

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurden die intrazellulären Qualitätskontrollmechanismen des frühen sekretorischen Transportweges am Beispiel des G-Protein gekoppelten Vasopressin-V2-Rezeptors untersucht. Hierfür wurden transportdefekte Formen dieses Rezeptors verwendet, die zum Diabetes insipidus renalis führen (Oksche und Rosenthal, 2001).

4.1 Retention verschiedener Mutanten des V2R in unterschiedlichen Kompartimenten

Bisher gab es nur wenige Hinweise für die Beteiligung des ERGICs an der Qualitätskontrolle. Dies wurde bislang nur für das G-Glykoprotein des vesikulären Stomatitisvirus (Lotti *et al.*, 1996), für die alpha-Kette des T-Zell-Rezeptors (Yamamoto *et al.*, 2001) und für die Δ F508-Mutante des CFTR-Chloridkanals (Gilbert *et al.*, 1998) postuliert. Jedoch war es bisher unklar, ob bei einem Membranprotein alle oder nur ein Teil der transportdefekten Mutanten das ERGIC erreichen. Darüber hinaus konnten die Eigenschaften von Membranproteinen, die für das Passieren der Qualitätskontrolle im ER verantwortlich sind, bislang nicht charakterisiert werden. In dieser Arbeit konnte für den Vasopressin-V2-Rezeptor (V2R) gezeigt werden, dass sich die in der Natur vorkommenden Mutanten in zwei Klassen einteilen lassen. Die Mutanten der Klasse A (L62P, Δ L62-R64 und S167L) werden im ER retiniert, während die Mutanten der Klasse B (Y205C, V226E, InsQ292 und R337X) das ERGIC erreichen, dort erkannt, und höchstwahrscheinlich zum ER zurückbefördert werden (Bild 4.1).

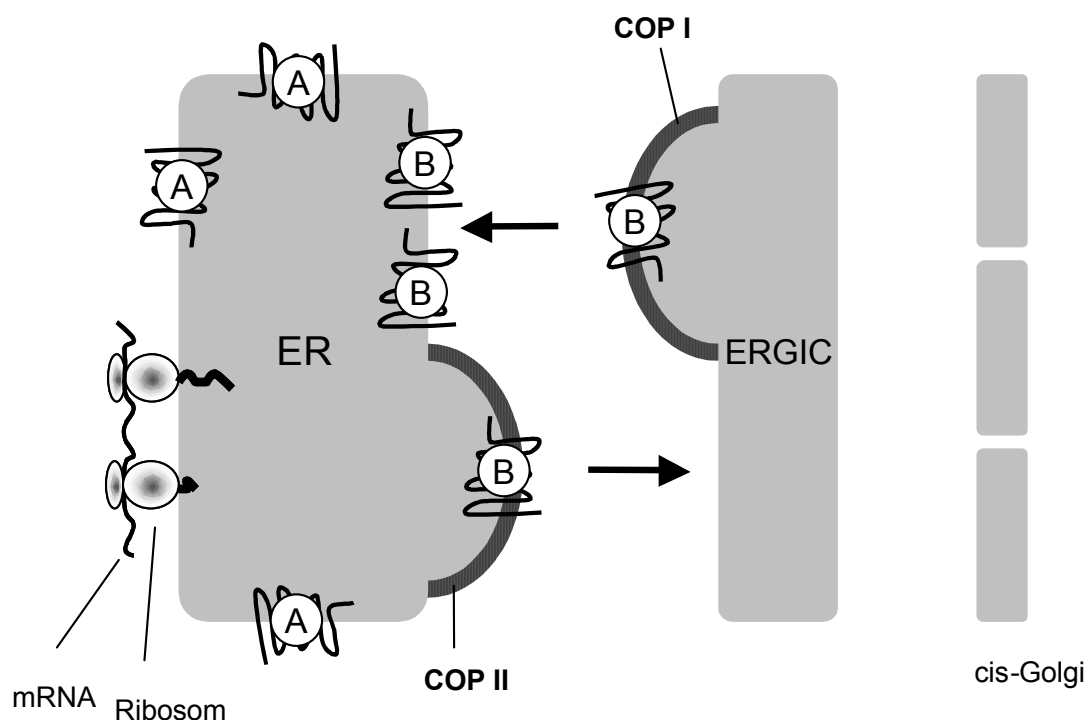


Bild 4.1: Qualitätskontrolle von V2R-Mutanten im frühen sekretorischen Transportweg

Klasse A-Mutanten werden ausschließlich im ER retiniert, Klasse B-Mutanten dagegen erreichen das ERGIC. Der anterograde und retrograde Transport von Klasse B-Mutanten zwischen ER und ERGIC über COP II bzw. COP I – Vesikel ist gekennzeichnet. Aufgrund der größeren Kapazität des ER sind unter „steady state“-Bedingungen nur wenige Proteine im ERGIC vorhanden. Durch selektive Blockade des retrograden Transports mit Bafilomycin A1 können diese Proteine im ERGIC konzentriert und detektiert werden.

