

Funktionelle Untersuchung der humanen Metalloprotease Meprin beta hinsichtlich epithelialer Differenzierung mittels massenspektrometrischer Proteomanalysen und durch RNA-Interferenz *in vivo*.

Tamara Jefferson (Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz)

Proteine, umgangssprachlich als Eiweiße bezeichnet, sind Grundbausteine aller Zellen, in denen sie an nahezu allen biologischen Prozessen beteiligt und damit unerlässlich sind.

Aufgrund diverser Genomsequenzierungsprojekte konnte in den vergangenen Jahren eine enorme Zahl bis dato unbekannter Proteasen¹ identifiziert werden. Dabei ergaben sich große Unterschiede bei den untersuchten Organismen, die wiederum grundlegende Fragen zur physiologischen Relevanz einzelner Vertreter dieser Enzymgruppe im lebenden Organismus (*in vivo*) aufkommen ließen.

Es wird deutlich, dass es von fundamentalem Interesse ist, die Funktionen einzelner Proteasen zu kennen, um so Rückschlüsse auf eine Beteiligung an pathogenen Situationen beim Menschen ziehen zu können. Darüber hinaus ist dieses Verständnis nötig, um die bereits in großer Zahl angewandten Tiermodelle und daraus resultierenden Daten richtig zu analysieren. In diesem Projekt sollen die Funktionen der Meprin Proteasen während der epithelialen Differenzierung untersucht werden. Meprine sind bis dato funktionell wenig charakterisiert. Wir konnten aber zeigen, dass in der humanen Oberhaut (Epidermis) das Zusammenspiel diverser Proteasen aus verschiedenen Familien ein komplexes proteolytisches Netzwerk bildet. Somit ist das vorrangige Ziel dieser Arbeit die Beschreibung der hier beteiligten Interaktionspartner, sprich die Identifizierung von Substraten², der Protease Meprin beta in ihrem biologischen Kontext. Prof. Chris Overall, unser Kooperationspartner an der UBC in Vancouver, etablierte eine sehr effektive Methode mit der physiologisch relevante Substrate identifiziert werden können. Mit dieser lässt sich in einem einzigen Ansatz das gesamte Spektrum potentieller Substrate einer Protease *in vivo* analysieren, was unter herkömmlichen Bedingungen niemals zu erreichen wäre, weder zeitlich noch finanziell. Mit dieser Kooperation eröffnet sich eine einmalige Chance, physiologisch relevante Interaktionspartner von Meprin beta zu charakterisieren, wodurch wichtige neue Erkenntnisse zum Verständnis proteolytischer Netzwerke im Allgemeinen und funktionelle Daten zu dieser Protease im Speziellen gewonnen werden.

¹ Proteasen sind Enzyme, welche in der Lage sind, Proteine und Proteinfragmente zu spalten.

² Substrate sind die Ausgangsstoffe einer Enzymreaktion.