



Pressemitteilung

28. Februar 2014

Molekulare Partnerwahl ist keine reine Formsache

Wie ein molekularer Helfer die Verklumpung des Alzheimer-Proteins Tau beeinflusst

Alzheimer wird durch den millionenfachen Tod von Nervenzellen im Gehirn ausgelöst. Maßgeblich beteiligt an diesem Massensterben ist das Tau-Protein, das in den Zellen der betroffenen Hirnregionen verklumpt. Ein molekularer Helfer namens Hitzeschockprotein (Hsp) 90 beeinflusst das Verklumpen, indem es Tau erkennt und bindet. Wie Wissenschaftler jetzt herausgefunden haben, erfolgt diese Partnerwahl nach völlig anderen Prinzipien als sonst unter Proteinen üblich. Diese Erkenntnisse eröffnen einen neuen Ansatzpunkt, um die Entstehung der Alzheimer-Krankheit zu erforschen. (*Cell*, 28. Februar 2014)

Man vergisst Termine und Orte, das Denken und Sprechen fällt schwerer, irgendwann werden auch einfache Handgriffe zum Problem: Immer mehr vorwiegend ältere Menschen erkranken hierzulande an der Alzheimer-Krankheit (Morbus Alzheimer). Jedes Jahr sind es allein in Deutschland 300 000 neue Betroffene. Der Verlauf der Erkrankung ist irreversibel und führt unweigerlich dazu, dass Patienten letztendlich pflegebedürftig werden und oft sozial vereinsamen. Eine wirksame Therapie gibt es bisher nicht. Ausgelöst wird Alzheimer durch den massenhaften Tod von Nervenzellen im Gehirn. In betroffenem Hirngewebe finden sich unter anderem zu Haufen verklumpte Tau-Proteine, die dazu beitragen, dass die Nervenzellen nicht mehr richtig funktionieren und schließlich absterben.

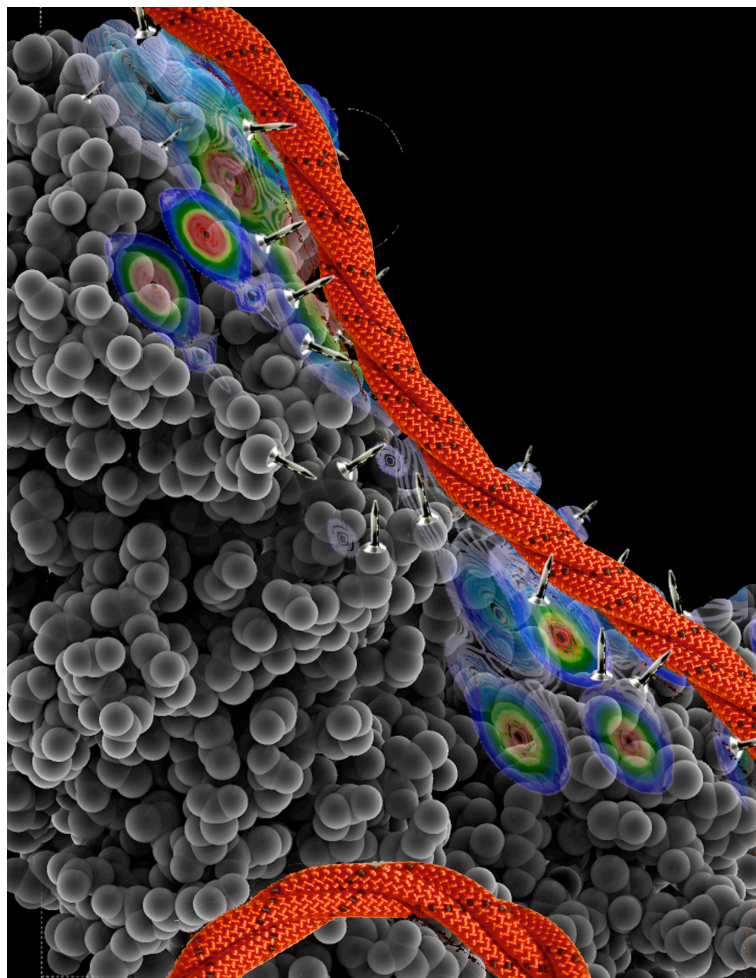
Doch Tau ist nicht per se schädlich, sondern hat in Zellen sogar eine lebenswichtige Funktion. Es bindet an Mikrotubuli – röhrenförmige Gerüstbausteine des Zellskeletts – und trägt damit zur Stabilität der Zellen bei. Erst wenn Menschen an Alzheimer erkranken, findet sich Tau in den Nervenzellen in veränderter Form und verklumpt. Doch was löst seine verheerende Veränderung aus?

