

## Wenig bewirkt viel – warum schon kleine Wirkstoffmengen die Proteinverklumpung bei Parkinson verhindern können

### **Physikalische Biologie: Veröffentlichung in Cell Reports Physical Science**

Aggregationshemmer sind ein vielversprechender Ansatz, um neurodegenerative Erkrankungen zu behandeln. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (HHU) und des Forschungszentrums Jülich (FZJ) haben nun den Mechanismus geklärt, wie das Bindeprotein AS69 funktioniert. In der Fachzeitschrift Cell Reports Physical Science beschreiben sie, dass eine unerwartet kleine Menge des Stoffs ausreicht, um die Aggregation im Fall von Morbus Parkinson zu unterbinden.

Bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz oder Morbus Parkinson lagern sich einzelne Proteinbausteine, sogenannte Monomere, zusammen. Es entstehen zunächst kleinere Aggregate („Oligomere“), die ihrerseits die weitere Keimbildung forcieren. Dies resultiert in faserförmigen Strukturen, den „Fibrillen“, die sich zu größeren Proteinverklumpungen zusammenlagern. Die Aggregate werden verdächtigt, neurotoxisch zu sein und somit die Erkrankung auszulösen und zu verbreiten. Neben anderen therapeutischen Ansätzen versuchen Forschende, diese Aggregation zu verhindern.

2019 fand ein Forschungsteam der HHU und des FZJ unter der Federführung von Jun.-Prof. Dr. Wolfgang Hoyer, Leiter der Arbeitsgruppe „Chemische Biologie der Proteinaggregation“ am HHU-Institut für Physikalische Biologie, dass das Bindeprotein AS69, ein Beta-Wrapin, die Aggregation von Alpha-Synuclein verhindern kann. Dieses Monomer bildet sonst die Fibrillen, die mit Morbus Parkinson in Verbindung stehen. Die Ergebnisse wurden in eLife veröffentlicht.

Nun hat das Forschungsteam um Prof. Hoyer untersucht, warum AS69 die Zusammenlagerung von Alpha-Synuclein-Monomeren zu Fibrillen verhindern kann. Sie fragten sich auch, wie hoch die Konzentration des Bindeproteins sein muss, um die Aggregation effektiv zu verhindern. In Cell Reports Physical Science beschreiben sie den Mechanismus.

Dr. Celina Schulz, Postdoktorandin an der HHU und Erstautorin der Studie: „AS69 bildet zusammen mit einem Alpha-Synuclein-Monomeren einen Komplex, der die weitere Keimbildung verhindert.“ Der Komplex besteht aus einem definiert gefalteten Teil und flexiblen „Ärmchen“ des Alpha-Synuclein, die sich in Oligomere – die Orte der Keimbildung – einbauen und diese dadurch für eine nachfolgende Fibrillenbildung unschädlich machen.

Prof. Hoyer, der Korrespondenzautor der Studie: „Wir verstehen jetzt, wieso nur eine vergleichsweise kleine Konzentration des Bindeproteins benötigt wird, um die Aggregation der Keime zu ersticken. Es ist also keinesfalls so, dass ebenso viele Bindeproteine wie Monomere gebraucht werden, wie auf den ersten Blick zu erwarten wäre.“ Dies liegt daran, dass ein einzelner Komplex die Bildung kompletter Fibrillen blockiert, in die sonst eine große Zahl von Monomeren eingebaut werden.

Die Forschenden vermuten, dass der Mechanismus für verschiedene Wirkstoffkandidaten gilt und damit auch in einer Reihe von potenziellen therapeutischen Einsatzfeldern eine Rolle spielt. Hoyer:

„Zu denken ist hier an andere Bindemoleküle, die aktuell für viele Proteinaggregationskrankheiten entwickelt werden.“

**Originalpublikation:**

Celina M. Schulz, Emil D. Agerschou, Luis Gardon, Miriam Alexander, Matthias Stoldt, Henrike Heise, Gültekin Tamgüney, and Wolfgang Hoyer. Disordered regions of inhibitor-bound  $\alpha$  synuclein suppress seed-induced fibril nucleation in cells. *Cell Report Physical Science* 102180 (2024). DOI: 10.1016/j.xcrp.2024.102180