

ZELLULÄRE VERTEIDIGUNGSLINIEN

ZELLULÄRE VERTEIDIGUNGSLINIEN

MOLEKULARE ANSTANDSDAMEN AM WERK

BERND BUKAU

Proteine sind zentrale Moleküle des Lebens. Ihrer Kontrolle und Regulation kommt deshalb eine besondere Bedeutung zu. Entscheidenden Anteil daran haben „molekulare Anstandsdamen“, sogenannte Chaperone. Sie prüfen nicht nur das Aussehen und das Verhalten der Proteine, sondern mustern auch konsequent defekte Moleküle aus, die der Zelle gefährlich werden können. Sie können sich auch zu molekularen Maschinen zusammenschließen und Proteinaggregate auflösen. Solche Verklumpungen finden sich beispielsweise in gealterten und gestressten Zellen sowie in den Nervenzellen von Menschen, die an Alzheimer oder Parkinson erkrankt sind.

D

Die wichtigste Aufgabe erledigt der Wurm bereits in den ersten Tagen seines erwachsenen Lebens: *Caenorhabditis elegans*, ein Zwitter, hat sich selbst befruchtet, Eier gelegt und so zum Erhalt der Spezies beigetragen. Der kleine durchsichtige Wurm, dessen Name übersetzt „eleganter neuer Stab“ bedeutet, lebt danach noch ein bis zwei Wochen weiter, altert währenddessen aber rapide: Der Alterungsprozess beginnt schon wenige Stunden nach der Eiablage. Veranlasst man den Wurm mit gezielten genetischen Eingriffen dazu, das Eierlegen um einige Tage hinauszuzögern, setzt auch die Alterung später ein. Das Altern hat also offensichtlich eine genetische Komponente. Bei *Caenorhabditis elegans* beruht es auf epigenetischen Einflüssen, also auf Faktoren, welche die Aktivität von Genen und damit die Entwicklung einer Zelle festlegen.

Bevor der Wurm seine Eier ablegt, sorgt ein bestimmter „Transkriptionsfaktor“ dafür, dass in seinen Zellen Gene angeschaltet sind, die für die Produktion von „Schutzproteinen“ sorgen. Stellt der Transkriptionsfaktor seine Arbeit ein, werden die Schutzproteine nicht mehr gebildet, die Zellen sind äußeren Einwirkungen zunehmend schutzlos ausgeliefert – sie beginnen zu altern.

Ein lebenswichtiges Gleichgewicht

Die schützenden Proteine werden fachsprachlich „Chaperone“ genannt, nach dem englischen Wort für Anstandsdamen. Die Aufgabe der Chaperone ist es gleichsam, das korrekte Aussehen und Verhalten von Proteinen in der Zelle zu kontrollieren und Proteine konsequent auszusortieren, die den Standards nicht entsprechen. Die Kontrolle und der Schutz durch Chaperone bringen die Gesamtheit der zahllosen zellulären Proteine in ein lebenswichtiges Gleichgewicht, in die „Proteostase“. Altern ist verbunden mit einem fortschreitenden Verlust des Gleichgewichts, schließlich kollabiert die Proteostase. Bei *Caenorhabditis elegans* zeigt sich der Kollaps daran, dass Proteine in den Zellen des Wurms zunehmend verklumpen und sich zu Aggregaten zusammenschließen. Aggregierte Proteine verlieren aber nicht nur ihre lebenswichtige biologische Funktion, sie können auch andere zelluläre Moleküle und Prozesse schwer beeinträchtigen und den Tod der Zelle herbeiführen.

Caenorhabditis elegans ist kaum einen Millimeter lang und besteht aus nicht mehr als 959 Zellen – die molekularen Prozesse des Alterns haben jedoch etliche Parallelen zum Altern von Menschen, was den unscheinbaren Wurm zu einem beliebten Modellorganismus der Altersforscher gemacht hat. Vor allem die Zunahme aggregierter Proteine in den Zellen – ein von Bakterien bis hin zum Menschen auftretendes Phänomen – ist interessant, treten derartige Proteinaggregate doch auch bei zahlreichen altersabhängigen Leiden auf. Bei vielen schweren Erkrankungen des Nervensystems etwa, ob bei der Alzheimer-Krankheit, bei der Amyotrophen Lateralsklerose oder bei Parkinson, bilden sich im Gehirn Proteinverklumpungen, die Nervenzellen absterben lassen und ursächlich zum Entstehen der Krankheit beitragen. Bei der Alzheimer-Krankheit sind es vor allem die Proteine „Amyloid beta“ und „Tau“, die verklumpen; bei Parkinson ist es das Protein „Alpha-Synuclein“.