Betrachtet man die Ergebnisse der unterschiedlichen Lokalisation der V2R-Mutanten, stellt sich die Frage, welche Funktion das ERGIC für die Qualitätskontrolle haben könnte. Es könnte eine zweite Sicherheitsbarriere für die Mutanten darstellen, die aufgrund ihrer hohen Expression die Qualitätskontrolle im ER überladen und so aus dem ER entkommen. Für die in dieser Arbeit untersuchte Y205C-Mutante konnte diese Hypothese ausgeschlossen werden, da dieses Protein auch bei einem im Vergleich zu einer Mutante der Klasse A (L62P) niedrigeren Expressionsniveau das ERGIC zu erreichen vermag. Eine zweite Hypothese wäre, dass ein bestimmter Faltungszustand, der im ER nur unzureichend als fehlgefaltet erkannt werden kann, zu einem Austritt eines mutierten Membranproteins aus dem ER führen kann. Diese Erklärungsmöglichkeit konnte in dieser Arbeit gestützt werden. In Experimenten mit

limitierter Proteolyse wurden bei Klasse A-Mutanten andere Degradationsmuster erhalten als bei Klasse B-Mutanten. Die Mutanten beider Klassen lieferten bei diesem Experiment konsistent ein Degradationsprodukt von 32 kDa. Die anderen Proteinbanden für die Fragmente in der Größe von 41 und 47 kDa traten jedoch im Falle der Klasse B im Gegensatz zu den Klasse A-Mutanten nur bei höheren Proteasekonzentrationen auf. Das variabelere Spaltmuster bei Klasse B-Mutanten deutet an, dass möglicherweise mehrere verschiedene Faltungszustände zum Austritt aus dem ER führen können.

Die drei unterschiedlich großen C-terminalen Proteinfragmente (47, 41 und 32 kDa), die beim Verdau von Klasse A- bzw. Klasse B-Mutanten mit Trypsin entstehen können, erscheinen beim genaueren Vergleich der Western-Blots bei unterschiedlichen Proteasekonzentrationen zu verschiedenen Anteilen. In Bild 4.2 ist skizziert, welche basischen Aminosäuren im Rezeptor höchstwahrscheinlich als Spaltstellen bei der Trypsinbehandlung fungieren. Trypsinsubstrate sind bekannterweise die C-terminalen Peptidbindungen von Arginin oder Lysin. Die Spaltung an Arginin 203 in der zweiten extrazellulären Schlaufe (ECL 2) ergibt ein C-terminales 47 kDa-Fragment (Rezeptoranteil + GFP). Da diese Bande bei Klasse A-Mutanten am stärksten ist, könnte es sein, dass in diesen Fällen das betreffende Arginin stärker exponiert vorliegt. Im Einklang mit dieser Hypothese ist, dass Klasse A-Mutanten vorwiegend N-terminal im Rezeptor lokalisiert sind und hier eher eine Fehlfaltung induzieren als die anderen V2R-Mutanten. Die aufgrund von Strukturvorhersagen unter Betrachtung der Kristallstruktur vom Rhodopsin (siehe unten) postulierte Maskierung der ECL 2 durch den N-Terminus des Rezeptors würde in diesem Fall höchstwahrscheinlich aufgehoben. Dies deutet darauf hin, dass die Position der Mutation im Rezeptor darauf Einfluß haben könnte, ob eine Klasse A- oder Klasse B-Mutante entsteht. Das Qualitätskontrollsystem kann somit offenbar verschieden stark ausgeprägte Faltungsdefekte erkennen und unterscheiden. Dem ERGIC könnte damit die Funktion einer zweiten Sicherheitsbarriere für Proteine mit einem milden Faltungsdefekt zukommen, die das ER nicht als fehlerhaft zu erkennen vermag.

