

## Forschungsförderung 2003

**Dr. Björn Kuhla**  
Universität Leipzig

### **Kovalente Verbrückung des Tau-Proteins durch reaktive Carbonylverbindungen – ein erster Schritt bei der tangle Entstehung?**

Im Gehirn lagern sich - auch bei Gesunden - im Laufe des Lebens unterschiedliche Arten von Eiweißen ab. Die Forschung untersucht zur Zeit ganz intensiv die Entstehung von der sogenannten Amyloid Ablagerungen, diese befinden sich zwischen den einzelnen Gehirnzellen.

In den Gehirnzellen von Alzheimer-Patienten findet sich aber auch vermehrt das sogenannte Tau- Protein Tau (MAP-Tau) . Dabei lagert sich das Tau-Protein so zusammen, dass filamentöse Aggregate (paired helical filaments) entstehen. Größere dieser Aggregate erkennt man immunhistochemisch oft auch als tangles.

Der Aggregationsprozess des Tau-Proteins wird zum einen durch ionische Wechselwirkung mit positiv geladenen Metallionen oder Kohlenhydraten (bspw. Glucosaminoglucone) beschleunigt. Andere Befunde zeigten, dass kovalente Verknüpfungen wie Glycosylierung, Glycierung, Phosphorylierung oder Disulfidbrücken die Aggregationseigenschaften von MAP-Tau begünstigen.

Seit geraumer Zeit werden auch reaktive Carbonylverbindungen, die besonders im Alter und verstärkt unter dem Einfluß von Stress entstehen, als kovalente Verknüpfungspartner für Proteine diskutiert. Bspw. wurde in intrazellulären Tau-Aggregaten und im Liquor von Alzheimer-Patienten Reaktionsprodukte gefunden wurden, die auf das Vorhandensein von Carbonylen rückschließen lassen.

Carbonyle wie 4-Hydroxynonenal, Malondialdehyd Acrolein oder Methylglyoxal weisen durch ihre Bifunktionalität und hohe Reaktivität Eigenschaften auf, die einzelne Tau Monomere miteinander hochgradig vernetzen und so zu ihrer Aggregation beitragen könnten.

In dem vorliegenden Projekt soll zunächst untersucht werden, ob und welche Carbonylverbindungen die Reaktion mit Tau eingehen sowie eine Aggregation bzw. Filamentbildung begünstigen.

Die ermittelten Carbonyle werden nachfolgend mit (pseudo)phosphoryliertem Tau Protein umgesetzt, um zu klären, ob der Aggregationsprozess durch Anwesenheit von Phosphorylierungsstellen beschleunigt wird.

Die so gewonnenen Erkenntnisse sollen auf ein neuronales Zellkulturmodell übertragen werden, mit dem Ziel, intrazelluläre "paired helical filaments" zu erzeugen.

Mit der Etablierung eines solchen in vitro Modells wäre es denkbar, aggregationshemmende Substanzen zu testen.