Proteinaggregate unterscheiden sich sehr hinsichtlich ihrer Größe und molekularen Organisation. Eine spezielle Form von Aggregaten sind die „Amyloide“. Hierbei lagern sich einzelne Moleküle von einer Proteinspezies übereinander, und es entstehen zunächst kleine Aggregate aus wenigen Molekülen, sogenannte Protein-Oligomere. Danach bilden sich lange Fasern, „Fibrillen“, aus. Die Fibrillen wiederum verbinden sich mit einer oder mit mehreren weiteren Fibrillen der gleichen Proteinspezies – zum Beispiel A β , Tau

„Muss die Aggregation von Proteinen notwendigerweise immer schädlich für Zellen und Organismen sein?“

oder Alpha-Synuclein - zu Amyloiden. Solche krankhaften Ablagerungen entstehen nicht nur im Gehirn bei neurodegenerativen Erkrankungen, man hat sie inzwischen auch in anderen Organen gefunden: Sie verursachen über 50 verschiedene örtliche (lokale) oder mehrere Organe betreffende (systemische) Krankheiten, sogenannte Amyloidosen.

Ein Forschungsschwerpunkt in Heidelberg

Die Grundlagen des Gleichgewichts der Proteine und der verhängnisvollen Proteinaggregation untersuchen Wissenschaftler in aller Welt. In Heidelberg hat sich auf diesem Gebiet bereits in den 1980er-Jahren ein Schwerpunkt ge-

bildet. Konrad Beyreuther, mittlerweile emeritierter Professor des Zentrums für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH) und Gründungsdirektor des Netzwerks Altersforschung, war entscheidend an der Analyse der für die Alzheimer-Krankheit typischen Amyloidablagerungen sowie des krankheitsauslösenden Gens beteiligt. In der Universitätsklinik Heidelberg gibt es heute ein international renommiertes Amyloidosezentrum, in dem Amyloidosen erforscht werden, die Erkrankung diagnostiziert wird und Patienten behandelt und beraten werden. In der Grundlagenforschung hat sich ein Schwerpunkt der Proteostase-Forschung unter anderem im Sonderforschungsbereich

„Zellen verfügen über spezialisierte molekulare Maschinen, die chemische Energie einsetzen, um Aggregate zu spalten, Proteine herauslösen und wieder in den nativen Zustand zurückfalten.“

(SFB 1036) „Zelluläre Überwachungssysteme und Schadensantworten“ entwickelt.

Eine Frage indes wurde bislang noch selten gestellt: Muss denn die Aggregation von Proteinen notwendigerweise immer schädlich für Zellen und Organismen sein? Mit unseren Untersuchungen konnten wir in den letzten Jahren eine überraschende, eine positive Seite der Proteinaggregation aufdecken: Das gezielte Ablagern schadhafter Proteine in Aggregaten kann dazu dienen, Proteine, die der Zelle gefährlich werden können, aus dem Zellgeschehen zu entfernen und auf diese Weise lebenswichtige

zelluläre Prozesse zu schützen. Der Fachmann spricht von „Sequestrierung“.

Alle Zellen betreiben die Sequestrierung, vom einzelligen Bakterium bis zu den Zellen des Menschen. Im Wesentlichen erfolgt die Absonderung schadhafter Proteine so: Chaperone aus der Klasse der sogenannten kleinen Hitzeschockproteine, kurz sHSPs (small Heat Shock Proteins), erkennen beschädigte Proteine und binden sich an sie. Das ist schon allein quantitativ betrachtet eine erstaunliche biochemische Leistung, müssen doch die geschädigten Proteine in einer Zelle unter circa 40 Millionen Proteinen – bei der Bäckerhefe – und unter schätzungsweise zwei Milliarden Proteinen – beim Menschen – gefunden werden. Doch woran sind geschädigte Proteine zu erkennen?

