



Pressemitteilung, 7. September 2017

dr. christiane menzfeld

tel.: +49 89 8578-2824

pr@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/news

Unkraut im Gehirn

Alzheimer, Parkinson und Huntington – neurodegenerative Krankheiten haben eine Gemeinsamkeit: In den Nervenzellen der Patienten sammeln sich giftige Proteinablagerungen an. Sind diese Aggregate erst einmal vorhanden, wuchern sie wie Unkraut. Ob und wie die Ablagerungen Nervenzellen schädigen und zu deren Absterben führen, ist bisher noch weitgehend ungeklärt. Ein detaillierter Einblick in die dreidimensionale Struktur der Proteinaggregate soll den Forschern helfen, dieses Rätsel zu lösen. Wissenschaftler am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried bei München konnten jetzt mittels Kryo-Elektronentomographie ein hochauflösendes, dreidimensionales Modell der für die Huntington-Krankheit verantwortlichen Huntingtin-Aggregate erstellen. Die Ergebnisse wurden im Journal *Cell* veröffentlicht.

Wild wucherndes Unkraut – der Alptraum eines jeden Gärtners. Beschneiden, Stutzen, Mähen. Eine gründliche Gartenpflege ist nötig. Wird diese vernachlässigt, nimmt das Unkraut Überhand und unterdrückt das Wachstum der Nutz- und Zierpflanzen. In unserem Körper läuft es auf Proteinebene ähnlich: Molekulare Maschinen, große Proteinkomplexe, die in Zellen lebenswichtige Prozesse steuern, übernehmen die Funktion eines Gärtners: Sie bringen Proteine in die richtige Form und hegen und pflegen diese.

Auf die richtige Form kommt es an

Damit Proteine ihre Funktion erfüllen können, müssen sie die korrekte dreidimensionale Struktur haben. Die Bausteine der Proteine, die Aminosäuren, sind in einer langen Kette aneinandergereiht und werden in eine komplexe Faltung gebracht. Ist die entstandene Anordnung fehlerhaft, werden die defekten Proteine in einem streng regulierten Prozess abgebaut. Geschieht dies nicht, können sie verklumpen und Ablagerungen bilden. Die unlöslichen Proteinaggregate wirken toxisch auf Zellen. Das Gehirn von Patienten mit neurodegenerative Krankheiten wie Alzheimer, Parkinson oder Huntington weist häufig solche Aggregate auf.

Ob und wie genau diese Aggregate Nervenzellen schädigen, ist bisher ungeklärt. Dieser Frage gehen Experten des ToPAG (Toxic Protein AGgregation in neurodegeneration) Konsortiums nach. Ein Team von Wissenschaftlern der Abteilungen von Wolfgang Baumeister, Ulrich Hartl und Rüdiger Klein



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT



konnte eine hochauflösende 3D-Struktur der Proteinaggregate, die mit der Huntington-Krankheit assoziiert sind, innerhalb ihrer intakten zellulären Umgebung entschlüsseln.

