

Interrogating the fate of dopamine transporter mutants by pharmacochaperones

Zusammenfassung

Die Freisetzung von Dopamin im Gehirn ist notwendig, um eine Bewegung auszulösen. Freigesetztes Dopamin wird in die Nervenzellen durch den Dopamintransporter wieder aufgenommen. Dieser ist ein Transmembranprotein und wird daher im endoplasmatischen Retikulum (ER) der Nervenzellen synthetisiert, dort faltet er auch und von dort wird er über mehrere Etappen in die Nervenzellfortsätze angeliefert. Es existieren mehrere Mutationen beim Menschen, die zu einer Fehlfaltung des Dopamintransporters führen: Mutierte Dopamintransporter bleiben im ER und werden dort abgebaut. Die betroffenen Säuglinge und Kleinkinder leiden an einem Parkinson-Syndrom und sterben in der Regel innerhalb weniger Jahre. Die Faltung von Proteine kann durch kleine Moleküle unterstützt werden; diese werden als Pharmakochaperone bezeichnet. Hier soll nach Pharmacochaperonen gesucht werden, die in der Lage sind, den Faltungsdefekt von mutierten Dopamintransportern zu korrigieren. Die Experimente werden nicht nur in Zellkultur durchgeführt sondern auch in Taufliegen (*Drosophila melanogaster*), bei denen das menschliche Dopamintransporter-Gen bzw. seine mutierten Varianten statt des Fliegengens in das Genom eingebracht wurde. Das Ziel ist es einerseits Wirkstoffkandidaten zu finden, die eine Behandlung der Kinder ermöglichen. Andererseits sind diese Pharmakochaperone auch Werkzeuge, mit denen sich das Schicksal des Dopamintransporters (seine Faltung, seine Verteilung in der Zelle etc.) ergründen lässt.

Wissenschaftliche Disziplinen:

104004 - Chemical Biology (40%) | 301203 - Pharmacodynamics (30%) | 106025 - Neurobiology (30%)

Keywords:

dopamine transporter,

Principal Investigator: Michael Freissmuth

Institution: Medical University of Vienna

ProjektpartnerInnen: Thomas Hummel (University of Vienna) (Co-Principal Investigator)

Status: Laufend (01.04.2018 - 31.03.2022) 48 Monate

Fördersumme: EUR 676.350

Weiterführende Links zu den beteiligten Personen und zum Projekt finden Sie unter

https://archiv.wwtf.at/programmes/life_sciences/LS17-026