Faltungsfehler erkennen

Proteine bestehen aus Aminosäuren. In der Natur gibt es 20 biochemisch verschiedene Aminosäuren, die nach Anleitung der Gene zunächst zu einer jeweils spezifischen Aminosäurekette verknüpft werden, die sich sodann in vorgegebener Weise zu einem dreidimensionalen Gebilde auffaltet. Nur in der korrekten dreidimensionalen Struktur kann das Protein seine Aufgabe in der Zelle erfüllen. Bei einem schadhaften Protein ist die kompliziert verschlungene dreidimensionale Struktur – die korrekte Faltung – verloren gegangen. Der Faltungsfehler kann sich bereits während der Herstellung des Proteins ereignen, spontan oder etwa aufgrund von Umwelteinwirkungen wie Hitze. Auch Veränderungen (Mutationen) des Gens, das für die Herstellung des Proteins zuständig ist, können zu Faltungsfehlern führen. Ein Protein kann aber auch danach „einfach so“, gleichsam spontan von der korrekten – der „nativen“ – Faltung in eine missgefaltete Struktur übergehen.

Die fehlerhafte Faltung geht in den meisten Fällen damit einher, dass Wasser meidende (hydrophobe) Aminosäuren, die normalerweise im Inneren eines Proteins verborgen sind und den Proteinkern bilden, an die Oberfläche des Moleküls gelangen. Genau diese auf der Oberfläche auftauchenden hydrophoben Aminosäuren sind es, die von den sHSPs erkannt und abgeschirmt werden. Geschieht dies nicht, können die exponierten Aminosäuren über hydrophobe Wechselwirkungen mit anderen Proteinen aggregieren.

Die sHSPs erkennen die verdächtigen Aminosäuren auf der Proteinoberfläche mit ihren „Tentakeln“, endständigen Bereichen, die ungefaltet („intrinsically disordered“) und deshalb flexibel sind. Damit erkennen sHSPs Faltungsfehler, binden sich an die entsprechenden Strukturen und schirmen sie von der Umgebung ab. So hilfreich sHSPs für die Zelle sind – sie können ihr auch gefährlich werden, etwa dann, wenn sich die sHSP-Tentakel an gerade synthetisierte Proteine binden, die ihre dreidimensionale

Struktur erst noch ausbilden müssen. Um das zu vermeiden, befinden sich die sHSPs zunächst in einem inaktiven Grundzustand, in dem sich die Tentakel gegenseitig neutralisieren. Erst in Anwesenheit von passenden Substraten und unter Stresseinwirkung werden die Tentakel zugänglich.

Durch Wechselwirkungen verbunden

Gemeinsam mit den falsch gefalteten Substraten bilden sHSPs Komplexe aus, die jedoch im Unterschied zu den zellschädigenden Aggregaten molekular organisiert und für die Zelle weniger gefährlich sind. Dank der Bindung an sHSPs können missgefaltete Proteine auch stabilisiert und vor weiterer Entfaltung geschützt werden. sHSPs bilden so etwas wie eine erste zelluläre Verteidigungslinie zum Schutz der Proteine vor Stresseinwirkungen: In der Augenlinse etwa verhindern sHSPs – sie werden dort „Alpha-Crystalline“ genannt – über viele Jahre Eintrittungen; genetische Defekte der Alpha-Crystallinen führen zu Grauem Star. Andere sHSPs helfen Herzmuskelzellen dabei, sich nach einem Infarkt zu erholen, in Nervenzellen wirken sie der Amyloidbildung entgegen. sHSPs können Zellen auch vor der Apoptose, dem sogenannten

programmierten Zelltod, bewahren – und verhelfen Tumorzellen dadurch leider zu weiterem Wachstum.