Eiskalt unter die Lupe genommen

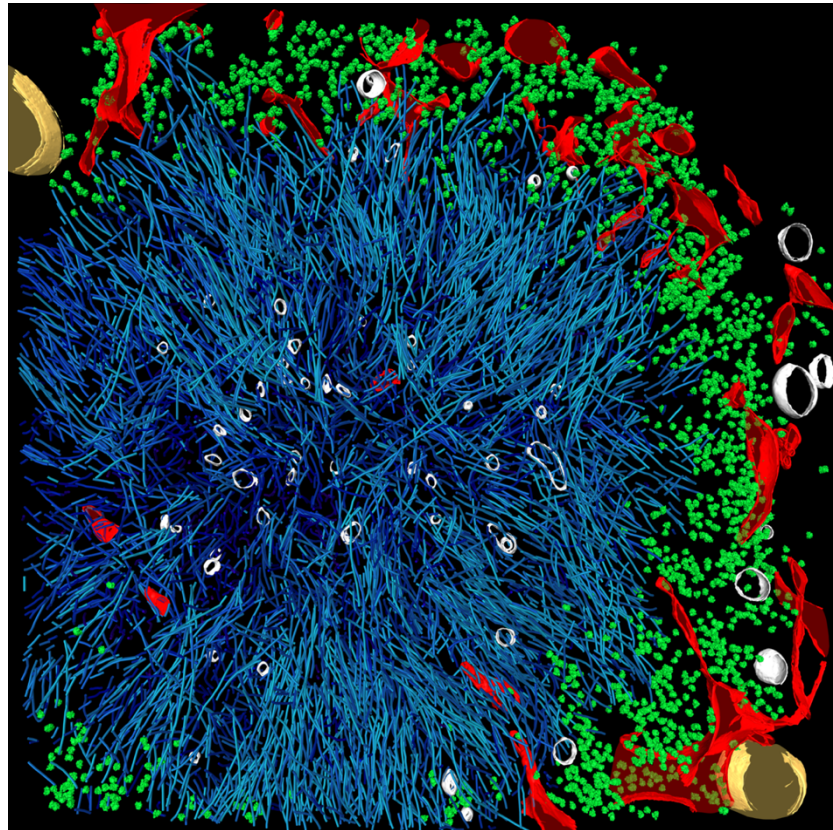
Möglich war dies durch eine neuartige Technik in der Strukturforschung, der Kryo-Elektronentomographie. Dabei werden Zellen blitzartig eingefroren und am Elektronenmikroskop zweidimensionale Aufnahmen aus verschiedenen Winkeln erstellt. Die Forscher können die entstandenen Bilder dann – wie Teile eines 3D-Puzzles – am Computer zu einem hochaufgelösten Modell zusammensetzen. „Mit dieser Methode können wir eine Momentaufnahme der Struktur von Proteinen in intakten Zellen erstellen und analysieren, mit welchen anderen Zellbestandteilen diese Proteine interagieren“, erklärt Rubén Fernández-Busnadiego, Koordinator der Studie, die Besonderheiten dieser Technik.

Als die Wissenschaftler Nervenzellen mit Proteinablagerungen unter die Lupe nahmen, fanden sie Einschlusskörper, bestehend aus verklebten, faserartigen Bündeln des Huntingtin-Proteins (Fibrillen). Bei Patienten, die von der Huntington-Krankheit betroffen sind, ist dieses Protein aufgrund einer Veränderung eines einzelnen Gens fehlerhaft: Die DNA, die Bauanleitung der Proteine, enthält aneinandergereiht mehrfache Kopien einer bestimmten Sequenz. Im fertigen Protein wird deswegen vermehrt der Proteinbaustein Glutamin an das Ende angeheftet. Die fehlerhaften Huntingtin-Proteine sind dadurch besonders klebrig und verklumpen leicht zu unlöslichen Knäueln.

„Mit der Zeit lagern sich immer mehr solcher Proteinaggregate ab“, erklärt Felix Bäumlein, Erstautor der Studie. Um beim Vergleich zur Gartenarbeit zu bleiben: In Gehirnzellen wuchert es wie Unkraut. Wo es einmal wächst und nicht säuberlich entfernt wird, vermehrt sich das Unkraut. Und wie dieses in das Pflanzenbeet einwächst und Nutz- und Zierpflanzen verdrängt, wirken die verklumpten Proteine auf benachbarte Zellbestandteile und Proteine. „Breiten sich die Ablagerungen aus, verformen sie an den Kontaktstellen die Membranen umliegender Zellbestandteile. Teilweise kann das zum Zerreißen dieser Hülle führen“, so Bäumlein. Eine der betroffenen Zellstrukturen ist beispielsweise das Endoplasmatische Retikulum. Womöglich wird so die Funktion gesunder Organellen und Proteine beeinträchtigt. „Wir gehen davon aus, dass auf diese Weise nach und nach die Infrastruktur der Zelle zerstört wird“, schlussfolgert Fernández-Busnadiego.

