



Principal Investigator Grant

Projekt

«Regulation of reversible amyloids and stress granule maturation by cytosolic pH»

(Regulierung der reversiblen Amyloide und der Reifung von Stresskörnchen durch zytosolischen pH-Wert)

Bewilligter Betrag CHF 273'248

Projektbeginn 1.5.2021

Projektdauer 24 Monate



Antragssteller

Prof. Dr. Matthias Peter
ETH Zürich
Institut für Biochemie
Otto-Stern-Weg 3
8093 Zürich

Kurzbeschreibung

Intrazelluläre Proteinaggregate sind charakteristisch für viele neurodegenerative Krankheiten. Neueste Forschungsergebnisse zeigen, dass physiologische Komplexe aus RNA und Proteinen als Vorstufe von toxischen Aggregaten dienen, die sich unter Stressbedingungen in menschlichen Zellen in «stress granules» (SGs) ablagern und wieder auflösen. Wie sich diese physiologischen Komplexe im Krankheitsfall in schädliche Amyloide umbauen, ist nicht bekannt. Der zytoplasmatische pH-Wert hängt mit dem Alterungsprozess zusammen und wird durch den Metabolismus und Stressfaktoren reguliert. Tatsächlich fördert ein tiefer pH-Wert die Bildung von irreversiblen Aggregaten, möglicherweise durch Protonierung von spezifischen Aminosäuren in "amyloid-core motifs". Ziel dieses Forschungsprojektes ist es daher, die Rolle des zytoplasmatischen pH-Wertes für die Bildung von SGs und ihrer Umwandlung in krankheitsrelevante Aggregate zu verstehen.

Zudem möchten wir die Erkenntnisse nutzen, um neue pH-regulierte Aggregate zu finden und biochemisch und funktionell zu charakterisieren. Wir erwarten dadurch wichtige Grundlagen, um neue Ansatzpunkte für innovative Therapien im Kampf gegen neurodegenerative Erkrankungen zu gewinnen.