Für die aggregierten Zustände der Proteine gilt grundsätzlich, dass die beteiligten missgefalteten Proteine durch viele zwar schwache, aber additiv wirkende biochemische Wechselwirkungen miteinander verbunden sind. Das macht die Aggregate energetisch sehr stabil – und es bedarf erheblicher Energie, um sie wieder aufzulösen. Über viele Jahre waren Wissenschaftler der Meinung, der aggregierte Zustand im Leben der Proteine markiere einen Endpunkt: Proteinaggregate, so die Annahme, seien Abfallprodukte der Biologie, denen nur noch Abbau und Entsorgung bleiben. Heute wissen wir, dass das nicht stimmt: Zellen verfügen über spezialisierte molekulare Maschinen, die chemische Energie – den zellulären Energieträger Adenosintriphosphat (ATP) – einsetzen, um Aggregate zu spalten, Proteine herauslösen und wieder in den nativen Zustand zurückfalten. Zu diesem Zweck schließen sich bestimmte Chaperone zu funktionalen Verbänden zusammen. Bis heute wurden zwei solcher molekularen Maschinen beschrieben. Sie werden „Disaggregasen“ genannt.

„Wie Chaperone auf die vielen unterschiedlichen Proteinaggregate einwirken und den Verlauf von Erkrankungen des Nervensystems beeinflussen, ist von wesentlicher Bedeutung für Fortschritte der Medizin.“

Die erste Disaggregase entdeckte die US-amerikanische Molekularbiologin Susan Lindquist im Jahr 1998 in der Bäckerhefe, kurz darauf identifizierte unsere Gruppe (mit Axel Mogk) und in Zusammenarbeit mit dem Humboldt-Gastwissenschaftler Pierre Goloubinoff von der Hebrew University die zweite Disaggregase dieser Art im Bakterium *Escherichia coli*. Diese Disaggregase kommt sowohl in Bakterien als auch in Pilzen und in Pflanzen sowie in den Mitochondrien höherer Zellen vor. Sie besteht aus den Chaperonen Hsp70 und Hsp100, dem Verbund gehört darüber hinaus ein regulatorisches Co-Chaperon (DnaJ) an, gemeinsam bilden sie ein kooperierendes „Bi-Chaperon-System“.

Erheblicher Kraftaufwand

Wie diese molekulare Maschine arbeitet, haben wir in zwei Jahrzehnten biochemischer Arbeit am ZMBH und in Kooperation mit Kollegen aus der Biophysik (Sander Tans, Amsterdam) und einer Expertin für Kryo-Elektronenmikroskopie (Helen Saibil, London) herausgefunden. Das Chaperon Hsp70 bindet zunächst unter Mithilfe seines Co-Chaperons an exponierte hydrophobe Bereiche der beschädigten Proteine. Jedes Hsp70-Chaperon umschließt dazu einen Bereich von fünf Aminosäure-Bausteinen und kann eine einzelne hydrophobe Aminosäure in seiner Bindetasche verschwinden lassen. Das benötigt Energie, die von Hsp70 bereitgestellt wird, indem es ATP spaltet: Daraufhin schließt ein Deckel über der Bindetasche. Nach weiteren energieverbrauchenden Prozessen öffnet sich der Deckel wieder, und das Protein wird vom Chaperon freigesetzt. Diese Fähigkeit macht Hsp70-Chaperone nicht nur zu wichtigen Helfern, mit denen Proteinaggregate aufgelöst werden können – es macht sie zu generellen Wächtern der Proteine und ihrer korrekten Faltung. Hsp70-Chaperone sind zentrale Komponenten der Proteinqualitätskontrolle in der Zelle.

Bei der Auflösung von Proteinaggregaten übernimmt Hsp70 gleich zwei besondere Aufgaben: Es bewirkt, dass sich die Oberfläche des Aggregats auflockert und hydrophobe Segmente noch mehr an die Oberfläche gelangen; und es bewirkt zudem, dass sich mehrere Hsp70-Chaperon-Moleküle an das Aggregat binden. Die hohe Dichte an Hsp70-Molekülen auf der Oberfläche eines Aggregats ist von besonderer Bedeutung, weil davon Hsp100 – die zweite Komponente des Bi-Chaperon-Systems – angeht und gebunden wird. Das Chaperon Hsp100 bildet dazu einen Ring aus, der aus sechs identischen Proteinkomplexen besteht und im Zentrum eine Pore hat. Als Disaggregase wird Hsp100 erst dann aktiv, wenn sich mehrere Hsp70-Moleküle gleichzeitig an den Ring gebunden haben und ein Proteinsubstrat in die zentrale Pore eingefädelt wurde. Das ermöglicht eine präzise Regulation des Bi-Chaperon-Systems: Es beginnt mit seiner Arbeit erst dann, wenn es erforderlich ist.

