

Fibrillen im Visier: Wissenschaftler werfen einen Blick auf Huntingtin-Protein-Verklumpungen

Wissenschaftler haben leistungsstarke Mikroskope eingesetzt, um verklebte Fragmente des Huntington-Proteins zu untersuchen, von denen man annimmt, dass sie die Krankheit auslösen



Von Dr Rachel Harding

9. September 2022

Bearbeitet von Dr Leora Fox

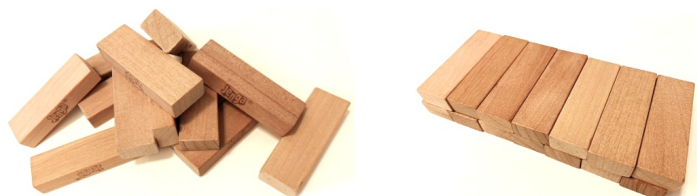
Übersetzt von Rebecca

Ursprünglich veröffentlicht am 8. September 2022

Eine Gruppe von Wissenschaftlern der Eidgenössischen Technischen Hochschule Lausanne (EPFL) hat im Journal of the American Chemical Society eine Arbeit veröffentlicht, die Verklumpungen aus einem Fragment des Huntingtin-Proteins beschreibt. Das Wort "Aggregate" wird häufig zur Beschreibung dieser Klumpen verwendet. Mit Hilfe sehr leistungsfähiger Mikroskope konnte das Team die Details der 3D-Strukturen dieser Proben genau betrachten. Die Anhäufung von Huntingtin-Protein-Aggregaten ist vermutlich ein wichtiges Merkmal der Huntington-Krankheit (HD) und trägt zum Fortschreiten der Krankheit bei. Bis vor kurzem wussten wir jedoch nur sehr wenig darüber, wie diese Aggregate aussehen. Mit diesen aufregenden neuen Einblicken in die Aggregate unter dem Mikroskop hoffen die Wissenschaftler, Werkzeuge zu entwickeln, um sie im Gehirn von Menschen mit Huntington sichtbar zu machen oder sogar schädliche Aggregate in den Mülleimer der Gehirnzellen zu schicken.

Aggregate, Amyloide und Fasern - was bedeutet das alles?

Viele Erkrankungen des Gehirns, einschließlich neurodegenerativer Erkrankungen wie Parkinson, Alzheimer und Huntington, sind durch die Bildung von Klumpen von Eiweißmolekülen in den Gehirnzellen gekennzeichnet. Bei der Huntington-Krankheit ist es ein kleines, klebriges Fragment des Huntingtin-Proteins selbst, das diese Klumpen bildet, die Wissenschaftler oft als Huntingtin-Aggregate bezeichnen.



Manchmal sind Aggregate ein Wirrwarr aus vielen Proteinmolekülen, wie der Haufen Jenga-Steine auf der linken Seite. Manchmal sind die Moleküle aber auch viel organisierter und bilden sich wiederholende Strukturen wie die ordentlich gestapelten Jenga-Bausteine auf der rechten Seite.

“Aggregat” ist ein schickes Wort für den Fall, dass viele Kopien desselben Proteinmoleküls zusammenkleben, um viel größere dreidimensionale Strukturen zu bilden. Manchmal handelt es sich bei diesen Aggregaten um ein Durcheinander vieler Proteinmoleküle, die durcheinander gewürfelt sind. In anderen Fällen sind die Moleküle jedoch viel besser organisiert und bilden sich wiederholende Strukturen. Einige dieser besser organisierten Strukturen sehen wie Fasern aus und werden Amyloide oder Fibrillen genannt.

Man kann sich diese verschiedenen Organisationen von Proteinmolekülen wie einen Turm aus Jenga-Steinen vorstellen. Jeder Stein steht für ein einzelnes Proteinmolekül. Wenn die Steine alle ordentlich zu einem Turm gestapelt sind, sieht das ein bisschen wie Protein-Amyloide oder -Fibrillen aus. Wenn die Steine aber schließlich zu einem unordentlichen Haufen zusammenfallen, ähnelt dies eher dem, was wir uns unter einem ungeordneten Proteinaggregat vorstellen.

Wissenschaftler sind in der Regel (und ärgerlicherweise) Liebhaber des Jargons, daher werden Sie feststellen, dass sie alle diese Wörter oft austauschbar verwenden. Für die Zwecke dieses Artikels werden wir uns jedoch auf Huntingtin-Fibrillen konzentrieren; organisierte dreidimensionale Fasern, die aus vielen, vielen Kopien eines kleinen, klebrigen Fragments des Huntingtin-Proteins bestehen.