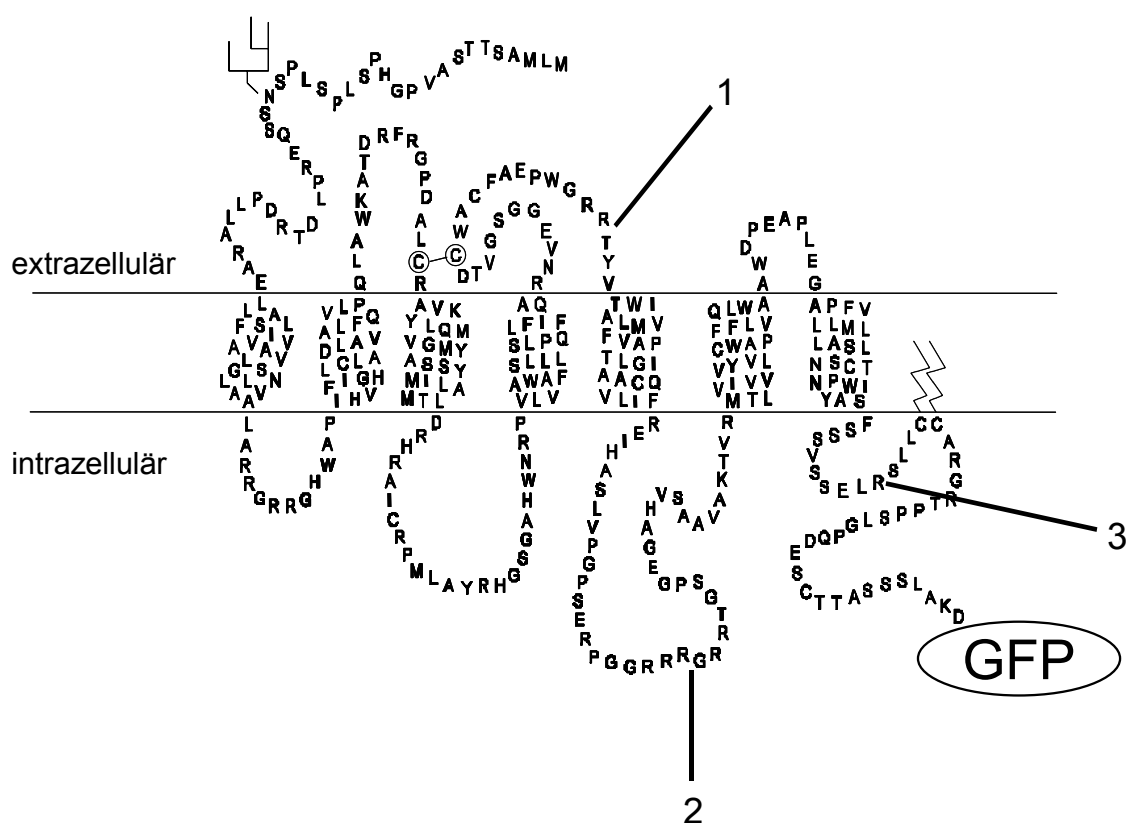


Bild 4.2: Exponierte Trypsin-Spaltstellen im mit GFP fusionierten V2-Rezeptor

1: Spaltung an Arginin 203 ergibt ein Proteinfragment von 47 kDa. 2: Spaltung an Arginin 249 ergibt ein Proteinfragment mit ca. 41 kDa. 3: Das kleinste Abspaltprodukt von ca. 32 kDa entsteht höchstwahrscheinlich durch Spaltung an Arginin 337 im membranproximalen C-Terminus.

Einen weiteren Hinweis für das Zutreffen der Faltungszustandshypothese liefern Untersuchungen mit pharmakologischen Chaperonen. Es wurde gezeigt, dass nichtpeptidische V2R-Antagonisten zu einem „Rescue“ fehlgefalteter V2R-Mutanten führen (Morello *et al.*, 2000b; Tan *et al.*, 2003). In einer kürzlich publizierten Arbeit (Wüller *et al.*, 2004) konnte die im ER retinierte V2R-Mutante F328A mit einem nichtpeptidischen V2R-Antagonisten zwar nicht wieder zur Plasmamembran transportiert werden, sie erreichte jedoch das ERGIC, d.h. durch die Einwirkung des pharmakologischen Chaperons wurde eine Klasse A- in eine Klasse B-Mutante umgewandelt. Die Tatsache, dass pharmakologische Chaperone die Faltung von Proteinen korrigieren (Morello *et al.*, 2000a; Petaja-Repo *et al.*, 2002), stützt die Hypothese, dass der Faltungszustand für das Erreichen des ERGICs verantwortlich ist.

