

Supercomputer beleuchten Entstehung von Alzheimer-Ablagerungen

Jülich, 23. Januar 2018 - **Ablagerungen aus bestimmten Eiweißbausteinen - Amyloid-beta (A β) - gelten als typisches Zeichen der Alzheimer-Krankheit. Wie diese sogenannten Amyloid-Plaques genau entstehen, ist im Detail immer noch ungeklärt. Mittels Computersimulationen konnten Jülicher Forscherinnen und Forscher nun zeigen, dass Form und Verteilung der Zwischenprodukte im Entstehungsprozess, sogenannte Oligomere, beim „Verklumpen“ der Eiweiße eine wichtige Rolle spielen.**

Ursächlich für die Alzheimer-Krankheit sind vermutlich weniger die mikroskopisch gut sichtbaren Ablagerungen selbst, als vielmehr schon deren Vorläuferaggregate, die Oligomere. Darauf weisen mehrere experimentelle Studien hin. Oligomere sind Eiweißverbindungen, die sich aus mehreren Eiweißbruchstücken - in diesem Fall: A β -Peptide - zusammensetzen. Diese können die Zellmembran zerstören oder Zellen über die Aktivierung von Rezeptoren vergiften und führen so womöglich den Tod von Nervenzellen herbei.

Mithilfe von atomgenauen Simulationen der Molekulardynamik auf dem Jülicher Superrechner JURECA konnten Forscher des Instituts of Complex Systems (ICS-6) die Oligomere bestimmen, die für die Ausbildung der alzheimertypischen Fibrillen entscheidend sind. Die treibenden Kräfte sind demnach längliche oder ausgedehnte Oligomere. Diese neigen stark dazu, Verbindungen mit anderen Oligomeren einzugehen und sind aus diesem Grund sehr kurzlebig. Experimentell lassen sich gewöhnlich daher nur die kompakten, „verknäuelten“ Formen von Oligomeren beobachten, die in einem viel schwächeren Maße am Aggregationsprozess beteiligt und damit stabiler sind.

Die Ergebnisse liefern zudem eine Erklärung, warum eine der beiden A β -Varianten deutlich schädlicher ist als die andere. Die relevanten Eiweißfragmente bestehen hauptsächlich aus 40 oder 42 Aminosäuren, wobei die längere Variante als deutlich toxischer gilt. In den Simulationen zeigte sich, dass sich das langkettige A β 42 eher zu stabilen Oligomeren aus drei oder vier Eiweißbruchstücken zusammenschließt als das etwas kürzere A β 40. Die gebildeten A β 42-Oligomere weisen außerdem eine stärkere hydrophobe - also wasserabweisende - Oberfläche auf. Diese Eigenschaft konnte in vorangegangenen Experimenten direkt mit einer zellschädigenden Wirkung in Zusammenhang gebracht werden.

Originalpublikation:

Pathways of Amyloid- β Aggregation Depend on Oligomer Shape

Bogdan Barz, Qinghua Liao, and Birgit Strodel

Journal of the American Chemical Society 2018 140 (1), 319-327, [DOI: 10.1021/jacs.7b10343](https://doi.org/10.1021/jacs.7b10343)

Institute:

[Institute of Complex Systems, Strukturbiochemie \(ICS-6\)](#)

[Computational Biochemistry Group](#)

Ansprechpartner:

Dr. Birgit Strodel

Forschungszentrum Jülich, Institute of Complex Systems, Strukturbiochemie (ICS-6)

Tel. +49-2461 61-3670

E-Mail b.strodel@fz-juelich.de

Pressekontakt:

Tobias Schlößer

Forschungszentrum Jülich, Unternehmenskommunikation

Tel. +49 2461 61-4771

E-Mail t.schloesser@fz-juelich.de