

Neue Erkenntnisse zur Entstehung von Alzheimer

Für zahlreiche Alterskrankheiten wie Alzheimer gibt es trotz vieler Fortschritte in der Forschung bisher keine Heilung. Eine Hypothese für die Entstehung von Alzheimer ist die Aggregation von Peptiden, also deren „Verklumpung“, in den Gehirnen von Erkrankten. Aber auch Stress wurde als möglicher Auslöser vermutet. Wissenschaftler:innen der Universität Leipzig, der australischen Monash University, des Leibniz-Instituts für Oberflächenmodifizierung (IOM) und der Georg-August-Universität Göttingen haben die Zusammenhänge zwischen oxidierten Zellmembranen und der Peptidaggregation untersucht, und die Forschungsergebnisse im Fachjournal „Chemical Science“ veröffentlicht.

Die Forschenden wollten mit ihrer Studie besser verstehen, wie Zellmembranen im Körper die Struktur von Peptiden – dies sind aus Aminosäuren aufgebaute Moleküle – und deren Aggregation beeinflussen. Dazu nutzten sie Modellsysteme, die sie gut experimentell kontrollieren können. Erstautor Dr. Torsten John, der unter Leitung von Prof. Dr. Bernd Abel in Leipzig promovierte und mittlerweile am Massachusetts Institute of Technology (MIT) in den USA forscht, erklärt: „Stress führt im Körper unter anderem zu oxidativen Prozessen und ändert so die chemische Zusammensetzung von Membranen. In unseren Experimenten haben wir die Effekte von oxidierten Membranen mit solchen verglichen, die nicht verändert wurden“. Die Wissenschaftler:innen kombinierten sowohl biophysikalische Laborexperimente, als auch Computersimulationen, um die Peptidaggregation besser zu verstehen. „Simulationen am Computer, sogenannte Molekulardynamik-Simulationen, ermöglichen molekulare Einblicke in die Mechanismen der Wechselwirkungen zwischen Membranen und Peptiden.“, sagt Prof. Abel.

Dass die Membranzusammensetzung eine wichtige Rolle bei der Aggregation von Peptiden spielt, war bereits bekannt. Doch die Rolle von oxidierten Membranen wurde bisher nur wenig untersucht. Die Forschenden fanden heraus, dass sich die Effekte zwischen den Peptiden unterscheiden. Eines der untersuchten Peptide (A β 40), welches im Zusammenhang mit der Alzheimer Krankheit steht, aggregierte in Anwesenheit aller Membranen schneller. Dagegen wurde die Aggregation eines anderen Peptides (Uperin 3.5) in Anwesenheit der selben Menge an oxidierten Membranen vollständig verhindert. Prof. Abel erklärt: „Je nach Eigenschaft des Peptides, unter anderem dessen Ladung, verändert sich dessen Anziehung zur Membran, und somit die Stärke des Einflusses. Wenn die Peptide sich an der Membranoberfläche ansammeln, so beschleunigt dies deren Zusammenlagerung und Aggregation. Wenn die Anziehung jedoch sehr stark ist und sie ihre Struktur in eine Helix ändern, dann können sie nicht mehr aggregieren.“

Die Wissenschaftler:innen wählten für ihre Studie bewusst Peptide, die ähnlich aggregieren, aber eine unterschiedliche Herkunft haben. A β 40 ist bekannt als Ablagerung in den Gehirnen von an Alzheimer Erkrankten, wohingegen Uperin 3.5 ein antimikrobielles Peptid ist, das in einer australischen Krötenart zuerst entdeckt wurde. Bereits zuvor berichteten die Forschenden um Kooperationspartnerin Prof. Dr. Lisandra L. Martin von der australischen Monash University über mögliche Zusammenhänge zwischen der Aggregation von Peptiden bei neurodegenerativen Erkrankungen und der antimikrobiellen Eigenschaft der Peptide. Die in der Fachzeitschrift „Chemical Science“ veröffentlichte Studie diskutiert die funktionelle Rolle amyloider Peptide weiter. Die Forschungsarbeiten fanden im Rahmen des DFG Sonderforschungsbereiches SFB TRR 102

„Polymere unter Zwangsbedingungen: eingeschränkte und kontrollierte molekulare Ordnung und Beweglichkeit“ statt.

Originaltitel der Veröffentlichung in „Chemical Science“:

„Lipid oxidation controls peptide self-assembly near membranes through a surface attraction mechanism“, DOI: 10.1039/d3sc00159h.

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2023/sc/d3sc00159h>