

Molekulare Mechanismen der systemischen Autoimmunität -
Prozessierung von nucleären Autoantigenen durch das Ubiquitin-Proteasomen-System

Habilitationsschrift

verfasst und der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf zur Erlangung der Venia legendi für das Gebiet

Genetik

vorgelegt von
Dr. rer. nat. Anna von Mikecz

aus Köln

Düsseldorf, 2002

Berichte aus der Biologie

Anna von Mikecz

**Molekulare Mechanismen
der systemischen Autoimmunität -
Prozessierung von nucleären Autoantigenen
durch das Ubiquitin-Proteasomen-System**

D 61 (Habil.-Schr. Universität Düsseldorf)

Shaker Verlag
Aachen 2004

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Zugl.: Düsseldorf, Univ., Habil.-Schr., 2002

Copyright Shaker Verlag 2004

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 3-8322-3313-X

ISSN 0945-0688

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • eMail: info@shaker.de

Now, here you see, it takes all the running you can do, to keep in the same place. If you want to get somewhere else, you must run twice as fast as that.

(Lewis Carroll, Alice's Adventures in Wonderland - Through the looking glass)

INHALTSVERZEICHNIS:

1.	Einführung/Thema	Seite 1
1.1.	Immunsystem, Autoimmunität	1
1.2.	Systemische Autoimmunantworten, Anti-Nucleäre Autoantikörper	2-6
1.3.	Subnucleäre Strukturen	6-12
1.4.	Das Ubiquitin-Proteasomen System	12-14
1.5.	Methoden der indirekten Immunfluoreszenz und konfokalen Laser-Scanning-Mikroskopie	14-15
2.	Fragestellung	15
3.	Ergebnisse	
3.1.	Struktur und Funktion von Autoantigenen	16
3.2.	Subzelluläre Lokalisation von 20S Proteasomen	16-18
3.3.	Spleißosomale Komponenten und Histone kolokalisieren mit 20S Proteasomen im Nucleoplasma	18-19
3.4.	Nucleolus-assoziierte Proteine und Centromere kolokalisieren nicht mit 20S Proteasomen	19-20
3.5.	Akkumulation von nucleären Proteinen nach Inhibition der Proteasomen	20-21
3.6.	Quecksilber induziert eine subzelluläre Umverteilung von Fibrillarin in der Zellkultur und <i>in vivo</i>	21-22
3.7.	Quecksilber inhibiert die RNA-Polymerase I-abhängige Transkription im Nucleolus	23-24
3.8.	Quecksilber induziert die Kolokalisation von Fibrillarin mit 20S Proteasomen im Nucleoplasma	24-25
3.9.	Kolokalisation von Fibrillarin und 20S Proteasomen in dendritischen Zellen Quecksilber-behandelter Mäuse	25-26
3.10.	Fibrillarin wird in Quecksilber-behandelten Zellen und <i>in vitro</i> von Proteasomen prozessiert	26-28
3.11.	Ubiquitinylierung von Fibrillarin	28-29
3.12.	Quecksilber-induzierte Akkumulation von Fibrillarin im Zellkern	29-30
3.13.	Exogene Noxen induzieren Autoimmunantworten	30-31
4.	Diskussion	32-37
5.	Ausblick	37-38
6.	Zusammenfassung	39
7.	Literatur	40-47
8.	Veröffentlichungen	48
9.	Drittmittel	48