

Transkriptionsfaktoren sind Vermittler zwischen Signalpfadwegen und dem Erbgut der Zelle. Sie steuern biologische Prozesse durch direkte Regulierung der Genexpression. Der Activating transcription factor 3 (ATF3) ist ein Mitglied der ATF/CREB (cAMP response element-binding) -Familie. Diese umfasst sequenz-spezifische, DNA-bindende basic leucine zipper (bZIP)- Transkriptionsfaktoren, welche sich in letzter Zeit als Drehscheibe der adaptiven Zellreaktion herauskristallisiert haben. Aus Untersuchungen an Säugetieren wissen wir, dass die Expression von ATF3 durch verschiedenste Signalreize angeregt wird. Die chronische Fehlregulation von ATF3 ist verheerend für die Gesundheit des Organismus und spielt möglicherweise eine Rolle in der Tumorgenese. Jedoch bleibt die Rolle von ATF3 für die zelluläre Reaktion bislang unklar, da die genetischen Programme, welche unter direkter Kontrolle von ATF3 stehen bislang nur unzureichend erforscht wurden.

Atf3 ist das einzige Ortholog des Säugetier-ATF3. Anhand des Modell-Organismus *Drosophila melanogaster* konnten wir zeigen, dass Atf3 eine wichtige Rolle in der Überwachung der systemischen metabolischen und immunologischen Homöostase spielt. Der Verlust von Atf3 führt zu chronischer Entzündung und Kachexie im Eptithelgewebe des Larvendarms, während der Fettkörper unter Lipidüberladung leidet. Dieses Energie- Ungleichgewicht führt zum Versterben der Fliege im Larvenstadium. ChIP- seq-Untersuchungen konnten zeigen, dass sich die Zielgene von Atf3 minimal mit den Genen überlappen, die in den atf3-Mutanten unterschiedlich exprimiert werden. Diese Gene kodieren Proteine, welche entscheidend für Zytoskelett-Dynamik sowie Zell-Adhäsion sind. Dies legt den Schluss nahe, dass die Transkriptions-Signatur der atf3-Mutanten eine sekundäre Folgeerscheinung der Atf3-Defizienz ist. Weitergehende in vivo- Validierungsexperimente mittels ChIP-seq zeigten, dass Atf3 ein starker Regulator der Epithelien-Biologie ist, der über eine positive und negative Regulierung die Expression der Zielgene steuert. Epitheliale Klone, welche Atf3 überexprimieren, reichern basolateral Proteine auf Kosten des apikalen Bereichs der Zelle an. Interessanterweise befindet sich Atf3 im Pfadweg unterhalb des membranassozierten Scribble-Polaritätskomplexes. Die

Bildung von atf3 wird angeregt, sobald sich scribble oder discs large 1 erschöpfen. Zudem interagiert Atf3 auf Genomebene mit dem Scribble-Komplex. Der Verlust von atf3 unterdrückt die Zelldifferenzierung sowie den Zell- Polaritätsdefekt in Zellen, in denen entweder scribble oder discs large 1 fehlt. Daher konnte diese Arbeit zeigen, dass Atf3 eine neuartige Verbindung zwischen der epithelialen Zellpolarität sowie der Regulierung spezifischer Genexpressionsprofile darstellt.