Zentrum für Molekulare Biologie

Das 1983 gegründete Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH) ist eine zentrale wissenschaftliche Einrichtung der Universität für die molekularbiologische Grundlagenforschung und Ausbildung. Die Forschung zielt auf grundlegende Fragen der molekularen und zellulären Biologie auf der Ebene von Molekülen, Zellen und Organismen. Aktuell arbeiten am ZMBH 18 Forschungsgruppen mit rund 200 internationalen Mitarbeiter*innen. Zu den Forschungserfolgen gehören beispielsweise die Entwicklung eines Impfstoffes gegen Hepatitis B, die Konstruktion des am häufigsten gebrauchten Regulationssystems für Gene in Eukaryoten (das „tet-System“), die Entdeckung des A β -Peptids als Verursacher der Alzheimer-Krankheit sowie die Etablierung von Grundlagen der Regulation und Evolution von Genen und von Prinzipien der Organisation und Reparatur von Zellen und Proteinen. Gemeinsame Forschungsinteressen führten 2007 zur Bildung der DKFZ-ZMBH-Allianz, einer engen Zusammenarbeit des ZMBH mit dem Forschungsschwerpunkt Zell- und Tumorbologie des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ). Die strategische Allianz mit aktuell 34 Forschungsgruppen mit mehr als 400 internationalen Mitarbeiter*innen umfasst gemeinsame Forschungsprojekte, den gegenseitigen Zugang zu zentralen wissenschaftlichen Einrichtungen, gemeinsame Berufungsverfahren und wissenschaftliche Aktivitäten.

www.zmbh.uni-heidelberg.de

Hsp100 ist die eigentliche molekulare Maschine: Mit viel Kraftaufwand schleust das Chaperon einzelne Proteine durch die zentrale Pore und zieht sie aus dem Aggregat heraus. Dazu hydrolysiert jedes Hsp100-Molekül des Sechserings den Energieträger ATP und steuert so Energie für das Durchschleusen bei. Das Substrat wird regelrecht „durchgemolken“, wozu koordinierte, von ATP angetriebene Bewegungen erfolgen: Die molekulare Maschine klettert mit den Ring-Molekülen, welche die Aminosäurekette des Substrats wie ein Seil umschließen, schrittweise aufwärts in Richtung Aggregatoberfläche. Die Schritte sind sehr klein, sie messen nur wenige Angström (ein Angström ist der zehnmillionste Teil eines Millimeters). Sie reichen aber aus, um einige Aminosäuren der Proteinkette des aggregierten Proteins zu entfalten und in die Pore zu schleusen. Auf diese Weise wird ein aggregiertes Protein schrittweise aus dem Aggregat gelöst.

Proteinablagerungen bei Parkinson einschmelzen

Im Jahr 2015 haben wir durch die Arbeit der chinesischen Postdoktorandin Xuechao Gao eine zweite Disaggregase-Aktivität entdeckt: Im Reagenzglas gebildete Amyloidfibrillen des Alpha-Synuclein-Proteins können von dieser Disaggregase aufgelöst werden. Bei Alpha-Synuclein handelt es sich um ein kleines Protein, das in menschlichen Gehirnzellen an der Ausschüttung von Botenstoffen mitwirkt. Bei Patienten, die an Parkinson erkrankt sind, finden sich in den Nervenzellen massive Ablagerungen von Alpha-Synuclein. Diese Aggregate stehen in kausalem Zusammenhang mit der Erkrankung.

Komplexe ausbilden, welche die Energie und Kraft aufbringen, die Fibrillen aufzubrechen und einzelne Alpha-Synuclein-Proteine herauszulösen. Der räumlichen Enge der Chaperone auf der Oberfläche der Fibrillen kommt dabei eine entscheidende Rolle zu: Dadurch wird eine Zugkraft weg von der Oberfläche erzeugt.

