

Auflösung Parkinson-spezifischer Amyloidfibrillen durch Chaperone

Amyloidfibrillen aus verklumptem α -Synuclein-Protein sind charakteristisch für die Parkinson-Krankheit. Chaperone, die bei der Synthese von Polypeptiden für deren korrekte Faltung sorgen, können die Aggregation von α -Synuclein blockieren und die Fibrillenbildung verhindern. Heidelberger Wissenschaftler zeigten, dass eine spezifische Kombination molekularer Chaperone des Menschen imstande ist, bereits gebildete Fibrillen wieder aufzulösen und in nicht-toxische α -Synuclein-Monomere zu verwandeln. Durch diesen Mechanismus könnten sich neue Ansatzpunkte für die Entwicklung von Medikamenten zur Behandlung der Parkinson-Krankheit ergeben.



Prof. Dr. Bernd Bukau, ZMBH der Universität Heidelberg und DKFZ
© Bukau, ZMBH

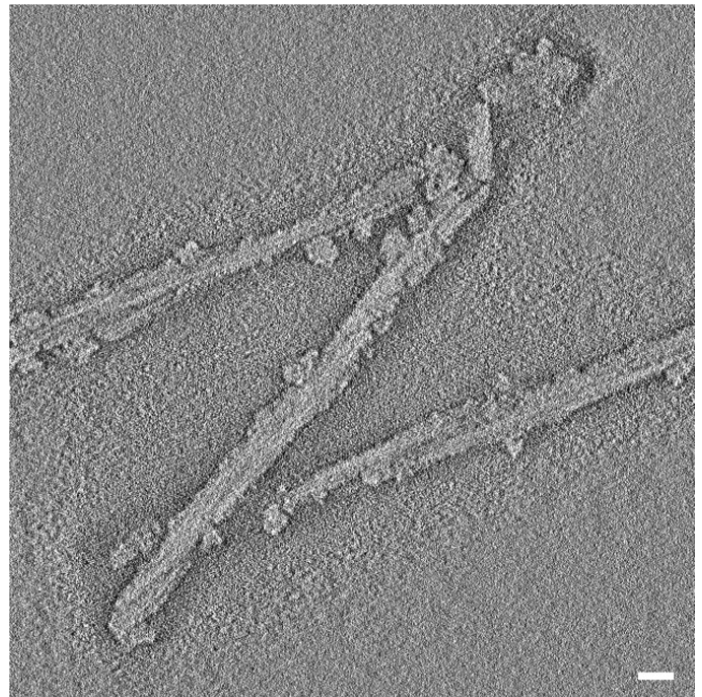
Viele neurodegenerative Erkrankungen sind gekennzeichnet durch Amyloidfibrillen, faserförmige Proteinablagerungen in Nervenzellen des Gehirns. Zu den amyloidogenen Proteinen, aus denen diese Fibrillen entstehen, gehören beispielsweise das β -Amyloid und Tau-Protein bei der Alzheimer-Krankheit und das α -Synuclein der Parkinson-Krankheit. Beide Krankheiten treten gewöhnlich erst in hohem Lebensalter in Erscheinung, was vermuten lässt, dass es in den Nervenzellen einen Mechanismus gibt, der in jungen Jahren die Amyloidbildung verhindert. Zwar gibt es auch erbliche, durch Mutationen hervorgerufene Formen der Alzheimer- und Parkinson-Krankheit, die bereits in relativ frühem Alter ausbrechen, doch selbst bei diesen liegen die amyloidogenen Proteine über Jahre latent vor, ehe sich Krankheitssymptome nachweisen lassen. Als Zwischenstufe der Fibrillenbildung

dient die Zusammenlagerung mehrerer, nicht korrekt aufgefalteter Proteinmoleküle zu sogenannten Oligomeren. Nicht nur die Fibrillen, sondern auch diese Oligomere scheinen für die Nervenzellen toxisch zu sein.

