

Eva Hüter
Dr.med.

Charakterisierung des Exports von Peptiden aus dem Endoplasmatischen Retikulum

Geboren am 27.11.1976 in Heidelberg

Reifeprüfung am 20.05.1996

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1996/97 bis SS 2003

Physikum am 08.09.1998 an der Universität Halle-Wittenberg

Klinisches Studium in Heidelberg / Klinikum Mannheim

Praktisches Jahr in Heidelberg / Klinikum Mannheim

Staatsexamen am 27.05.2003 an der Universität Heidelberg / Klinikum Mannheim

Promotionsfach: DKFZ

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. F. Momburg

In dieser Arbeit wurde der Export von antigenischen Peptiden aus dem Endoplasmatischen Retikulum anhand von Peptidtranslokationsexperimenten an Mikrosomen untersucht.

Der Peptidexport stellt nicht die Umkehrung des TAP-vermittelten Importes dar, denn der TAP-Transporter ist nicht am Export beteiligt, wie die Ergebnisse der Experimente mit EDTA und T2-Mikrosomen belegen. Der Export von Peptiden aus dem Endoplasmatischen Retikulum ist ein energieabhängiger Prozeß, der ATP aus dem Lumen des ER benötigt. Experimente mit DIDS, einem Inhibitor des ER-residenten Nukleotidantiporters, der das Lumen des ER mit ATP versorgt, zeigten dies deutlich. Die Hydrolyse des ATP ist jedoch für den Export nicht notwendig, denn in Anwesenheit von nicht-hydrolysierbaren ATP-Analoga sind keine Veränderungen des Exports zu beobachten.

Änderungen des Redoxpotentials und die Inhibition von Kinasen und Phosphatasen zeigten keinen deutlichen Effekt auf den Export, so daß eine direkte Einbindung von Kinasen und Phosphatasen in die Regulation des Peptidexports unwahrscheinlich ist.

Die Ergebnisse der Experimente mit Pseudomonas Exotoxin A lassen den Schluß zu, daß die vom TAP-Transporter importierten antigenischen Peptide, wenn sie an kein passendes MHC-I-Molekül binden, durch den Sec61p-Kanal ins Zytosol exportiert werden. Das ER-residente Chaperon PDI ist dabei in den Exportprozeß eingebunden, wie die Ergebnisse der Experimente mit 17 β -Östradiol zeigten. Ob PDI nur ein Akzeptor für die Peptide ist, oder sie direkt zum Export-Kanal transportiert, muß noch geklärt werden. Deutliche Parallelen zum Proteinexport stützen diese Aussagen zum Peptidexport.