

Mit einem Elektronenmikroskop Parkinson auf der Spur

FAU-Forschende machen wichtigen Risiko-Faktor für Parkinson und die Gaucher-Krankheit sichtbar

In Deutschland sind circa 400.000 Menschen an Parkinson erkrankt, Tendenz steigend. Ein Forschungsteam der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) und des Uniklinikums Erlangen konnte mit Hilfe eines Elektronenmikroskops einen wichtigen Risikofaktor für die Erkrankungen sichtbar machen: die Struktur des Enzyms GCCase in Verbindung mit seinem Transportprotein LIMP-2, welches das Enzym durch die Zelle zu seinem Wirkort transportiert.

Mutationen im Enzym β -Glucocerebrosidase (GCCase) erhöhen die Wahrscheinlichkeit, an Parkinson zu erkranken, um das zwanzigfache. Außerdem sind diese Mutationen Ursache für die seltene Stoffwechselerkrankung Gaucher-Krankheit. Dem Forschungsteam um Prof. Dr. Friederike Zunke und PD Dr. Philipp Arnold ist es mit Partnern aus Osnabrück, Belgien und den USA gelungen, die Struktur des Enzyms GCCase in Verbindung mit seinem Transportprotein LIMP-2 sichtbar zu machen. Dafür nutzten sie ein Kryo-Elektronenmikroskop, welches die Proteinstruktur quasi atomar aufgelöst sichtbar macht.

Proteinstruktur als Risikofaktor für Parkinson- und Gaucher-Krankheit

Fehlt einer Person das Enzym GCCase oder funktioniert das Enzym fehlerhaft, dann ist das Problem groß. „Ein Enzym ist ein Protein mit einer ganz bestimmten Aufgabe im Körper“, erklärt Prof. Friederike Zunke. „Im Fall der GCCase ist dieses Enzym verantwortlich für den Abbau seines bestimmten Substrates, welches ein Lipid, also vereinfacht gesagt ein Fett ist.“ Wenn das Enzym das Substrat nicht abbaut, sammelt sich dieses zusammen mit anderen Proteinaggregaten in den Zellen an. Das ist besonders dann ein Problem, wenn Zellen betroffen sind, die sich nicht teilen. „Wenn sich eine Zelle teilt, dann teilt sich auch deren Inhalt“, erläutert Friederike Zunke. „Wenn ich ein Protein-Aggregat, also einen Protein-Klumpen, in der Zelle habe, dann würde sich dieser zusammen mit der Zelle aufteilen und dann wäre das Problem wahrscheinlich weniger schwerwiegend. Unsere Nervenzellen teilen sich aber nicht mehr und deshalb reichern sich dort auch besonders Protein-Aggregate an, sollte das Enzym nicht funktionieren.“

Das passiert beispielsweise bei der Gaucher-Krankheit, einer lysosomalen Speichererkrankung. Lysosomen sind bläschenartige, von einer Membran umschlossene Zellorganellen. Sie enthalten verschiedene Enzyme, mit denen sie Fremdstoffe oder körpereigene, nicht mehr benötigte Stoffe abbauen, weshalb sie auch als Recyclinghof der Zelle bezeichnet werden. Bei der Gaucher-Krankheit kommt es in den Lysosomen zu einer Speicherung des Substrats von GCCase, da es nicht abgebaut wird und die Lysosomen verstopfen. Dies führt zu einer Anreicherung von Abfallstoffen in den Zellen, was zu ihrem langsamen Absterben führt.

Darüber hinaus ist GCCase einer der größten genetischen Risikofaktoren für die Parkinson-Erkrankung. Enthält GCCase bestimmte Mutationen, ist die Wahrscheinlichkeit, an Parkinson zu erkranken, bis zu zwanzigfach erhöht. „Deshalb ist der Erhalt der enzymatischen Aktivität von GCCase ein wichtiger Baustein, bei der Erforschung neuer Therapieoptionen für die Parkinson-Krankheit“, erklärt Friederike Zunke. Studien haben gezeigt, dass sich durch eine Aktivierung des

Enzyms GCase weniger zellschädigende Aggregate ansammeln. „Dieses Prinzip wurde für verschiedene Aktivatoren in klinischen Studien getestet. Es hat sich aber auch gezeigt, wie wichtig ein detailliertes Verständnis der Struktur dieses Proteins und seines Transporters ist.“, erzählt Philipp Arnold.

Neue Forschungsansätze: Kann das Enzym natürlich aktiviert werden?

Das Forschungsteam um Friederike Zunke und Philipp Arnold konnte somit nicht nur das Molekül sichtbar machen, sondern auch klären, wie das Enzym GCase und das Transport-Protein LIMP-2 interagieren. „Wir haben gesehen, dass das Enzym alleine durch die Bindung an seinen Transporter LIMP-2 aktiviert wird. Dies könnte es in Zukunft ermöglichen, vor dem Hintergrund der nun gelösten Struktur des Transportkomplexes, neue Therapeutika zu entwerfen, die genau dort an das Protein andocken“, erklärt Friederike Zunke. Allerdings sei dafür noch viel Forschung notwendig.

Direkt zur Studie: <https://www.nature.com/articles/s41467-025-58340-1>