Welche Unterschiede in den Faltungszuständen könnten zu Klasse A- oder Klasse B-Mutanten führen? Eine plausible Erklärung der ausschließlichen ER-Retention wäre, dass Mutanten mit starken Faltungsdefekten erkannt werden, während mildere Faltungsdefekte ein Erreichen des ERGICs ermöglichen. Im Fall der Klasse A-Mutanten L62P und Δ L62R64, die am Übergang von der ersten transmembranären Domäne zur ersten intrazellulären Schlaufe lokalisiert sind, könnte eine Störung der gesamten Tertiärstruktur des Rezeptors vorliegen. Im Falle des Rhodopsins, dem prototypischen G-Protein-gekoppelten Rezeptor der Familie A, zu der auch der V2R gehört (Gether, 2000), interagiert der entsprechende Bereich (TM1/ICL1-Übergang) mit der α -Helix des membranproximalen C-Terminus des Rezeptors (Unger *et al.*, 1997; Palczewski *et al.*, 2000). Aufgrund der ausgeprägten Homologie der membranproximalen C-Termini von V2-Rezeptor und Rhodopsin (82% nach der Matrix von Risler *et al.*, (1988)) ist eine ähnliche intramolekulare Interaktion im V2R wahrscheinlich (Krause *et al.*, 2000). Damit könnten zumindest die Mutationen L62P und Δ L62R64 zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Gesamtrezeptorfaltung führen. Die Klasse B-Mutante Y205C könnte dagegen eine geringere Änderung der Faltung erzeugen. Wie bei anderen NDI-verursachenden V2R-Mutanten, die in diesem Bereich ein zusätzliches Cystein tragen, könnte eine zweite Disulfidbrücke zum gegenüberliegenden Cystein an Position 195 entstehen. Den anderen Mutanten dieser Gruppe (G185C, R202C) fehlt der Transportdefekt sogar völlig, d.h. sie werden vom Qualitätskontrollsystem überhaupt nicht erkannt (Schüle *et al.*, 2001).

In einer kürzlich publizierten Studie an Hefen wurde postuliert, dass ein Zusammenhang zwischen Lokalisation der Mutation (intrazellulär, transmembranständig oder extrazellulär) und Retentionsort besteht. Demnach könnten Membranproteine mit (ER-)luminalen, d.h. extrazellulären Fehlfaltungen, Substrate eines im Golgi-Apparat ansässigen Qualitätskontrollsystems darstellen (Vashist und Ng, 2004). Es wird dabei von einem sequentiellen Qualitätskontrollsystem ausgegangen, wobei im ER ausschließlich der Faltungszustand zytoplasmatischer bzw. transmembranärer Bereiche von Membranproteinen überprüft wird, die Degradation von Proteinen mit Fehlfaltungen in luminalen Domänen jedoch einen ER-Golgi-Transport erfordert. Im Einklang mit dieser Hypothese ist, dass die im luminalen Bereich gelegenen Mutationen im V2-Rezeptor Y205C, T204N und V206D zumindest teilweise komplex glykosyliert werden, d.h. den Golgi-Apparat erreichen (Bild 3.11 und Bild 3.17). Zwar befindet sich bei den im ER retinierten Klasse A-Mutanten kein Aminosäureaustausch im luminalen Bereich, jedoch sind bei den V2R-Mutanten V226E,

InsQ292 und R337X der Klasse B transmembranäre Domänen bzw. der zytoplasmatische C-Terminus betroffen (Bild 4.3), was nicht im Einklang mit der Hypothese von Vashist und Ng (2004) für luminale und zytoplasmatische Fehlfaltungen steht.

Es fällt dagegen auf, dass eine Korrelation zwischen der Lage der Mutationen im N-terminalen bzw. C-terminalen Bereich des Rezeptors und dem Retentionsmechanismus bestehen könnte. Mutationen an den Positionen in der Nähe des N-Terminus führen zu einer Retention im ER (L62P, Δ L62-R64 und S167L), während Mutationen, die in der C-terminalen Hälfte entstehen (Y205C, V226E, InsQ292 und R337X), das ERGIC erreichen (Bild 4.3). Möglicherweise werden mehr N-terminal gelegene Mutationen über die Glykosylierung des Rezeptors am Asparagin der Position 22 erkannt und von dem sich im ER befindlichen Chaperonsystem CNX/CRT/ERp57 im ER retiniert. Weiter C-terminal gelegene Mutationen könnten dagegen auf die Einwirkung anderer Chaperone angewiesen sein, zumal diese Bereiche im Protein während der Biosynthese auch später entstehen. Konsistent hiermit zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit im weiteren, dass an der Retention der Klasse B-Mutanten das BiP-Chaperon beteiligt ist, dass im Gegensatz zum oben beschriebenen Chaperonsystem im Sinne eines bereits beschriebenen („Backup“-)Ersatzsystems zur Qualitätskontrolle beitragen könnte (Zhang *et al.*, 1997). Um die Hypothese der Positionsspezifität jedoch zu verifizieren, ist es zwingend notwendig, noch weitere über den gesamten Rezeptor verteilte Mutationen zu analysieren.