Ein internationales Wissenschaftlerteam konnte nun aufklären, wie ein molekularer Helfer namens Hsp90 das Tau bindet und wie die beiden Proteine miteinander „sprechen“. Diese „Kommunikation“ beeinflusst auch das weitere Schicksal von Tau: ob es funktionstüchtig bleibt

oder sich zum Schaden der Zelle zusammenlagert. Dazu analysierten die Forscher den Komplex von Hsp90 und Tau mittels Kernspinresonanz-Spektroskopie.

Schwieriger Partner

Tau ist für andere Proteine alles andere als leicht zu erkennen, denn es ist in mehrerer Hinsicht sehr ungewöhnlich. Im Gegensatz zu vielen anderen Proteinen muss es nicht erst eine bestimmte Form annehmen, um seine Aufgabe in der Zelle zu erfüllen. In seiner Gestalt ist es zudem äußerst wandelbar. „Wie wir herausgefunden haben, erkennt Hsp90 das Tau-Protein und wahrscheinlich auch andere Bindungspartner nach einem für uns Wissenschaftler ganz neuen Prinzip“, erklärt Stefan Rüdiger von der Universität Utrecht (Niederlande), dessen Team gemeinsam mit Kollegen am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Göttingen und Bonn, am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie (MPIbpc), an der Universitätsmedizin Göttingen und der University of South Florida (USA) die Struktur der beiden Bindungspartner entschlüsselte.



Das Helferprotein Hsp90 (grau) bindet Tau (rot) über einen großen Bereich und viele Kontakte. (Bild: Rüdiger / Universität Utrecht)

Hsp90 gehört zu den sogenannten Chaperonen, die als Faltungshelfer fungieren und Proteine auch vor Stress wie etwa Hitze schützen: Sie können eine Vielzahl unterschiedlicher Proteine binden und überprüfen als Qualitätskontrolleure deren Struktur und damit Funktionsfähigkeit. Im Gegensatz zu anderen Chaperonen besitzt Hsp90 jedoch keine Region, mit der es seine Bindungspartner wie ein Barcode-Scanner erkennt und festhält. Völlig unklar ist bisher, wie Hsp90 es ohne einen solchen Barcode-Scanner schafft, all seine unterschiedlichen Partner zu finden und zu binden.

Tau wiederum hat gar keinen Bereich, der als Barcode dienen könnte. Daher „ertastet“ Hsp90 das Tau-Protein mit einer Fläche, die viel größer ist als die Regionen, die bei anderen Chaperonen als Barcode-Scanner dienen. „Über diesen für uns bisher unbekanntem Mechanismus der ‚Partnerwahl‘ kann Hsp90 eine große Anzahl ganz unterschiedlicher Proteine erkennen und binden, denn in den Augen des Helferproteins sehen sie trotz ihrer Vielfalt an Aufgaben und Strukturen gleich aus“, sagt Markus Zweckstetter, Forschungsgruppenleiter am DZNE, am MPIbpc und an der Universitätsmedizin Göttingen.

Doch was passiert mit dem Tau-Protein, wenn es an Hsp90 bindet? „Ob dies zum Schutz oder Schaden des Proteins ist, können wir bisher nicht eindeutig sagen, aber wir möchten mit unserer zukünftigen Forschung genau diese Frage klären“, so Markus Zweckstetter. (fk/cr)

Originalpublikation

G. Elif Karagöz, Afonso M.S. Duarte, Elias Akoury, Hans Ippel, Jacek Biernat, Tania Morán Luengo, Martina Radli, Tatiana Didenko, Bryce A. Nordhues, Dmitry B. Veprintsev, Chad A. Dickey, Eckhard Mandelkow, Markus Zweckstetter, Rolf Boelens, Tobias Madl, Stefan G.D. Rüdiger: Hsp90-Tau complex reveals molecular basis for specificity in chaperone action. *Cell* **156**, 963-974, doi: 10.1016/j.cell.2014.01.037 (2014).

Weitere Informationen

www.dzne.de/standorte/goettingen/forschergruppen/zweckstetter – Webseite der Forschungsgruppe Strukturbiologie bei demenziellen Erkrankungen, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)

www.mpibpc.mpg.de/de/zweckstetter – Webseite der Forschungsgruppe Proteinstrukturbestimmung mittels NMR, Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie

Kontakt:

Prof. Dr. Markus Zweckstetter,
Forschungsgruppe Strukturbiologie bei demenziellen Erkrankungen,
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE);
Forschungsgruppe Proteinstrukturbestimmung mittels NMR,
Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie;
Universitätsmedizin Göttingen
Tel.: +49 551 201-2220
E-Mail: mzwecks@gwdg.de; Markus.Zweckstetter@dzne.de

Dr. Carmen Rotte, Presse- und Öffentlichkeitsarbeit,
Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie
Tel.: +49 551 201-1304
E-Mail: crotte@gwdg.de