Bisherige Therapien behandeln nur die Symptome neurodegenerativer Erkrankungen, eine Heilung der Patienten ist noch nicht möglich. „Mithilfe der Struktur der Proteinaggregate wollen wir die toxische Wirkung auf Nervenzellen besser verstehen. Auf dieser Grundlage erhoffen wir uns, in Zukunft neuartige Behandlungsansätze zu finden“, gibt sich Fernández-Busnadiego optimistisch. [SiM]





Bildunterschrift:

Die Huntingtin-Aggregate (blau) bilden große Einschlusskörper, die die Membran des Endoplasmatischen Retikulums (rot) verformen. Am Rand finden sich zahlreiche Ribosomen (grün).
© ScienceDirect

Originalpublikation:

F. Bäuerlein, I. Saha, A. Mishra, M. Kalemanov, A. Martínez-Sánchez, R. Klein, I. Dudanova, M.S. Hipp, F.U. Hartl, W. Baumeister, & R. Fernández-Busnadiego: In Situ Architecture and Cellular Interactions of PolyQ Inclusions, *Cell*, September 2017

DOI: [10.1016/j.cell.2017.08.009](https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.009)



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT



Über Rubén Fernández-Busnadiego

Rubén Fernández-Busnadiego studierte Physik an der Universidad Complutense de Madrid in Spanien. Nachdem er 2010 an der chemischen Fakultät der Technischen Universität in München promovierte, arbeitete er im Rahmen eines zweijährigen PostDoc Aufenthalts an der Yale University School of Medicine in New Haven, CT, USA. Seit 2013 ist er Projektgruppenleiter in der Abteilung Molekulare Strukturbioogie von Wolfgang Baumeister. Fernández-Busnadiego und sein Team erforschen die strukturelle Grundlage toxischer Proteinablagerungen bei neurodegenerativen Erkrankungen. Mithilfe neuartiger Mikroskopietechniken werden ultrahohe Auflösungen erreicht. Fernández-Busnadiego wurde 2017 mit dem FEBS Anniversary Prize ausgezeichnet.

Über das Max-Planck-Institut für Biochemie

Das Max-Planck-Institut für Biochemie (MPIB) in Martinsried bei München zählt zu den führenden internationalen Forschungseinrichtungen auf den Gebieten der Biochemie, Zell- und Strukturbioogie sowie der biomedizinischen Forschung und ist mit rund 35 wissenschaftlichen Abteilungen und Forschungsgruppen und ungefähr 800 Mitarbeitern eines der größten Institute der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. Das MPIB befindet sich auf dem Life-Science-Campus Martinsried in direkter Nachbarschaft zu dem Max-Planck-Institut für Neurobiologie, Instituten der Ludwig-Maximilians-Universität München und dem Innovations- und Gründerzentrum Biotechnologie (IZB). (<http://biochem.mpg.de>)

Über ToPAG

Neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson oder die Huntington zeichnen sich durch toxische Proteinablagerungen in bestimmten Gehirnregionen aus. Wie genau diese Aggregate Nervenzellen schädigen und zu deren Absterben führen, erforscht das ToPAG (Toxic Protein AGgregation in neurodegeneration) Konsortium, ein Zusammenschluss von Wissenschaftlern der beiden Max-Planck-Institute in Martinsried bei München. Wolfgang Baumeister, Ulrich Hartl und Matthias Mann, Direktoren am MPI für Biochemie, und Rüdiger Klein, Direktor am MPI für Neurobiologie, leiten dieses interdisziplinäre Forschungsprojekt. Sie kombinieren verschiedene Methoden der zellulären Biochemie, Proteomics und Kryo-Elektronentomographie, um die grundlegenden Mechanismen der Toxizität von Proteinaggregaten aufzuklären. Das Projekt wird vom Europäischen Forschungsrat (ERC) gefördert. (<http://www.topag.mpg.de>)

Kontakt:

Dr. Rubén Fernández-Busnadiego
Molekulare Strukturbioogie
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried
E-Mail: ruben@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de/baumeister

Dr. Christiane Menzfeld
Öffentlichkeitsarbeit
Max-Planck-Institut für Biochemie
Am Klopferspitz 18
82152 Martinsried
Tel. +49 89 8578-2824
E-Mail: pr@biochem.mpg.de
www.biochem.mpg.de



MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT