

Warum verursachen Fehlfaltungen Typ-2-Diabetes?

Lipid-Nanodisks stabilisieren fehlgefaltete Proteine für Untersuchungen

Verklumpen fehlgefaltete Proteine in insulinproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse, können diese absterben. Jetzt ist es Forscherinnen und Forschern der Technischen Universität München (TUM), der Universität Michigan und des Helmholtz-Zentrums München gelungen, den Fehlfaltungsprozess genau in dem Moment zu stabilisieren, in dem er am gefährlichsten ist. Die Forscher hoffen, dass ihre Momentaufnahmen bei der Suche nach Wirkstoffen helfen, die die Fehlfaltung verhindern können. Die Klumpen, die von fehlgefalteten Proteinen, sogenannten Plaques, verursacht werden, sind an vielen Krankheiten beteiligt: Plaques beeinträchtigen beispielsweise die Funktion von Neuronen im Gehirn von Menschen mit Demenz und Alzheimer. Die Bildung von Plaques tötet aber auch Insulin produzierende Inselzellen bei Menschen mit Typ-2-Diabetes ab.

„Im Allgemeinen ist die Toxizität für Zellen extrem schwer zu beweisen und zu charakterisieren“, sagte Ayyalusamy Ramamoorthy, Professor an der Universität von Michigan und Hans Fischer Fellow am Institute for Advanced Study der Technischen Universität München. „Auf der anderen Seite müssen wir das können, um Medikamente für eine mögliche Behandlung zu entwickeln.“

Lipid-Nanodisks stabilisieren aggregierende Proteine

Um die kritischen Proteinstrukturen zu untersuchen, verwendeten die Forscher Sushi-ähnliche Nanodisks. Sie bestehen aus Lipidschichten, die von einer Art Gürtel umgeben sind, um Modell-Proteine während des Aggregationsprozesses zu stabilisieren.

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wählten die Nanodisks so, dass sich die Proteine nur bis zu einem bestimmten Punkt falten können, genau bis zu dem Moment, in dem sie für die Inselzellen am gefährlichsten sind. Mithilfe von Kernspinresonanz-Spektroskopie gewann das Team dann Bilder der Proteinfaltung mit atomarer Auflösung.

„Die Nanodisks sind wie der Unterschied zwischen einem Schwimmbad und dem Ozean. Im Ozean gibt es keine Grenzen; ein Schwimmbad hat Grenzen“, sagte Ramamoorthy. „Mit dieser eingeschränkten Umgebung sind wir in der Lage, die Aggregation des Proteins zu stoppen. So können wir beobachten wie es aussieht, bevor alles zu einer Masse von Fasern verklumpt.“

Ein erster Schritt zur Entwicklung von Medikamenten

Die Fähigkeit, Proteine während des Prozesses der Amyloid-Aggregation stabil zu fixieren, erlaubt ihre Charakterisierung mit einer Vielzahl biophysikalischer Werkzeuge, einschließlich Fluoreszenz-, Massenspektrometrie, NMR und Kryo-Elektronenmikroskopie. Das Forschungsteam hofft, damit Wirkstoffverbindungen entwickeln und untersuchen zu können, mit denen sich die diesen Krankheiten zugrundeliegenden Fehlfaltungen verhindern lassen.

„Wir untersuchen jetzt Wechselwirkungen mit kleinen Molekülen, um zu sehen, ob wir den Aggregationsprozess, der Amyloide erzeugt, verhindern können“, sagte Ramamoorthy. „Diese Strukturinformationen sind sehr wichtig sowohl für das wissenschaftliche Verständnis der Pathologie von Amyloid-Erkrankungen als auch für die Entwicklung von Verbindungen zur

Überwindung dieser Probleme.“

Die Studie wurde von Forschern der Technischen Universität München, der University of Michigan und des Helmholtz-Zentrums München im Rahmen des TUM-IAS Schwerpunktthemas „[Protein Misfolding and Amyloid Diseases](#)“ durchgeführt. Prof. Ayyalusamy Ramamoorthy forschte im Rahmen der Studie als TUM-IAS Hans Fischer Senior Fellow bei [Bernd Reif](#), Professor für Festkörper-NMR-Spektroskopie an der TUM.

Diese Arbeit wurde mit Mitteln des NIH (USA), der Helmholtz-Gemeinschaft und der Deutschen Forschungsgemeinschaft, des Exzellenzclusters „Zentrum für Integrierte Proteinforschung München“ (CIPSM) und des von der Exzellenzinitiative und der Europäischen Union geförderten Institute for Advanced Study unterstützt. Das Gauss Center for Supercomputing stellte Rechenzeit im Garching Leibniz-Rechenzentrum zur Verfügung.

Publikation:

Stabilization and structural analysis of a membrane-associated hIAPP aggregation intermediate
Diana C. Rodriguez Camargo, Kyle J. Korshavn, Alexander Jussupow, Kolio Raltchev, David Goricanec, Markus Fleisch, Riddhiman Sarkar, Kai Xue, Michaela Aichler, Gabriele Mettenleiter, Axel Karl Walch, Carlo Camilloni, Franz Hagn, Bernd Reif, Ayyalusamy Ramamoorthy
eLife, 2017; 6:e31226 - [DOI: 10.7554/eLife.31226](https://doi.org/10.7554/eLife.31226)

Kontakt:

Prof. Dr. Bernd Reif
Technische Universität München
Professur für Festkörper-NMR-Spektroskopie
Lichtenbergstr 4, 85747 Garching, Germany
Tel.: +49 89 289 52615 - [E-Mail](#) - [Web](#)