Von Mäusen und Menschen... und Bakterien

Die Aggregation des Huntingtin-Proteins ist ein seit langem bekanntes Merkmal der Huntington-Krankheit. In Gehirnen von Menschen, die an der Huntington-Krankheit verstorben sind, können wir diese Aggregate mit Farbstoffen und anderen raffinierten chemischen Markierungen unter dem Mikroskop in verschiedenen Arten von Nervenzellen erkennen. In Tiermodellen der Huntington-Krankheit, die gentechnisch so verändert wurden, dass sie das kleine klebrige Fragment des Huntingtin-Proteins bilden, haben Wissenschaftler gezeigt, dass sich diese Aggregate mit der Zeit ansammeln. Bei vielen Huntington-Tiermodellen wird die Menge der Aggregate in verschiedenen Teilen des Gehirns mit der Schwere der Huntington-ähnlichen Symptome in Verbindung gebracht.

„Bakterien werden von den Wissenschaftlern zu Huntingtin-Protein-Fabriken umfunktioniert, die viele, viele Kopien dieses Moleküls herstellen.“

Eines der Probleme bei der Untersuchung der Aggregate im Gehirn besteht darin, dass es in den Zellen, in denen wir Aggregate finden, viele andere Moleküle gibt, so dass wir im Allgemeinen spezielle Färbemittel verwenden müssen, die an den Aggregaten haften, um

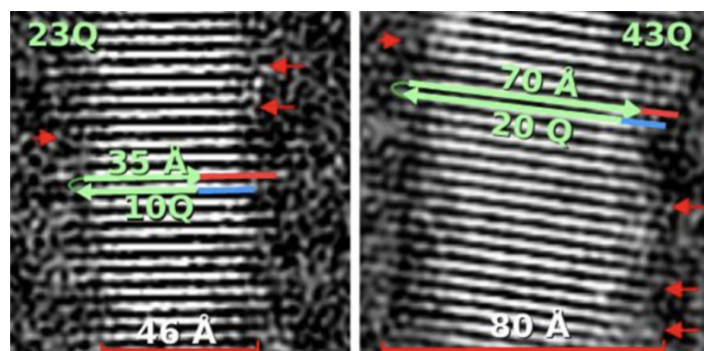
sie zu sehen. Dieser Ansatz gibt uns jedoch keinen sehr detaillierten Einblick in die Arten der vorhandenen Aggregate oder ihre 3D-Strukturen.

Um dieses Problem zu lösen, betrachten die Wissenschaftler hochreine Proben von Aggregaten, die sie im Labor synthetisch herstellen. Harmlose Bakterien werden von den Wissenschaftlern zu Huntingtin-Proteinfabriken umfunktioniert, die viele, viele Kopien dieses Moleküls herstellen. Die Wissenschaftler können dann Huntingtin aus den Bakterien herausfischen und diese Proben verwenden, um in einem Reagenzglas Fibrillen herzustellen, die denen ähneln, die wir bei Menschen sehen. Die Fibrillen können mit nicht expandiertem Huntingtin-Protein oder mit expandiertem Huntingtin hergestellt werden, was dem Huntingtin-Protein mit und ohne die HD-Mutation entspricht. Das bedeutet, dass die Wissenschaftler die Auswirkungen der HD-Mutation auf die Fibrillen untersuchen können.

Was können mächtige Mikroskope über diese Aggregate aussagen?

Nachdem das Schweizer Forscherteam diese synthetischen Huntingtin-Fibrillenproben hergestellt hatte, untersuchte es sie mit einem ausgefallenen Gerät, dem Kryoelektronenmikroskop. Mit dieser Art von Mikroskop kann man die Fibrillen wirklich heranzoomen und in vielen Details sehen. Die Fibrillen sind extrem klein - nur 3-10 Nanometer im Durchmesser, etwa 100.000 Mal kleiner als die Dicke Ihrer Fingernägel -, aber unter diesem Mikroskop sind sie gut sichtbar.

In dieser Studie nahmen die Wissenschaftler viele Bilder der Fibrillen mit dem Mikroskop auf und verwendeten dann eine spezielle Software, um ähnlich aussehende Bilder zu mitteln. Durch diese Mittelwertbildung wird die Qualität des Bildes verbessert, so dass die Merkmale der Fibrillen besser zu erkennen sind - ein bisschen so, als würde man den Kontrast oder die Helligkeit auf dem Handy-Display verändern, um die Anzeige klarer zu sehen.



Die Forscher fanden heraus, dass die HD-Mutation zu Veränderungen in den Dimensionen der Huntingtin-Proteinfibrillen führt - die HD-Mutation macht die Fibrillen breiter, wie auf der rechten Seite des Bildes zu sehen ist. Das Bild wurde mit Genehmigung von Prof. Hilal Lashuel zur Verfügung gestellt.