Auch diese Chaperon-Aktivität unterliegt einer präzisen Regulation, wodurch der erste Schritt kontrolliert wird: die Bindung von Hsp70 an die richtige Stelle der Amyloidoberfläche. Dies ist ein neuer, bislang unbekannter Regulationsmechanismus. Es handelt sich um eine Art

„Unsere Forschungsergebnisse ermöglichen ein molekulares Verständnis davon, wie Chaperon-Maschinen gefährliche Proteinablagerungen in der Zelle auflösen.“

Die Auflösung der Amyloidfibrillen des Alpha-Synuclein-Proteins beruht auf der Aktivität einer speziellen Variante des Hsp70-Chaperon-Systems. Gemeinsam mit der von der Landesstiftung Baden-Württemberg geförderten niederländischen Postdoktorandin Anne Wentink aus unserer Arbeitsgruppe konnten wir im Jahr 2020 zeigen, dass Hsp70 bei der Auflösung von Aggregaten des Alpha-Synuclein-Proteins auf die Unterstützung von zwei Co-Chaperonen angewiesen ist: „DnaJB1“, ein Mitglied der DnaJ-Protein-Familie, und Hsp110. Die präzise Zusammenarbeit dieser Proteine bewirkt, dass sich auf der Oberfläche der Fibrillen sehr viele Chaperon-

molekularen Schalter, den wir in enger Zusammenarbeit mit Rina Rosenzweig vom Weizmann Institute of Science in Rehovot (Israel) sowie mit Nadinath Nillegoda von der Monash University in Melbourne (Australien), einem ehemaligen Stipendiaten der Alexander von Humboldt-Stiftung in unserer Forschungsgruppe, identifizieren konnten. Der Schalter setzt die gesamte Hsp70-Chaperon-Aktivität zur Auflösung von Amyloidfibrillen in Gang. Im Einzelnen beruht der Mechanismus auf Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Bereichen des Co- und des Hsp70-Chaperons. Das versetzt Hsp70 letztlich in die Lage, an die Fibrillen zu binden und sie aufzulösen.

CELLULAR LINES OF DEFENCE

MOLECULAR CHAPERONES AT WORK

BERND BUKAU

Proteins are essential molecules of life. The continuous protection of their correct three-dimensional shape, the “native fold”, is of critical importance for their functionality. Misfolded proteins expose hydrophobic amino acids that are normally buried within the folded protein. This causes misfolded proteins to form clumps, or aggregates, which can damage cells and tissues. Protein aggregates accumulate in aged and stressed cells and are associated with many diseases. Special types of fibrillar aggregates termed amyloids are hallmarks of neurodegenerative diseases.

To counteract protein aggregation, the cells of organisms ranging from bacteria to humans have evolved an elaborate protective machinery that consists of various helper proteins called molecular chaperones. In healthy cells, chaperones ensure a balanced folding state of the proteins; however, chaperone activity declines as cells age and is insufficient in many pathological cell states. The molecular principles of chaperone action on protein aggregates have now been revealed.

Chaperones belonging to the class of small heat shock proteins prevent protein clumping by shielding hydrophobic amino acids. They build organised storage assemblies with misfolded proteins that protect cells from damage. Other chaperones termed “disaggregases” solubilise and refold proteins that are already aggregated. One type of disaggregase is formed through the cooperation of Hsp70 and Hsp100 chaperones. Hsp100 forms ring structures with a central pore through which single proteins can be threaded, allowing protein extraction from aggregates. A second type of disaggregase in human cells consists of a specialised Hsp70 machinery which builds up large chaperone assemblies on the surface of aggregates, including amyloids, thereby exerting pulling forces to extract proteins. These mechanistic insights into chaperone action opens up possibilities for novel therapeutic approaches in a variety of diseases including neurodegeneration. ●

PROF. DR BERND BUKAU studied biology at the universities of Besançon (France), Santa Cruz (USA) and Konstanz, where he also earned his PhD. After a stint as postdoctoral researcher at the Massachusetts Institute of Technology in Cambridge (USA), he completed his habilitation at the Center for Molecular Biology of Heidelberg University (ZMBH) in 1994. In 1997 Bernd Bukau accepted the Chair of Biochemistry at the Faculty of Medicine of the University of Freiburg; on his return to Heidelberg in 2002, he became a professor at the ZMBH and served as the centre's director from 2005 to 2018. He has headed the Division of Chaperones and Proteases at the German Cancer Research Center (DKFZ) since 2011 and co-chaired the DKFZ-ZMBH Alliance since 2008. Among the numerous awards Bernd Bukau has received for his work are the Leibniz Prize of the German Research Foundation, the most important German research award with an endowment of 2.5 million euros (1999), and an Advanced Grant awarded by the European Research Council (ERC) to outstanding researchers in Europe, with funding to the amount of 2.1 million euros (2017).