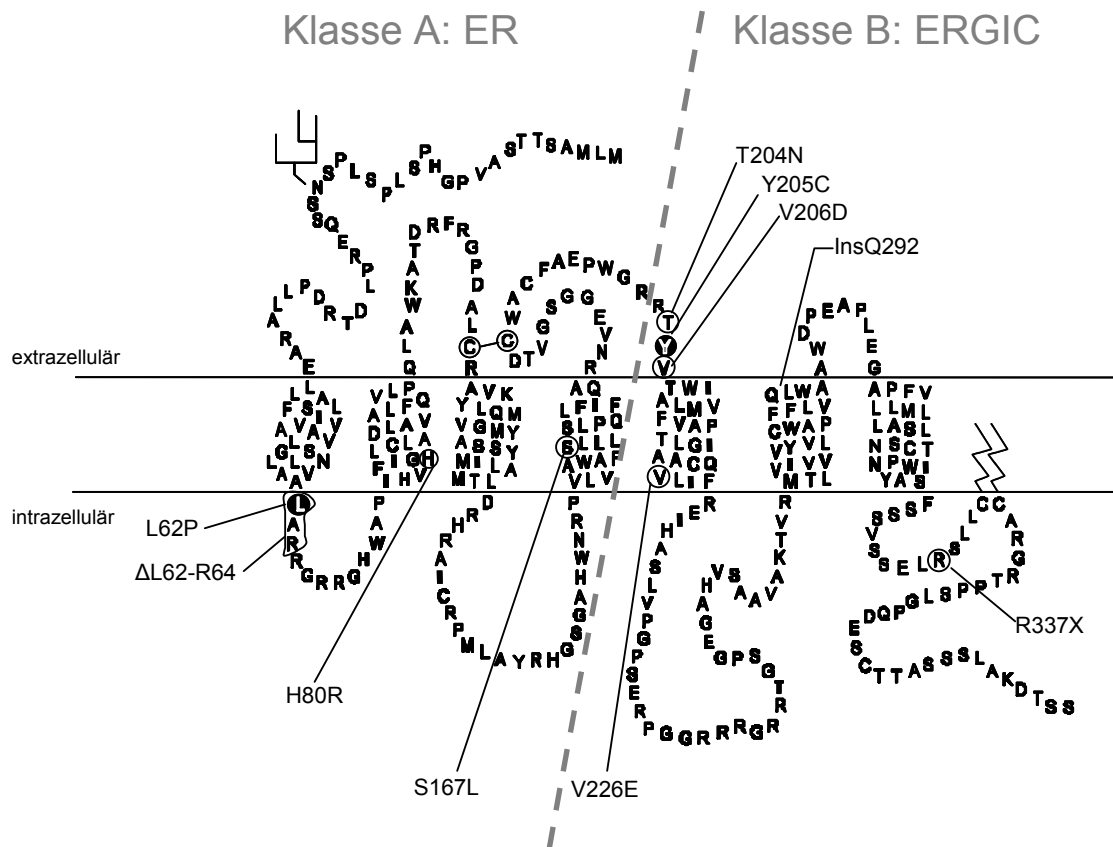


Bild 4.3: Korrelation von Retentionsmechanismen und Aminosäureposition bei transportdefekten V2R-Mutanten

Die in der N-terminalen Hälfte des Rezeptors gelegenen Mutationen führen zur ausschließlichen ER-Retention (Klasse A); weiter C-terminal gelegene Mutationen erreichen das ERGIC (Klasse B).

Die durch den Einsatz von Bafilomyzin A1 induzierte Akkumulation der Klasse B-Mutanten im ERGIC deutet an, dass diese Proteine normalerweise ins ER zurücktransportiert werden. Bafilomyzin A1 hemmt dabei die Bildung und Abschnürung retrograd gerichteter Vesikel durch Blockade von vakuolären (V-)ATPasen (Palokangas *et al.*, 1998). Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die im ERGIC retinierten Mutanten zumindest teilweise auch über einen bislang unbekannt, aber Bafilomyzin A1-sensitiven vesikulären Mechanismus zu einem Degradationskompartiment transportiert werden, ohne das ER noch einmal zu erreichen. In diesem Fall würden Klasse B-Mutanten ebenfalls durch die Bafilomyzinbehandlung im ERGIC akkumulieren. Die Existenz eines solchen post-ERGIC-Degradationsmechanismus müsste in zukünftigen Untersuchungen ausgeschlossen oder bestätigt werden.