Eine Disaggregase zur Auflösung von Amyloidfibrillen

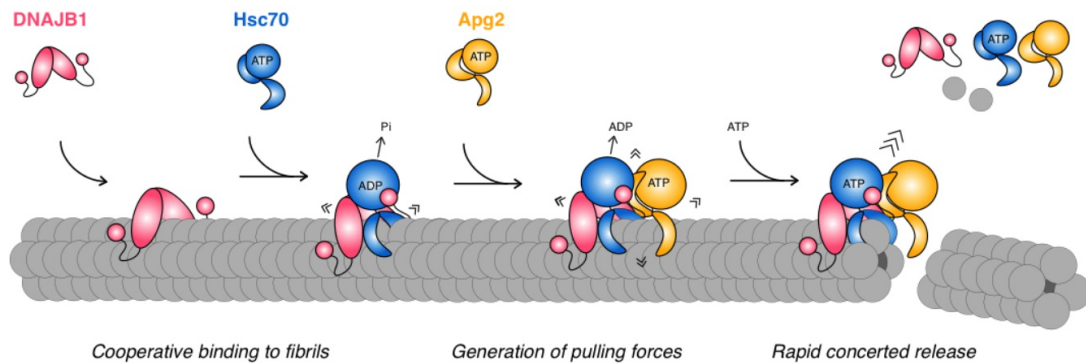
Für die richtige dreidimensionale Faltung der Aminosäureketten zu funktionsfähigen Proteinen sowie auch – bei Fehlern in der Auffaltung – für die Korrektur und gegebenenfalls Beseitigung der Proteine sind spezielle Komponenten in den Zellen verantwortlich, die als molekulare Chaperone bezeichnet werden.¹ Dazu gehören als bekannteste Gruppe die sogenannten Hitzeschockproteine (Hsp), darunter die Hsp70-Proteinfamilie. Man kennt inzwischen ein komplexes System von Chaperonen (französisch für „Anstandsdamen“) und damit assoziierten Komponenten, die an Oligomeren von α -Synuclein und anderen amyloidogenen Proteinen angreifen können und ihre Aggregation zu Fibrillen verhindern. Waren die α -Synuclein-Proteine in den Nervenzellen jedoch schon zu Fibrillenkomplexen verklumpt, schienen sie weitgehend resistent gegenüber einer Auflösung durch Chaperone zu sein.

In einer großen Studie konnten der Heidelberger Molekularbiologe Prof. Dr. Bernd Bukau und sein Team jedoch nachweisen, dass Bestandteile des Hsp70-Chaperonen-Systems zusammen eine wirkungsvolle „Disaggregase“ bilden, die Amyloidfibrillen aus α -Synuclein in kurze Stücke fragmentiert und weiter zu nicht-toxischen Protein-Monomeren depolymerisieren kann. Die in der Fachzeitschrift „Molecular Cell“ publizierte Arbeit wurde mit Amyloidfibrillen, die aus α -Synuclein durch Polymerisation in vitro entstanden waren, und an zellfreien Extrakten menschlicher Neuroblastomzellen durchgeführt. Mit verschiedenen chromatographischen, immunbiochemischen und elektronenmikroskopischen Methoden konnten die Wissenschaftler am Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH) und Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in umfangreichen Reihenuntersuchungen einen Mechanismus für die koordinierte Aktion von drei Hsp70-Komponenten (DNAJB1-Protein, Hsc70-Chaperon und „Nukleotid-Austauschfaktor“ APG2) beschreiben. In mehreren hintereinander geschalteten Zyklen werden diese Komponenten an die toxischen α -Synuclein-Fibrillen gebunden und lösen sie sukzessive in nicht-toxische Monomere auf. Dabei wird durch ATP-Spaltung Energie verbraucht, die als Zugkraft zur Fragmentierung und Depolymerisation der Fibrillen beiträgt.



Elektronenmikroskopische Aufnahme von alpha-Synuclein-Fibrillen, die durch Chaperone fragmentiert werden
© Bukau, ZMBH

Von der Baden-Württemberg Stiftung gefördertes Forschungsprojekt



Schematische Darstellung des Mechanismus, wie die drei Komponenten der menschlichen Disaggregationsmaschinerie (DNAJB1, Hsc70 und Apg2) die Amyloidfibrillen aus alpha-Synuclein fragmentieren.
 © Bukau, ZMBH

Die Entdeckung eines menschlichen Hsp70 Disaggregase-Komplexes, der Parkinson-charakteristische Amyloidfibrillen wieder auflösen kann, wirft ein neues Licht auf die Mechanismen, die bei der Entstehung und Kontrolle der Parkinson-Krankheit eine Rolle spielen könnten. Daraus könnten sich neue Wege für die Suche nach wirkungsvollen Medikamenten zur Verhinderung dieser gefürchteten neurodegenerativen Erkrankung ergeben. Mit dieser müssen allein in Deutschland zwischen 250.000 und 400.000 Menschen leben, für die eine Heilung bislang eine vage Hoffnung ist. Bernd Bukau und sein Team haben jetzt für weitere Forschungen über die Disaggregase und die Auflösung der α -Synuclein-Fibrillenkomplexe von der Baden-Württemberg Stiftung eine Förderung für drei Jahre im Rahmen des Programms „Internationale Spitzenforschung III“ erhalten.² In dem Projekt „Mechanism of α -synuclein amyloid fibril disaggregation by molecular chaperones“ wird die niederländische Wissenschaftlerin Dr. Anne Wetink in Bukaus Labor die dreidimensionale Struktur des α -Synuclein-Amyloids bei der Parkinson-Krankheit mit biochemischen und strukturellen Verfahren untersuchen.

