

Christoph Andreas Fink  
Dr. med.

## **Die Rolle des Proteinqualitätskontrollsystems bei der Induktion einer Methylglyoxal-Toleranz in *Saccharomyces cerevisiae***

Fach/Einrichtung: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Peter Nawroth

Methylglyoxal ist ein reaktives Dicarbonyl, das vornehmlich im Energiemetabolismus entsteht und insbesondere bei hoher Glykolyserate vermehrt produziert wird. Durch eine Glykierungsreaktion kann es innerhalb der Zelle Proteine, Fette und Nukleinsäuren schädigen. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Methylglyoxal nicht per se toxisch ist, sondern dass es in niedrigen Konzentrationen in *S. cerevisiae* eine adaptive Antwort induzieren kann, die die Zelle gegen verschiedene toxische Substanzen, darunter insbesondere höhere Methylglyoxal-Konzentrationen, schützt.

Dieser adaptive Schutzmechanismus wird durch das Sensorprotein Sln1 sowie eine Aktivierung des HOG-MAP-Kinase-Signalwegs vermittelt und bewirkt innerhalb der Zelle über eine Induktion der Gloxalase 1 als Haupt-Detoxifizierungsmechanismus einen verstärkten Abbau des Methylglyoxals. Weiterhin kann die Zelle durch eine Induktion des Proteinqualitätskontrollsystems die Belastung mit durch Methylglyoxal beschädigten Proteinen verringern. Ein in *S. cerevisiae* essentieller Bestandteil der adaptiven Schutzantwort ist die Bildung eines Btn2-abhängigen intranukleären Qualitätskontrollkompartiments. Auch in murinen Mesangialzellen existieren adaptive Mechanismen, die die Zellen vor toxischen Methylglyoxal-Konzentrationen schützen können. Diese lassen sich durch einen Hungerstoffwechsel der Zelle sowie durch osmotischen Stress induzieren. Auch das Polyglykan Dextran kann über einen bislang unbekanntem Mechanismus die Induktion einer überaus starken adaptiven Schutzantwort auslösen.

Der zelluläre Schutz vor Methylglyoxal kann in Zukunft eine diagnostische und therapeutische Relevanz bei der Behandlung von Diabetes mellitus einnehmen. Vereinzelt Studien an Mäusen sowie am Menschen zeigen vielversprechende Ergebnisse bei der Behandlung der Insulinresistenz durch den Einsatz von Chaperonen. Die Ergebnisse dieser Arbeit können zum Verständnis der Funktion von Faltungshelfern bei Diabetes mellitus dienen und dazu beitragen, neue therapeutische Optionen zur Prävention oder Therapie diabetischer Spätschäden zu entwickeln.