

Genregulation: Wie viele Partner hat ein Transkriptionsfaktor?

Studie einer Pharmakologie-Arbeitsgruppe der Universität Gießen zeigt bislang unbekannte Interaktionen mit Proteinen und eröffnet innovative Einblicke in die molekulare Genregulation der Entzündung

Neue Erkenntnisse zu der komplexen Welt der Genregulation durch Transkriptionsfaktoren haben Forschende der Justus-Liebig-Universität Gießen (JLU) gewonnen. Eine nun im Fachjournal „EMBO Reports“ veröffentlichte Studie unter Federführung des Pharmakologen Prof. Dr. Michael Kracht vom Rudolf-Buchheim-Institut für Pharmakologie der JLU zeigt durch moderne hochauflösende Untersuchungen die Interaktionen eines medizinisch bedeutsamen Transkriptionsfaktors im Zellkern. Diese Ergebnisse eröffnen innovative Ansätze für Therapien der Zukunft.

Transkriptionsfaktoren agieren als molekulare Schalter und kontrollieren so die Aktivität unserer Gene. Rund 1.600 Transkriptionsfaktoren werden im menschlichen Genom kodiert, sie bilden eine der größten Proteinfamilien. „Das Verständnis der Interaktionen und Beziehungen von Transkriptionsfaktoren untereinander sowie mit den weiteren Proteinen im Zellkern ist jedoch noch sehr begrenzt“, so Prof. Kracht.

Die von ihm geleitete Studie konzentriert sich auf den medizinisch bedeutsamen Transkriptionsfaktor p65 NF- κ B (RELA), der eine Schlüsselrolle im NF- κ B-System spielt, einem Signalweg von hoher biomedizinischer Relevanz. Die insgesamt fünf Transkriptionsfaktoren aus der NF- κ B-Familie regulieren in unterschiedlichen Kombinationen eine Vielzahl von Prozessen während der Entwicklung, der Immunantwort einschließlich Entzündungsreaktionen und auch bei Krebs. Prof. Kracht und sein Team nutzten innovative proteomische und molekularbiologische Methoden, um das Interaktom von p65 NF- κ B zu untersuchen – ein Netzwerk aus Proteinen, mit denen dieser Faktor interagiert. Hierfür markierten die Forschenden in lebenden Zellen die p65 NF- κ B interagierenden Proteine mit dem Molekül Biotin und identifizierten so 366 Interaktoren, von denen fast 90 Prozent zuvor unbekannt waren.

Die Ergebnisse erweitern das Verständnis der komplexen Genregulation. Sie zeigen die Interaktion von p65 NF- κ B mit sehr vielen weiteren Mitgliedern aus anderen Transkriptionsfaktorfamilien sowie epigenetischen Regulatoren und decken damit bisher unbekannte genregulatorische Netzwerke auf. Die Daten weisen auch darauf hin, dass das Interaktom dynamisch durch bestimmte pro-inflammatorische Signale wie dem Zytokin Interleukin-1 beeinflusst wird. Diese Erkenntnisse könnten den Weg für neue therapeutische Ansätze ebnen – insbesondere bei der Entwicklung spezifischer Medikamente, welche die Aktivität von p65/RELA fördern, zum Beispiel bei einer zu schwachen Immunantwort, oder hemmen, wie bei chronisch entzündlichen Erkrankungen oder Krebs, bei denen der NF- κ B-Signalweg oft hyperaktiviert ist. „Unsere Studie liefert einen entscheidenden Beitrag zum

Verständnis des NF- κ B-Systems und bietet eine reiche Ressource für weitere molekulare Untersuchungen“, so Prof. Kracht. „Wir hoffen, dass unsere Arbeit dazu beiträgt, das Potenzial der Genregulation für die Entwicklung innovativer Therapien zu nutzen.“

Dr. Johanna Meier-Sölch, eine weitere Letztautorin der Studie, betont die Vorteile des verwendeten Biotin-Tagging-Ansatzes: „Dieser Ansatz ermöglicht es uns, einen dynamischen Schnappschuss von Proteinkomplexen in lebenden Zellen zu erhalten und sogar schwache oder temporäre Wechselwirkungen zu erfassen. Die Ergebnisse erscheinen wie ein Puzzle, bei dem jeder interagierende Faktor eine ganz bestimmte Funktion in dem NF- κ B-Netzwerk übernimmt.“ Der Biotin-Marker ermöglichte die Aufreinigung dieser Proteine und ihre Identifizierung und Quantifizierung mit modernen massenspektrometrischen Verfahren in Zusammenarbeit mit dem Chemiker Dr. Uwe Linne, dem Leiter der massenspektrometrischen Abteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg, der gemeinsam mit Prof. Kracht bis Ende 2024 das zentrale Proteomik-Projekt des SFB1021 geleitet hat.

Das hochrelevante NF- κ B-System wird an der JLU schon seit vielen Jahren durch die Arbeitsgruppen von Prof. Dr. Michael Kracht aus der Pharmakologie und Prof. Dr. Lienhard Schmitz aus der Biochemie untersucht, unter anderem in den vor kurzem ausgelaufenen Sonderforschungsbereichen SFB1021 zu RNA-Viren und TRR81 zur Regulation der Chromatin-Dynamik. Beide Arbeitsgruppen sind sehr gut vernetzt – lokal wie international. Dies zeigt auch eine internationale Tagung mit 80 Expertinnen und Experten zum NF- κ B-System, die Prof. Kracht und Prof. Schmitz im vergangenen Jahr organisiert haben.

Publikation

Leib L, Juli J, Jurida L, Mayr-Buro C, Priester J, Weiser H, Wirth S, Hanel S, Heylmann D, Weber A, Schmitz ML, Papantonis A, Bartkuhn M, Wilhelm J, Linne U, Meier-Soelch J, Kracht M.: The proximity-based protein interactome and regulatory logics of the transcription factor p65 NF-kappaB/RELA. EMBO Rep 2025

<https://www.embopress.org/doi/full/10.1038/s44319-024-00339-8>

Weitere Informationen zum europäischen NF- κ B Workshop 2024:

<https://evis.events/event/358/overview>

<https://my.orgalution.de/s/B77gwELT2f4gnLa>

Kontakt

Prof. Dr. Michael Kracht

Rudolf-Buchheim-Institut für Pharmakologie der Justus-Liebig-Universität Gießen

Telefon: 0641 99-47600

E-Mail: Michael.Kracht@pharma.med.uni-giessen.de

Die 1607 gegründete **Justus-Liebig-Universität Gießen (JLU)** ist eine traditionsreiche Forschungsuniversität, die rund 25.000 Studierende anzieht. Neben einem breiten Lehrangebot – von den klassischen Naturwissenschaften über Rechts- und Wirtschaftswissenschaften, Gesellschafts- und Erziehungswissenschaften bis hin zu Sprach- und Kulturwissenschaften – bietet sie ein lebenswissenschaftliches Fächerspektrum, das nicht nur in Hessen einmalig ist: Human- und Veterinärmedizin, Agrar-, Umwelt- und Ernährungswissenschaften sowie Lebensmittelchemie. Unter den großen Persönlichkeiten, die an der JLU geforscht und gelehrt haben, befindet sich eine Reihe von Nobelpreisträgern, unter anderem Wilhelm Conrad Röntgen (Nobelpreis für Physik 1901) und Wangari Maathai (Friedensnobelpreis 2004). Seit dem Jahr 2006 wird die Forschung an der JLU kontinuierlich in der Exzellenzinitiative bzw. der Exzellenzstrategie von Bund und Ländern gefördert.