

Jörn Albring
Dr. med.

Retrograde Translokation von Proteinen aus dem Endoplasmatischen Retikulum in das Cytoplasma

Geboren am 09.09.1974 in Marburg an der Lahn
Reifeprüfung am 15.06.1994 in Berlin
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1994 bis WS 2001
Physikum am 04.04.1997 an der Freien Universität Berlin
Klinisches Studium in Berlin und Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg, New York und Sydney
Staatsexamen am 11.06.2002 an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Promotionsfach: DKFZ (Deutschen Krebsforschungszentrum)
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Frank Momburg

Die Translokation von Proteinen in das Endoplasmatische Retikulum (ER) ist ein seit langem bekannter und gut untersuchter physiologischer Vorgang. Mit der Entdeckung des Exports von zahlreichen Proteinen aus dem ER zurück in das Cytoplasma durch den Sec61-Kanal eröffnete sich ein neuartiger und bislang nur unvollständig verstandener intrazellulärer Transportweg – die retrograde Translokation. Anhand eines auf Mikrosomen basierenden Systems wurde in dieser Dissertation die ER-Retrotranslokation der schweren Kette des MHC-Klasse-I-Komplexes (HC) in Abwesenheit von viralen Faktoren untersucht. Die retrograde Translokation von ubiquitinylierter HC läuft nur in Gegenwart von Cytoplasma oder makromolekularen Lösungen ab, die die AAA-ATPasen p97 und 19S-Cap an der ER-Membran stabilisieren. Beiden Komplexen wird eine Rolle beim Proteinexport aus dem ER zugeschrieben. Das 20S-Proteasom ist nicht direkt an der Membranextraktion von HC beteiligt. Der Transport von ATP in das ER-Lumen ist essentiell für den Exportvorgang von HC und β_2 -Mikroglobulin (β_2M). Es gibt also neben cytoplasmatischen Faktoren auch ATP-abhängige Prozesse im Lumen des ER, denen eine zentrale Stellung bei der retrograden Translokation zukommt. Die Funktion von ERp57, einer thiolabhängigen Oxidoreduktase des ER, bei der Faltung und Disulfidbrückenisomerisierung von HC ist in bislang nur ansatzweise bekannt. Unter Bedingungen, die retrograde Translokation ermöglichen, lässt sich ERp57 abhängig vom Redoxpotential in unmittelbarer Nähe des Translokons nachweisen. Dies lässt eine Rolle von ERp57 auch beim Export von fehlgefalteter HC vermuten. Antigenische Peptide werden durch den TAP-Peptidtransporter in das ER-Lumen transportiert. Peptide, die nicht an MHC-Klasse-I-Komplex binden, verlassen das ER wieder. Die Ergebnisse dieser

Dissertation konnten dazu beitragen, zahlreiche Parallelen beim Export von Proteinen und antigenischen Peptiden aufzuzeigen. Insbesondere die Blockade des Translokationskanals mit dem bakteriellen Exotoxin A und die kompetitive Hemmung des Exports von β_2 M durch von TAP in das ER transportierte Peptide deuten auf den Sec61-Kanal als Austrittspforte für überschüssige Peptide zurück in das Cytoplasma hin.