Anhand dieser Bilder der Fibrillen konnten die Wissenschaftler ihre Abmessungen messen und herausfinden, wie alle Huntingtin-Proteinmoleküle angeordnet waren. Sie konnten sehen, dass sie übereinander gestapelt und zu flachen Bändern aufgereiht waren, was ein wenig so aussah, als ob man viele Jenga-Steine nehmen und sie alle nebeneinander aufreihen würde, um eine dünne, einzelne Schicht von Steinen zu bilden. In den Fibrillen sind viele Bänder aus Huntingtin übereinander geschichtet, so als ob man immer mehr Schichten von aneinandergereihten Jenga-Steinen auf die ersten legen würde.

Interessanterweise fanden die Forscher heraus, dass die HD-Mutation zu Veränderungen in den Dimensionen der Huntingtin-Proteinfibrillen führte, ebenso wie zu Veränderungen in der Anzahl der übereinander gestapelten Huntingtin-Bänder. Die Wissenschaftler stellten auch Fibrillen aus einem noch kleineren Fragment des Huntingtin-Proteins her, dem eine Region ganz am Anfang des Moleküls fehlt. Sie zeigten, dass diese Fibrillen viel ungeordneter waren und aus einer Mischung verschiedener Organisationen der Huntingtin-Proteinmoleküle bestanden.

Diese Ergebnisse sind wichtig, weil sie zeigen, dass die Huntington-Mutation und andere Regionen des Huntingtin-Gens die 3D-Struktur und Organisation der Huntingtin-Proteinfibrillen beeinflussen. Fibrillen, die gleichförmiger oder ungeordneter sind, können die Arbeit auf unterschiedliche Weise beeinträchtigen, so dass es wichtig ist, dies zu verstehen.

Wie wird diese Arbeit Menschen helfen, die von der Huntington-Krankheit betroffen sind?

Unser tiefes Verständnis der Struktur von Aggregaten im Gehirn der Huntington-Krankheit steckt noch in den Kinderschuhen, aber wir können uns an Arbeiten in anderen Krankheitsbereichen orientieren, um zu sehen, wie vielversprechend diese Art von Studie sein kann (abgesehen von der Erstellung wirklich cooler Bilder der Fibrillen natürlich).

„Die Mutation bei der Huntington-Krankheit beeinträchtigt die 3D-Struktur und Organisation der Huntingtin-Proteinfibrillen“

Auf dem Gebiet der Alzheimer-Forschung wird diese Art von Ansatz jetzt verwendet, um Fibrillen aus den Gehirnen von Patienten zu untersuchen, die verstorben sind. Diese Arbeit hat eine erstaunliche Detailgenauigkeit der Fibrillenstrukturen offenbart, die genau zeigt, wo sich jedes Atom befindet. Beim Vergleich von Fibrillen von Menschen mit verschiedenen Formen der Alzheimer-Krankheit konnten die Wissenschaftler subtile Unterschiede in ihrer Organisation feststellen und zeigen, dass es Unterschiede zwischen Patienten, Tiermodellen der Alzheimer-Krankheit und den im Labor erzeugten synthetischen Fibrillen

gibt. Bei anderen Arten von Fibrillen, die Wissenschaftler untersucht haben, sind die Unterschiede von Patient zu Patient signifikant, obwohl noch nicht klar ist, wie dies mit Symptomen oder der Schwere der Krankheit zusammenhängt.

Andere Studien zeigen, wie bildgebende Moleküle des Gehirns, so genannte PET-Liganden, an die Fibrillen binden. Auf dem Gebiet der Huntington-Krankheit gibt es einen PET-Liganden, der an Fibrillen bindet (wir haben kürzlich auf HDBuzz darüber geschrieben), aber wir wissen noch nicht genau, wo er an diesen Strukturen bindet, so dass Wissenschaftler vielleicht eines Tages in der Lage sein werden, diesen Ansatz zu nutzen, um den PET-Liganden besser zu verstehen.

Insgesamt ist die Arbeit der EPFL-Forscher ein spannender Schritt vorwärts, da wir beginnen, mehr über Huntingtin-Fibrillen zu verstehen, und eine Grundlage für künftige Studien gelegt haben, in denen wir mehr Informationen über dieses wichtige Merkmal der Huntington-Krankheit gewinnen könnten.

Die Autoren haben keine Interessenskonflikte offenzulegen Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...

GLOSSAR

Huntingtin-Protein Das Protein, das durch das Huntington-Gen hergestellt wird.

Aggregate Klumpen von Proteinen, die sich innerhalb von Zellen bei der Huntington-Krankheit und anderen degenerativen Erkrankungen bilden

ALS Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

© HDBuzz 2011-2025. Die Inhalte von HDBuzz können unter der Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License frei verbreitet werden.

HDBuzz ist keine Quelle für medizinische Ratschläge. Für weiterführende Informationen siehe

hdbuzz.net

Erstellt am 16. Mai 2025 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/334>