

Mechanismus der Wechselwirkung von Proteinverklumpungen aufgeklärt

Sogenannte Oligomere sind die Hauptverdächtigen für die Entstehung von Krankheiten wie der Alzheimer-Demenz. Nachdem vor zwei Jahren ein Team von Biophysikern des Forschungszentrums Jülich und der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (HHU) herausfand, dass die Oligomere ihren eigenen Abbau verhindern können, identifizierten sie nun auch den dahinterliegenden Mechanismus. Was dabei genau geschieht, erläutern sie in einer jetzt erschienenen Veröffentlichung im Fachorgan *Angewandte Chemie*.

Viele neurodegenerative Erkrankungen wie auch die Alzheimer-Demenz werden ausgelöst, indem bestimmte Eiweißmoleküle (Proteine) verklumpen. Oligomere sind solche noch recht kleine Klümpchen, sie bestehen nur aus wenigen Proteinmolekülen. Neben Oligomeren entstehen auch größere Strukturen, zunächst die „Fibrillen“ und schließlich die „Plaques“. Alle diese Stoffe schädigen die Nervenzellen im Gehirn, aber die Oligomere gelten als besonders gefährlich.

In Jahr 2018 beschrieb ein Forschungsteam um Jun.-Prof. Dr. Wolfgang Hoyer vom Jülicher Institut für Biologische Informationsprozesse, Bereich Strukturbiochemie (IBI-7), gemeinsam mit Forschern der University South Florida in Chemical Science, dass Oligomere aktiv die Bildung von Fibrillen stören können. Sie schützen sich so selbst vor dem Abbau, da ihre Bestandteile sonst als Baumaterial für Fibrillen verbraucht werden.

In ihren weiterführenden Forschungen fand das Team nun den Mechanismus, der dahintersteckt: Normalerweise entwickeln sich neue Fibrillenkeime bevorzugt an der Oberfläche bereits vorhandener Fibrillen, indem sich dort einzelne Proteine zu immer längeren Aggregaten verketteten – die sogenannte „sekundäre Nukleation“. Die Forscher haben nun beobachtet, dass Oligomere eine starke Neigung besitzen, an die Oberfläche von Fibrillen zu binden, und diese sozusagen zu dekorieren. Dadurch verlieren die Fibrillenoberflächen ihre Fähigkeit zur Sekundärnukleation und die Neubildung von Fibrillen wird gehemmt.

Die starke Bindung der Oligomere an die Fibrillenoberfläche ist auch aus einer weiteren Perspektive interessant. So beobachteten Neurologen, dass sich im Umfeld von Plaques eine Wolke von Oligomeren bildet, die anscheinend die Synapsen besonders schädigt. Fibrillen und Plaques können also möglicherweise der Ort sein, an dem sich toxische Oligomere anreichern und die Neuronen schädigen. „Unsere Ergebnisse zeigen, dass die mit der Alzheimer-Demenz verbundenen Proteine unterschiedliche Typen von Zusammenlagerungen bilden, die sich gegenseitig beeinflussen. Ein Verständnis dieses Wechselspiels ist sowohl für die Aufklärung der Krankheitsentstehung als auch für die Therapieentwicklung bedeutsam“, betont Hoyer.

Die Forschung von Wolfgang Hoyer wird durch einen „Consolidator Grant“ des Europäischen Forschungsrates ERC gefördert. Im Rahmen des Projekts BETACONTROL untersucht er grundlegende Prozesse der Proteinaggregation und die Wirkmechanismen von Hemmstoffen.

Originalpublikation:

Filip Hasecke, Chamani Niyangoda, Gustavo Borjas, Jianjun Pan, Garrett Matthews, Martin Muschol, Wolfgang Hoyer, Protofibril-Fibril Interactions Inhibit Amyloid Fibril Assembly by Obstructing