In vielen Untersuchungen wurde postuliert, dass Qualitätskontrolle im ER stattfindet. Dabei interagieren neu synthetisierte Proteine maßgeblich entweder mit der Cnx/Crt/Erp57-Chaperonmaschinerie oder mit einem nachgeschalteten System, zu dem das BiP-Protein beiträgt (Zhang *et al.*, 1997). Für welche molekularen Chaperone die naszierenden Polypeptidketten ein Substrat darstellen, hing dabei nur von der Position der Glykanreste im N-Terminus ab (Molinari und Helenius, 2000). Diese Arbeit zeigt hingegen, dass verschiedene Mutanten des gleichen Membranproteins, d.h. mit jeweils identischer Glykosylierungsstelle, in unterschiedlichen Kompartimenten retiniert werden. Da davon auszugehen ist, dass an diesen Mechanismen auch unterschiedliche Chaperone beteiligt sind, scheint das Qualitätskontrollsystem wesentlich komplexer aufgebaut zu sein, als bisher angenommen wurde.

4.2 „Rescue“ von Klasse B-Mutanten durch zellpenetrierende Peptide

In dieser Arbeit konnte demonstriert werden, dass die amphipathischen, zellpenetrierenden Peptide Penetratin und KLAL den Transport fehlgefalteter, im ERGIC retinierter, also der Klasse B angehörender V2R-Mutanten (T204N, Y205C, V206D) an die Zelloberfläche wiederherstellen. Im Gegensatz dazu konnte die Retention im ER zurückgehaltener Klasse A-V2R-Mutanten, nämlich L62P, H80R, Δ L62-R64 und S167L nicht beeinflusst werden. Der „Rescue“ des Transports zur Plasmamembran erforderte nur eine Peptidkonzentration im einstelligen mikromolaren Bereich und war darüber hinaus von einer kompartimentspezifischen Verdrängung des Chaperons BiP im post-ER-Kompartiment ERGIC begleitet. Hiermit wird zum ersten Mal eine Klasse von Hemmstoffen des zellulären Qualitätskontrollsystems beschrieben, die spezifisch auf post-ER-Kompartimente wirken.

Bei fehlgefalteten und im frühen sekretorischen Transportweg retinierten Membranproteinen wurde bereits eine erheblich verlängerte Assoziation mit BiP beschrieben (Jorgensen *et al.*, 2000; Dimcheff *et al.*, 2004; Kleizen und Braakman, 2004). Da sowohl Klasse A- als auch Klasse B-Mutanten mit BiP interagierten, stellt sich die Frage, warum nur der Transport von Mutanten, die mindestens das ERGIC erreichen, durch die Peptide Penetratin und KLAL beeinflusst wurde. Welche Rolle könnte BiP in diesem Zusammenhang für das gesamte Gefüge molekularer Chaperone spielen? Es existieren Hinweise dafür, dass BiP im Gegensatz zu Cnx/Crt in der Qualitätskontrolle als nachgeschaltetes Chaperon für die Retentionen von

Proteinen zuständig ist, die entweder durch die initial aktiven Chaperone nicht erkannt werden, oder bei Absättigung dieser zu entkommen drohen (Kim und Arvan, 1995; Zhang *et al.*, 1997). Eine Verdrängung aus der BiP-Bindung erklärt somit plausibel den „Rescue“ des Transports fehlgefalteter Membranproteine an die Plasmamembran.

Warum führte die Peptidbehandlung nur zu einer Verdrängung von BiP im ERGIC bzw. post-ER-Kompartimenten, nicht aber im ER? In früheren Untersuchungen konnte geklärt werden, dass zellpenetrierende Peptide nach Membranassoziation durch Endozytose aufgenommen werden und über einen endosomalen, retrograden Transportweg bis zum Golgi-Apparat befördert werden, nicht jedoch bis zum ER (Drin *et al.*, 2003; Fischer *et al.*, 2004). Die Arbeit von Fischer *et al.*, (2004) zeigt darüber hinaus, dass die Peptide vor ihrer Translokation ins Zytoplasma auf einen intakten Golgi-Apparat angewiesen sind, in dem sie von trans- nach cis-transportiert werden müssen, also in einen Bereich, der direkt mit dem ERGIC benachbart bzw. transient mit diesem verschmolzen ist. Der in dieser Arbeit beschriebene Transport bis zum ERGIC und der fehlende Weitertransport bis zum ER könnte daher sehr gut die post-ER-spezifische Aktivität erklären.

