

Anna Eckers, Lars-Oliver Klotz

### **Insulinmimetische Aktivierung zellulärer Signalprozesse durch Schwermetallstress**

Zu den Mechanismen der zytotoxischen Wirkung von Übergangsmetallionen gehören die Hemmung von Enzymen durch Metallionenbindung, die Verdrängung essentieller Metallionen aus für die Funktion von Proteinen wichtigen Positionen, sowie im Falle redoxaktiver Metallionen (Fe, Cu) die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, die zur oxidativen Zerstörung zellulärer Bestandteile beitragen können.

Die von Lars-Oliver Klotz (Ko-Autoren: Anna Eckers, Philippe-Walter, Andreas Barthel und Andreas Kampkötter) auf der diesjährigen Frühjahrstagung der DGPT vorgestellte Arbeit zeigt auf, dass bereits subzytotoxische Metallionenkonzentrationen Zellen zum Problem werden können, indem sie – in Abwesenheit natürlicher Liganden und Stimulatoren – in zelluläre Signalnetzwerke eingreifen. Als eine insbesondere durch Belastung von Zellen mit Kupfer- oder Zinkionen stimulierte Signalkaskade fand sich die klassischerweise durch Insulin erwirkte Phosphoinositid 3'-Kinase (PI3K)-abhängige Aktivierung der Serin-/Threonin-Kinase Akt. Die durch Metallionen hervorgerufene Aktivierung dieser Kinase wirkt sich – wieder analog zur Wirkung von Insulin auf die Signalkaskade – auf die subzelluläre Lokalisation und Aktivität von Transkriptionsfaktoren der FoxO-Familie aus: Belastung menschlicher Hepatomzellen mit Kupfer- oder Zinkionen verursacht einen Kernexport des Transkriptionsfaktors FoxO1a, der mit einer Abnahme der transkriptionssteigernden Aktivität von FoxO1a einhergeht, wie in Reportergerätestests mit Promotorkonstrukten von FoxO-Zielgenen gezeigt werden konnte.

Die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) unter Belastung mit Metallionen konnte als Mechanismus der Initiation der insulinartigen Signaltransduktion ausgeschlossen werden, so dass die Autoren die Stimulation der PI3K-abhängigen Kaskade durch die mit Thiolen interagierenden Kupfer- und Zinkionen auf die Interaktion der Metallionen mit thiolhaltigen Signalproteinen zurückführen, deren Identifikation nunmehr ansteht.

Anna Eckers ist Diplom-Chemikerin (Universität Düsseldorf, 2006) und befasst sich im Rahmen ihrer Doktorarbeit in der AG Klotz am Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF) in Düsseldorf mit der Modulation der Aktivität von FoxO-Transkriptionsfaktoren durch Schwermetallionen und andere Stressfaktoren.

Lars-Oliver Klotz ist Diplom-Biochemiker (Universität Tübingen, 1995) und beschäftigt sich seit seiner Promotion (Universität Düsseldorf, 1998), Post-Doc-Zeit (National Institute on Aging, Baltimore, 1999/2000) und Habilitation (Universität Düsseldorf, 2001) mit der Biochemie des oxidativen Stress sowie den Mechanismen und Konsequenzen der durch Xenobiotika und Stressfaktoren induzierten zellulären Signaltransduktion. Seit 2007 leitet er eine Arbeitsgruppe am „Institut für umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gGmbH“ (IUF) in Düsseldorf. Lars-Oliver Klotz ist stellvertretender Sprecher der Studiengruppe „Biochemische Pharmakologie und Toxikologie“ in der GBM.