitin-Molekülen markiert und im 26S Proteasom proteolytisch abgebaut. Das freigesetzte NF- κ B Molekül transaktiviert im Kern, als eines der Zielgene, auch den eigenen I κ Ba Inhibitor, der in einem Rückkopplungsmechanismus wiederum cytosolische NF- κ B Moleküle bindet und deren nukleäre Translokation verhindert. Dieser sehr schnell ablaufende Prozess erlaubt eine effiziente Kontrolle bei zellulären Entzündungsreaktionen, wie sie zum Beispiel bei Infektionen mit humanpathogenen Keimen auftreten. Der Mechanismus, der die Stabilität der *de novo* synthetisierten I κ Ba Moleküle gewährleistet und die erneute Degradation verhindert, wurde im Labor von Prof. Naumann entdeckt. Mit einer übergeordneten Kontrollfunktion ausgestattet, reguliert der Multiproteinkomplex COP9 Signalosom die von E3-Ligasen ausgehende Ubiquitin-Markierung von Substratmolekülen. Mit dem COP9 Signalosom assoziierte Moleküle, wie zum Beispiel die Deubiquitylase USP15 spielen hier zusätzlich eine wichtige Rolle. USP15 Moleküle können I κ Ba Moleküle signalabhängig deubiquitylieren, wodurch das I κ Ba Molekül stabilisiert wird und den NF- κ B Transkriptionsfaktor im Cytosol bindet. Im Hinblick auf die Wichtigkeit der vom CSN ausgehenden Kontrollfunktion für die Stabilität von Proteinen, gewinnt das CSN eine ganz wesentliche Bedeutung bei einer Vielzahl von zellulären Prozessen. Da seit kurzem insbesondere Regulatoren, die für die Degradation bzw. Stabilität von Proteinen verantwortlich sind als Zielstrukturen für Therapeutika untersucht werden, wird die Erkenntnis über die wichtige Kontrollfunktion des CSN in zukünftigen Untersuchungen Berücksichtigung finden.