Contact: bukau@
zmbh.uni-heidelberg.de

“Our research findings give us a molecular understanding of how chaperones dissolve dangerous protein aggregates in cells.”



PROF. DR. BERND BUKAU studierte Biologie an den Universitäten in Besançon (Frankreich), Santa Cruz (USA) sowie Konstanz, wo er auch promoviert wurde. Nach seiner Postdoktoranden-Zeit am Massachusetts Institute of Technology in Cambridge (USA) habilitierte er sich 1994 am Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg (ZMBH). 1997 wechselte Bernd Bukau auf einen Lehrstuhl für Biochemie an der Medizinischen Fakultät der Universität Freiburg, 2002 kehrte er nach Heidelberg zurück und übernahm eine Professur am ZMBH, dessen Direktor er von 2005 bis 2018 war. Seit 2011 leitet er zudem die Abteilung Chaperone und Proteasen am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), seit 2008 ist er Co-Direktor der DKFZ-ZMBH-Allianz. Zu den zahlreichen Auszeichnungen für Bernd Bukaus Arbeit gehören der wichtigste Forschungsförderpreis in Deutschland, der mit 2,5 Millionen Euro dotierte Leibniz-Preis der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1999), sowie 2017 ein Advanced Grant für Spitzenforscher in Europa des Europäischen Forschungsrats (ERC) mit Fördermitteln in Höhe von rund 2,1 Millionen Euro.

Kontakt: bukau@zmbh.uni-heidelberg.de

Grundlegend neue therapeutische Wege

Die beschriebene humane Disaggregase existiert auch im Wurm *Caenorhabditis elegans*. Carmen Nussbaum-Krammer, unsere Kooperationspartnerin vom ZMBH, konnte zeigen, dass die Disaggregase dem Wurm zwar ein längeres Leben und eine erhöhte Stressresistenz verleiht. Paradoxerweise ist es aber genau die Aktivität der Hsp70-basierten Disaggregase, die die Übertragung von Alpha-Synuclein-Amyloiden in andere Zellen ermöglicht. Die Amyloide werden im Wurm von Zelle zu Zelle weitergegeben – wie im Gehirn von Menschen, die an Parkinson erkrankt sind. Das führt zu einer schnelleren Verbreitung der Proteinablagerungen. Vielleicht können die während der Disaggregation entstandenen kleinen Fragmente der Fibrillen leichter von Zelle zu Zelle gelangen. Bei der Suche nach effektiven Medikamenten gegen Parkinson sollte man daher auch nach Substanzen Ausschau halten, die diese Disaggregase hemmen können.

Unsere Forschungsergebnisse ermöglichen ein molekulares Verständnis davon, wie Chaperon-Maschinen Amyloidfibrillen auflösen können. Diese grundlegenden Erkenntnisse eröffnen auch Möglichkeiten für neue therapeutische Wege, etwa um Wirkstoffe zu entwickeln, die auf den von Chaperonen bewirkten zellulären Abwehrmechanismus bei der Amyloidbildung zielen. Das Wissen, wie Chaperone auf die vielen unterschiedlichen Amyloide einwirken und den Verlauf neurodegenerativer Erkrankungen beeinflussen, ist von wesentlicher Bedeutung für Fortschritte der Medizin. Die Welt der Proteine ist komplex – und sie ist komplex organisiert und reguliert. Ebenso komplex ist die Reparatur von Proteinschäden. Erst die Aufklärung der molekularen Mechanismen bietet die Chance, rationale Ansätze für ein therapeutisches Engineering der Proteinqualitätsmaschinerie der Zelle zu entwickeln. Das Potenzial ist groß – vielleicht gelingt es auch uns in Heidelberg, dazu beizutragen, dass das in der Grundlagenforschung erarbeitete Wissen zur medizinischen Anwendung kommt, um Menschen zu helfen, die von schweren Krankheiten betroffen sind. ●