

5. ZUSAMMENFASSUNG

Das Zytokin IL-16 ist ein CD4-Ligand mit proinflammatorischen, immunoregulatorischen und antiretroviralen Eigenschaften. Ähnlich wie einige andere Zytokine wird IL-16 über ein Vorläuferprotein, Pro-IL-16 synthetisiert und durch Caspase-3 prozessiert. Pro-IL-16 ist ein 67 kDa großes Protein, das in Zellen des Immunsystems exprimiert wird. Es enthält konservierte SH3-Bindungsdomänen in der amino-terminalen Hälfte und drei PDZ-Domänen in seiner C-terminalen Region, wovon ein Fragment das sezernierte Interleukin 16 darstellt. Ziel der Arbeit war es, weitere potenzielle Wechselwirkungspartner für Pro-IL-16 zu identifizieren. Diese sollten Hinweise über die Funktion von Pro-IL-16 bzw. IL-16 liefern.

Durch YTH-Screens wurden die eng miteinander verwandten F-Aktin Bindungsproteine HS1, Abp1, Lasp1 und Cortactin als Bindungspartner für die Prolin-reiche Region des Pro-IL-16 identifiziert. Ebenso das Mikrotubuli-bindende Protein Hook3, dessen Wechselwirkung mit Pro-IL-16 jedoch nicht weiter untersucht wurde. Die Interaktion von HS1, Abp1, Lasp1 und Cortactin mit Pro-IL-16 wurde durch YTH-Spezifitätstests verifiziert. Koimmunopräzipitationsexperimente bestätigten die Wechselwirkung zwischen HS1 und Pro-IL-16. Durch die Substitution von Prolin durch Alanin in den beiden PXXP-Motiven der Prolin-reichen Region des Pro-IL-16 und die Klonierung von SH3-Deletionsmutanten wurde durch *in vitro*-Bindungs Assays bestätigt, dass die SH3-Domäne des HS1-Proteins an das N-terminale PXXP-Motiv des Pro-IL-16 bindet. Des Weiteren wurde die Bindung von endogenem IL-16 an HS1 durch Immunopräzipitation bestätigt. Eine Kolokalisation von HS1 mit Pro-IL-16 und molekularen Komplexen des Zytoskeletts konnte durch Immunfluoreszenz-Aufnahmen gezeigt werden.

Die gefundenen Interaktionspartner HS1, Abp1, Lasp1 und Cortactin gehören zu den F-Aktin-Bindungsproteinen und sind in die Modulation des Aktin-Assembly involviert. Eine Beteiligung von Pro-IL-16 bei der Organisation der Immunologischen Synapse wird diskutiert.