An welche Strukturen die Peptide auf molekularer Ebene binden, bleibt weiterhin zu untersuchen. Eine primäre Bindung an Rezeptormoleküle wäre ebenso möglich wie eine Bindung der Peptide ins aktive Zentrum von BiP oder auch eine Konformationsänderung durch allosterische Modulation. Beim Assoziationsmechanismus von BiP mit seinen Proteinsubstraten wurde eine Bindung an heptamere, alternierend hydrophobe Aminosäurereste beschrieben, die in ausgedehnten β -Faltblättern vorliegen (Flynn *et al.*, 1991; Blond-Elguindi *et al.*, 1993). Dabei wird angenommen, dass diese Sekundärstrukturen in korrekt gefalteten Membranproteinen weniger gut zugänglich sind. Im Falle von KLAL könnte das aktive Zentrum von BiP an die alternierenden Leuzine binden, ginge man nur von einer teilweise helikalen Sekundärstruktur aus. Penetratin verfügt allerdings nicht über alternierende hydrophobe Reste, was gegen eine Bindung des Peptids an die BiP-Substratbindungsstelle spricht.

Unklar bleibt ebenfalls, warum Penetratin bzw. KLAL nur bei einer Auswahl ERGIC-erreichender V2R-Mutanten wirksam sind (T204N, Y205C, V206D, nicht aber V226E, InsQ292). Eine peptidinduzierte Konformationsänderung im BiP-Molekül könnte nur bei den Fällen zu einer Dissoziation führen, bei denen das Chaperon eher schwach gebunden vorliegt.

Bei einer Bindung an die Rezeptoren selbst könnten die Peptide nur an bestimmte Rezeptorregionen binden und die BiP-Assoziation verhindern. Im Einklang mit letzterer Hypothese ist, dass die Aminosäurepositionen aller Mutationen, bei denen es zu einem „Rescue“ kommt, eng benachbart sind (T204N, Y205C, V206D), wodurch sich ein positionsspezifischer Effekt ergeben könnte (Bild 4.4). Mutanten wie V226E und InsQ292, die ebenfalls der Klasse B angehören, könnten möglicherweise aufgrund der Lage der Mutation innerhalb der transmembranären Domänen und der damit stärkeren Exposition dieser hydrophoben Reste aus der Membran heraus wesentlich ausgeprägter mit BiP assoziiert sein. In solchen Fällen würde die peptidvermittelte Konformationsänderung in den V2R-Mutanten bzw. von BiP für dessen Dissoziation wahrscheinlich nicht ausreichend sein.

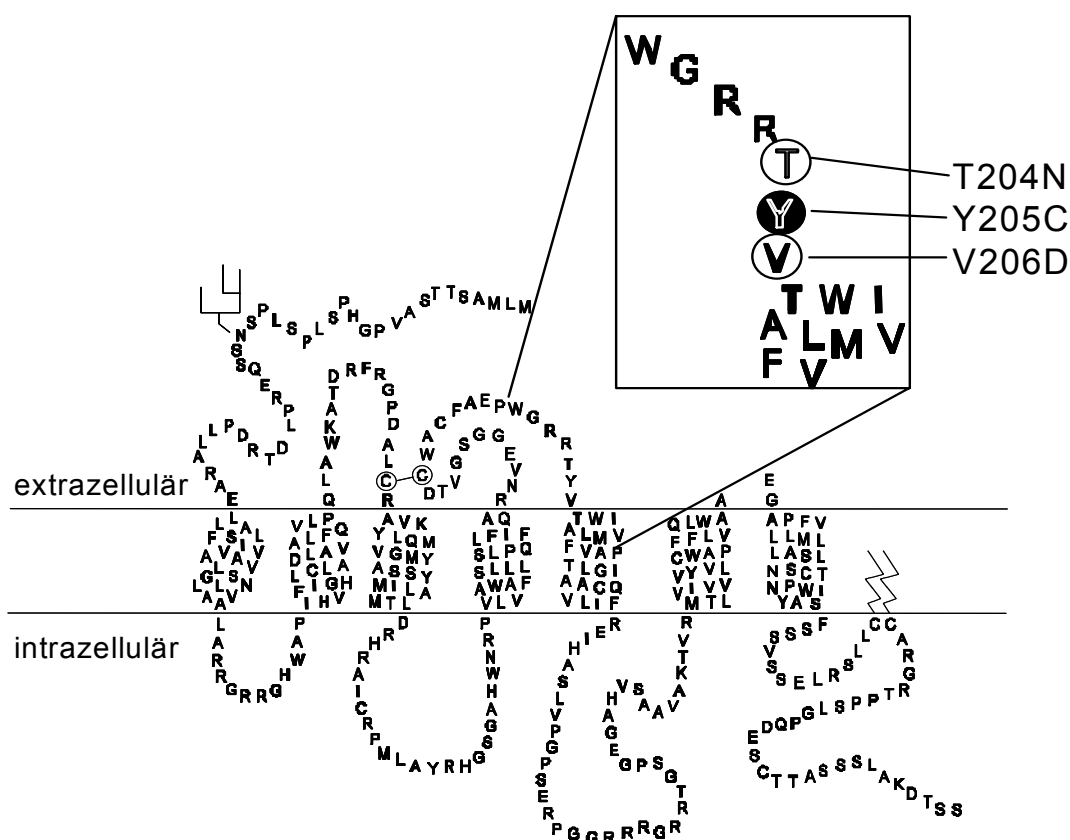


Bild 4.4: Mögliche Positionsspezifität des peptidvermittelten „Rescues“ bei Klasse B-Mutanten

