

Dr. Hanns Hendrik Nolte erhielt den Preis für seine Doktorarbeit im Fach Genetik mit dem Titel: „*Instant Clue aided multilayered proteomic analysis reveals a new member of the Insulin Signalling Pathway – FbXO30*“.

Eine Insulinresistenz beschreibt eine verringerte zelluläre Antwort insulinabhängiger Organe auf das Hormon Insulin und spielt bei der Entwicklung von Diabetes eine entscheidende Rolle. Um die molekularen Zusammenhänge besser zu verstehen, wurden Leptinrezeptor (db/db) defiziente Mäuse als Modell für den Diabetes Type 2 Mellitus genauer untersucht. Dafür wurde diesen Mäusen Insulin injiziert und das Leberphosphoproteom mittels hochauflösender Massenspektrometrie untersucht. In dieser Studie konnte eine bisher noch nicht beschriebene insulinabhängige Phosphorylierung an einer neuen E3 Ligase detektiert werden, die in db/db Mäusen stark reduziert vorlag. Weiterführende Untersuchungen konnten zeigen, dass mitogen-abhängige Kinasen (ERK1/2) die E3-Ligase durch Phosphorylierung aktivieren. Des Weiteren wurden mittels Massenspektrometrie Interaktionspartner identifiziert und diese bestätigten, dass die E3-Ligase einen SCF-Komplex ausbildet, der für die Ubiquitinierung von spezifischen Substraten zuständig ist. Um potentielle Substrate der neuen E3-Ligase zu identifizieren wurde ein weiterer Massenspektrometrie basierter Ansatz auf Insulin reagierenden Fettzellen verfolgt. Hier wurden, basierend auf Immunoprecipitationen, insulin-abhängige Ubiquitinierungsstellen identifiziert und quantifiziert. Dabei wurden mehrere Ubiquitinierungen an Proteinen des GLUT4-Translokationssignalweges detektiert, der für die Aufnahme von Glukose in die Zelle verantwortlich ist. Um die physiologische Funktion dieser E3-Ligase genauer zu untersuchen wurde das Gen für die E3-Ligase in der Maus ablatiert und erste Daten weisen auf eine Funktion für die Regulierung des Glukosehaushaltes in der Maus hin. Interessanterweise resultiert die Inaktivierung der E3-Ligase unter hoch-kalorischer Diät in einer geringeren Gewichtszunahme im Vergleich zu gesunden Kontrolltieren. Somit konnten experimentelle Daten zeigen, dass Proteine des ERK-Signalweges einen Einfluss auf den GLUT4 abhängigen Glukoseeinstrom haben. Die hoch-dimensionalen Datensätze wurden mit einer in dieser Arbeit entwickelten Software Instant Clue (www.instantclue.uni-koeln.de) analysiert und visualisiert.



Dr. Hanns Hendrik Nolte, Prof. Dr. Marcus Krüger
Foto: Thorsten Martin