

Oliver Tüscher
Dr. med.

Über die Rolle der Phosphoinositide bei der Vesikelbildung am *trans*-Golgi-Netz

Geboren am 05.10.1971 in Wolfhagen
Reifeprüfung am 07.06.1991 in Arolsen
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992/93 bis SS 2000
Physikum am 02.09.1994 an der Ruhr-Universität Bochum
Klinisches Studium an der Ruhr-Universität Bochum (bis SS 1995) und an der Universität Heidelberg (ab WS 1995/96)
Praktisches Jahr in New Orleans, New York und Heidelberg
Staatsexamen am 29.11.2000 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Biochemie
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Felix Wieland

Der vesikuläre Membrantransport ist eine Grundfunktion aller kernhaltigen Zellen. Er dient der gezielten intrazellulären Verteilung von Proteinen und Lipiden und der Sekretion von Boten- und Baustoffen der Zelle für ihre Interaktion im Gewebe. Die molekularen Mechanismen des vesikulären Membrantransports wurden an verschiedenen Zellorganellen untersucht und führten zur Entdeckung einer Vielzahl unterschiedlicher Proteine, deren Funktionen von der Hefe- bis zur Säugerzelle konserviert sind. Die Proteinmaschinerie für die Vesikelbildung am *trans*-Golgi-Netz (TGN) ist, im Gegensatz zu anderen Organellen, bisher jedoch nur unzureichend charakterisiert. Neben anderen wurden Membranlipid-modifizierende Proteine als essentielle Faktoren der Vesikelbildung am TGN identifiziert und weisen auf eine mögliche funktionelle Rolle der Membranlipide, insbesondere der Phosphoinositide, in der Vesikelbildung am TGN hin.

In dieser Arbeit wurde der Einfluß des Phosphatidylinositoltransferproteins (PITP) und der Phospholipase D (PLD) auf die Vesikelbildung und die Rolle der Phosphoinositide bei der Vesikelbildung am TGN untersucht.

PITP und PLD stimulieren die Bildung konstitutiv sekretorischer Vesikel und immaturer sekretorischer Granula am TGN in einem zell-freien Test-System. Die stimulatorischen Effekte von PITP und PLD sind additiv. Sowohl die Stimulation durch PITP oder PLD allein, als auch die additive Stimulation durch PITP und PLD zusammen, werden durch das Aminoglykosid Geneticin blockiert. Aminoglykoside sind eine Antibiotika-Familie, für die eine Bindung an Phosphoinositide nachgewiesen wurde. Diese Bindung führt zu einer funktionellen Blockierung der Phosphoinositid-Wirkungen. Die hier verwendete PLD ist in

ihrer enzymatischen Funktion gegenüber Geneticin unempfindlich und wird somit nicht bei der Bildung von Phosphatidsäure behindert.

Zufassend zeigen diese Ergebnisse, daß die Stimulation der Vesikelbildung durch PITP und PLD durch Phosphoinositide vermittelt wird. Die Rolle der Phosphoinositide bei der Vesikelbildung könnte die Rekrutierung von Proteinen sein, die die Vesikelknospung und -abspaltung unterstützen.