Dazu erklärte Bernd Bukau: „Von einer genauen Kenntnis der Bindungsmechanismen versprechen wir uns aufschlussreiche Informationen über die zelleigenen Möglichkeiten, der Proteinverklumpung entgegenzuwirken, und damit neue Ansatzpunkte bei der Entwicklung von Medikamenten zur Behandlung von Parkinson“. Wie schon bei der Entdeckung der Hsp70 Disaggregase arbeitet das Heidelberger Team auch in diesem Projekt mit Prof. Dr. Helen R. Saibil vom Department of Crystallography der University of London zusammen. Die kanadisch-britische Strukturbiologin, die sich ebenfalls bei der Erforschung der Chaperone und Fehlfaltungen von Proteinen einen Namen gemacht hat, wird die Bindung der Disaggregase-Komponenten an die α -Synuclein-Fibrillen mit elektronenmikroskopischen Methoden untersuchen und mit einer Auflösung im Nanometerbereich sichtbar machen.

Chaperonen-Forscher

Prof. Dr. Bernd Bukau und seine Mitarbeiter gehören auf dem Gebiet der Chaperone und der für die Qualitätskontrolle von Proteinen verantwortlichen Zellmaschinerie zu den führenden Forschern weltweit. Der Molekularbiologe und Biochemiker Bernd Bukau ist Direktor des Zentrums für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH) und leitet dort das

Laboratorium „Biogenesis and quality control of proteins“; gleichzeitig ist er auch Leiter der Abteilung „Chaperone und Proteasen“ am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ). Er war einer der Initiatoren und ist Co-Direktor der DKFZ-ZMBH-Allianz, einer strategischen Kooperation des Forschungsschwerpunktes Zell- und Tumorbologie des DKFZ und des ZMBH, in der etwa 30 Forschungsgruppen mit über 400 Mitarbeitern aus aller Welt in der zell- und molekularbiologischen Grundlagenforschung zusammenarbeiten. Bukau ist Mitglied der European Molecular Biology Organization (EMBO), der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina und der Heidelberger Akademie der Wissenschaften. Für seine Forschungen auf dem Gebiet der Chaperone wurde er unter anderem mit dem Leibniz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft, mit dem Leopoldina-Forschungspreis und dem Heidelberger Molecular Life Sciences Award ausgezeichnet. Erst dieses Jahr hat Bukau einen kompetitiven „ERC Advanced Grant“ der Europäischen Union für ein geplantes Forschungsvorhaben auf diesem Gebiet erhalten.

Literatur:

¹ BIOPRO-Artikel: <https://www.gesundheitsindustrie-bw.de/de/fachbeitrag/pm/wie-verklumpte-proteine-durch-chaperone-aufgeloest-werden/>

² BIOPRO-Artikel: <https://www.gesundheitsindustrie-bw.de/de/fachbeitrag/aktuell/rezension-100-was-die-wissenschaft-vom-alters-weiss/>

Originalveröffentlichung:

Gao X, Carroni M, Nussbaum-Krammer C, Mogk A, Nillegoda NB, Szlachcic A, Guilbride DL, Saibil HR, Mayer MP, Bukau B: Human Hsp70 disaggregase reverses Parkinson's-linked α -synuclein amyloid fibrils. *Molecular Cell* 59, 781-793 (2015).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2015.07.012>

Fachbeitrag

26.04.2017

Dr. Ernst-Dieter Jarasch

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

Prof. Dr. Bernd Bukau

Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH)

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Im Neuenheimer Feld 282

69120 Heidelberg

Tel.: +49 (0)6221 54-6795

Fax: +49 (0)6221 54-5894

E-Mails:

bukau(at)zmbh.uni-heidelberg.de

b.bukau(at)dkfz-heidelberg.de

► [Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg](#)

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Neurodegenerative Krankheiten

Alzheimer

Neurodegenerative Erkrankungen

Gehirn

Grundlagenforschung