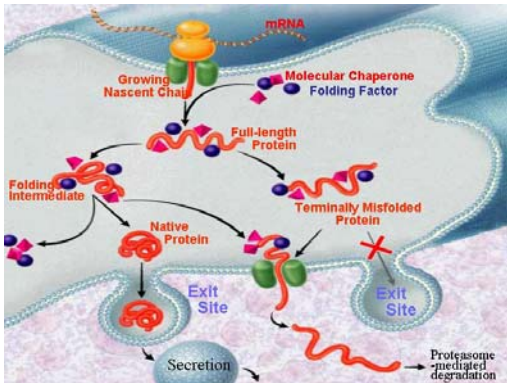


Wie werden fehlgefaltete Proteine im endoplasmatischen Retikulum abgebaut

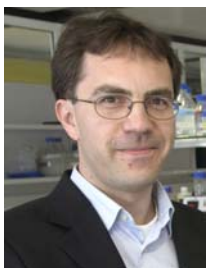
Im endoplasmatischen Retikulum (ER) werden Proteine synthetisiert. Das ER verfügt über eine Qualitätskontrolle, die den Transport richtig gefalteter Proteine zu ihrem Bestimmungsort z.B. der Plasmamembran oder intrazellulären Organellen ermöglicht, hingegen bei Fehlfaltung den Abbau dieser Proteine einleitet



(siehe Abbildung). Kürzlich konnte gezeigt werden, dass eine Reihe von menschlichen Erbkrankheiten, die durch Fehlfaltung verursacht werden, wie die zystische Fibrose, α 1-Antitrypsin Mangel und neurodegenerative Krankheiten, auf eine defekte Qualitätskontrolle im ER zurückzuführen sind. Ferner ist bekannt, dass einige humane Pathogene die Faltungsmaschinerie und Qualitätskontrolle im ER ausnutzen, um in die Wirtszelle einzudringen und damit der Immunabwehr entgehen.

In einer Studie, die demnächst in *The Journal of Cell Biology* publiziert wird, beschreibt die Arbeitsgruppe von Maurizio

Molinari neue Erkenntnisse über die Mechanismen, welche die Qualitätskontrolle im ER regulieren. Die beta-Sekretase (BACE501) ist eine Protease, die im menschlichen Hirn exprimiert wird. Das Enzym spaltet das Amyloid-Vorläuferprotein (APP), und leitet dadurch einen Prozess ein, der zur Bildung von beta-amyloiden Peptiden führen kann, die in den sogenannten senilen Plaques abgelagert werden, die bei der Alzheimerschen Krankheit entstehen. Maurizio Molinari und seine Mitarbeiter untersuchen eine Isoform der beta-Sekretase, die im Pankreas exprimiert wird (BACE457). Die Charakterisierung von BACE457 ergab, dass diese Protease kaum zur Spaltung des APP beiträgt, da die Faltung des BACE547 sehr ineffizient abläuft und der grösste Teil gleich nach seiner Synthese durch die Qualitätskontrolle im ER abgebaut wird. Genauere Untersuchungen ergaben, dass nach der Synthese im ER das BACE547 Protein durch den Calnexinzyklus gefaltet wird, um seine native dreidimensionale Struktur zu erhalten. Der grösste Teil des Proteins wird jedoch fehlgefaltet und daher nicht aus dem ER transportiert. Diese Eigenschaft teilt BACE547 mit anderen Proteinen, z. B. dem Ionenkanal der zystischen Fibrose oder dem α 1-Antitrypsin. Die Fehlfaltung dieser Proteine und der nachfolgende Abbau im ER führen zu schweren Erkrankungen im Menschen. Maurizio Molinari und seine Mitarbeiter haben das BACE547 als "Modellprotein" verwendet, um Proteine wie BiP, PDI und EDEM im ER zu charakterisieren, die den Abbau fehlgefalteter Protein bewirken. In Ihrer Arbeit konnten sie zeigen, dass nach Durchlaufen des Calnexinzyklus transportunfähiges Protein einem Auffaltungszyklus, dem EDEM-BiP-PDI Netzwerk, zugeführt wird, der das Protein für den Abbau durch Proteasen vorbereitet. Hierbei werden die Proteine vollständig aufgefaltet und durch eine enge Pore in der Membran des ER in das Zytoplasma der Zelle geschleust, wo anschliessend der Abbau stattfindet.



Auszeichnung für den Gruppenleiter Dr. Maurizio Molinari

Dr. Maurizio Molinari erhielt am 29. Mai von der "Fondazione per lo studio delle malattie neurodegenerative" (Stiftung zur Untersuchung neurodegenerativer Krankheiten) mit Sitz in Lugano eine Auszeichnung für seine Arbeiten über die Alzheimersche Krankheit.

Kongresse: Vom 3. bis 5. April fand ein gemeinsames Symposium des IRB und der Virginia Tech (USA) in Riva San Vitale am Luganer See statt. Anlässlich dieser Tagung wurde ein Studentenaustauschprogramm für beide Institutionen beschlossen.