

Parkinsonforschung: Bindeprotein verhindert Fibrillenwachstum

Physikalische Biologie: Veröffentlichung in eLife

Verschiedene neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinson hängen eng mit der Verklumpung eines bestimmten Proteins, des α -Synuclein, zusammen. Ein internationales Kooperationsprojekt unter Beteiligung der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (HHU), des Forschungszentrums Jülich (FZJ) und der RWTH Aachen hat nun die Mechanismen aufgeklärt, wie ein bestimmtes, von ihnen entdecktes Bindeprotein die Verklumpung verhindert. In der Zeitschrift eLife beschreiben sie außerdem, dass sich die Parkinson-Symptome in Fruchtfliegen durch das Bindeprotein verbessern.

Man beobachtet bei Patienten mit der Parkinson-Krankheit, dass sich in deren Nervengewebe Proteinklumpen anlagern, die wiederum aus der Verkettung von Einzelbausteinen (Monomeren) des Proteins α -Synuclein zu sogenannten Amyloidfibrillen bestehen. Ähnliche Ablagerungen findet man auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz. Die Forschung sucht nach Ansätzen, wie die Bildung von Fibrillen gehemmt werden kann und ob dies ein Weg zur Heilung der Krankheiten ist.

Bereits im Jahr 2014 beschrieben Düsseldorfer Forscher um Prof. Dr. Wolfgang Hoyer, dass eine Klasse maßgeschneiderter Bindeproteine, die β -Wrapine, die Verklumpung des α -Synucleins verhindern kann. Hoyer: „Wir haben in der Folge mit Forschungspartnern erkundet, wie genau die β -Wrapine wirken und wo diese in den Prozess der Aggregation der α -Synucleine eingreifen.“

Die Kooperation um Studiererstautor Emil D. Agerschou und Prof. Hoyer vom Institut für Physikalische Biologie der HHU und dem FZJ, Prof. Dr. Alexander Büll (Technische Universität Dänemarks) und Prof. Dr. Björn Falkenburger (Technische Universität Dresden) sowie weiteren Partnern an der University of Cambridge und dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in Bonn stellen nun in der Zeitschrift eLife ihre Ergebnisse vor.

Sie fanden heraus, dass die β -Wrapine zum einen die Verlängerung der Amyloidfibrillen um weitere Bausteine verhindern. Dazu fangen die β -Wrapine die Monomere ab und bilden mit ihnen chemische Komplexe.

Besonders effektiv wirken die β -Wrapine aber aufgrund einer weiteren Eigenschaft, wie Emil Agerschou herausstellt: „Die β -Wrapine verhindern, dass sich Fibrillenkeime überhaupt erst bilden. Bemerkenswert ist, dass bereits sehr kleine Mengen der Wrapine ausreichen, also nicht pro Monomer auch ein Bindeprotein vorhanden sein muss.“ Man spricht hier von einem substöchiometrischen Effekt, der den Prozess besonders effektiv macht. Verantwortlich für diese Keimverhinderung sind die bereits erwähnten Komplexe aus Bindeprotein und Monomer.

„Wir haben vor einigen Jahren entdeckt, dass sich Fibrillen von α -Synuclein unter gewissen Bedingungen in einer Art Kettenreaktion schnell vermehren können. Wir waren sehr erstaunt zu sehen, dass die β -Wrapine diese Kettenreaktion sehr effizient unterbinden“, fügt Prof. Büll hinzu: „Wir glauben nun verstanden zu haben, wie dies erreicht wird.“

Die Forscher haben darüber hinaus die Wirkung der β -Wrapine nicht nur im Reagenzglas, sondern auch in Zellkulturen und im Tiermodell untersucht. Bei erkrankten Fruchtfliegen (*Drosophila*), die mit β -Wrapinen behandelt wurden, verbesserte sich die Motorik in einem Kletterparcours merklich.

Prof. Hoyer ist noch vorsichtig, wenn es um einen möglichen therapeutischen Nutzen geht: „Die positiven Resultate bei Lebewesen geben die Hoffnung, dass man mit den β -Wrapinen möglicherweise einen Pfad für einen Wirkstoff gefunden hat. Der Weg zu einem möglichen Einsatz beim Menschen ist allerdings noch lang.“

Originalpublikation

E. D. Agerschou, T. Saridaki, P. Flagmeier, C. Galvagnion, D. Komnig, L. Heid, V. Prasad, H. Shaykhalishahi, D. Willbold, C. M. Dobson, A. Voigt, B. H. Falkenburger, W. Hoyer, A. K. Buell, An engineered monomer binding-protein for α -synuclein efficiently inhibits the proliferation of amyloid fibrils, *eLife* 2019;8:e46112

DOI: [10.7554/eLife.46112](https://doi.org/10.7554/eLife.46112)