Der Aminosäureaustausch der im ERGIC retinierten und unter Peptidbehandlung transportfähigen Mutanten T204N, Y205C und V206D betrifft direkt benachbarte Positionen. Diese befinden sich im Übergang von der zweiten extrazellulären Schlaufe (ECL 2) zur fünften Transmembrandomäne (TM 5).

Für die Peptidwirkung könnte auch ein indirekter Mechanismus in Betracht kommen, bei dem weder eine Bindung an BiP noch die Rezeptoren selbst vorliegt. Essentiell für die ATPase-Funktion der Chaperone, und damit für deren Bindungsfähigkeit und effiziente Retention fehlgefalteter Proteine ist eine ausreichende luminaire Kalziumkonzentration (Solovyova und Verkhratsky, 2002; Zhang *et al.*, 2004). Es erscheint daher auch möglich, dass die Peptide durch eine direkte ionophore Wirkung an der ERGIC-Membran zu einem Ausstrom von Kalziumionen und damit zur Dissoziation von BiP führen. Hierfür könnte eine durch Anreicherung im endosomalen Weg lokal stark erhöhte Peptidkonzentration verantwortlich sein. Eine unmittelbare Porenbildung in Membranen, wie sie für einige antibiotisch wirksame, amphipathische Peptide gezeigt werden konnte (Koeppel *et al.*, 1999), wurde auch für viele andere amphipathische bzw. kationische Peptide postuliert (Lindgren *et al.*, 2000; Lundberg und Langel, 2003). Ein Konzentrationsabfall freien Kalziums im ERGIC könnte auch durch eine direkte Hemmung membranständiger Kalziumpumpen entstehen. Bezüglich einer indirekten Wirkung über Kalziumfreisetzung bleibt anzumerken, dass es bislang noch nicht geklärt ist, ob im ERGIC die gleich hohen Konzentrationen an freiem Kalzium wie im ER (0,4 mM) oder im Golgi-Apparat (0,3 mM) vorliegen (Pinton *et al.*, 1998; Appenzeller-Herzog *et al.*, 2004). Die Änderung der Konzentration freien bzw. gebundenen Kalziums muss daher durch zukünftige mikroskopische Untersuchungen unter Einsatz kalziumsensitiver Fluoreszenzfarbstoffe geklärt werden.

Bemerkenswert ist auch, dass die Verdrängung des BiP-Chaperons unter „steady state“-Bedingungen funktioniert, also in einem Zustand, in dem nur ein Bruchteil an in kurzen zeitlichen Abständen pendelnden Molekülen (Mayer *et al.*, 2003) sich im ERGIC mit seiner geringen Kapazität befindet, die meisten Protein-Chaperon-Interaktionen sich aber im ER abspielen. Ein nachweisbarer „Rescue“ ist daher nur dann zu erwarten, wenn die Zellen entsprechend lange mit Peptid inkubiert werden. Tatsächlich war ein „Rescue“ nach nur 6 Stunden Peptidbehandlung nicht detektierbar, eine zwölfstündige Behandlung dagegen ausreichend. Dies spricht für die oben erwähnte Anreicherung der Peptide in endosomalen Kompartimenten, wobei eine wirksame Konzentration im ERGIC erst nach einer bestimmten Zeit erreicht würde.

In dieser Arbeit wurden die ersten wirksamen Inhibitoren des Qualitätskontrollsystems in dem ER nachgeschalteten Kompartimenten im frühen sekretorischen Transportweg beschrieben. Die hier untersuchten Peptide sind wertvolle Werkzeuge, die zur weiteren Aufklärung von

Mechanismen der Post-ER-Qualitätskontrolle beitragen könnten. Es scheint aber auch vielversprechend, in Zukunft niedermolekulare Substanzen mit den Eigenschaften von Penetratin oder KLAL zu entwickeln (Peptidomimetika), um sie mit pharmakologischen Chaperonen zu kombinieren. Dies könnte über einen „Rescue“ des Transports hinaus zu einem Funktionsrückgewinn mutierter Membranproteine führen. Nichtpeptidische, kompartimentspezifische Qualitätskontrollinhibitoren wären vielleicht auch therapeutisch wertvolle Moleküle bei den Krankheiten, bei denen transportdefekte Klasse B-Mutanten eine Rolle spielen.