

## **Amyloide in der thermischen Falle**

### **Forscher entwickeln eine Methode, mit der die zeitliche Entwicklung einzelner Amyloid-Fibrillen über lange Zeiträume untersucht werden kann**

Mehr als 24 Millionen Menschen weltweit leiden unter neurodegenerativen Krankheiten wie Alzheimer, Parkinson oder Huntington. Die molekularen Ursachen dieser Krankheiten sind bisher noch wenig erforscht worden. Ein Team aus Wissenschaftlern der Universität Leipzig und der Technischen Universität Dresden sowie des Kurt-Schwabe-Instituts Meinsberg macht sich nun mit neuen Ansätzen auf den Weg, diesen molekularen Mechanismen auf den Grund zu gehen und hat dabei eine neue, selbst entwickelte Technik angewandt: eine thermische Molekül-Falle. Ihre Erkenntnisse haben sie gerade im renommierten Fachjournal „Nature Methods“ veröffentlicht.

Forscher vermuten als Ursache für diese neurodegenerativen Krankheiten die Aggregation kleiner Eiweißmoleküle, sogenannter Peptide. Peptide erfüllen im Körper normalerweise mit ihrer speziellen dreidimensionalen Struktur verschiedene Aufgaben. Sie wirken beispielsweise als Hormone, sind am Stofftransport durch die Zellmembran beteiligt oder wirken antibiotisch oder antiviral. Finden Peptide sich jedoch zu kleinen Aggregaten oder auch größeren unlöslichen Strukturen zusammen, den so genannten Plaques oder Amyloiden, so geht ihre ursprüngliche Funktion verloren, und Peptidaggregate können sogar toxisch wirken. Der Weg, wie aus einzelnen Peptiden kleinere Aggregaten und schlussendlich Fibrillen werden, ist nicht klar und experimentell schwer beobachtbar. Selbst das Wachstum der Fibrillen ist nicht hinreichend geklärt, da nahezu alle bisherigen Untersuchungen nur für große Molekülmengen durchgeführt wurden, die aus einem Gemisch von Peptiden, Aggregaten und Fibrillen unterschiedlichster Größe bestehen.

Das Team von Forschern aus Leipzig, Dresden und Meinsberg hat neue Erklärungsansätze gefunden: „Wenn man Gemische aus Einzelmolekülen, Aggregaten und Fibrillen auf ihre Eigenschaften untersucht, erhält man ein Bild aus vielen sich überlagernden Effekten. Ein wichtiger Schritt hin zu einem detaillierten Verständnis auf molekularer Ebene ist es, das Wachstum einzelner Amyloidfibrillen zu studieren“, erklärt Prof. Dr. Frank Cichos, Leiter des Projektes innerhalb des SFB TRR 102 “Polymere unter Zwangsbedingungen” an der Universität Leipzig.

Mit Hilfe ihrer neu entwickelten Technik, einer thermischen Falle, sind die Forscher nun erstmals in der Lage, einzelne Fibrillen in physiologischen Lösungen über mehrere Stunden unter dem Mikroskop einzufangen und das Wachstum der Fibrille, ihr Auseinanderbrechen und das weitere Wachstum der Bruchstücke zu beobachten. “Die Entwicklung einer Technik für diesen Zweck war eine knifflige Aufgabe. Moleküle in Flüssigkeiten bewegen sich stetig aufgrund der Temperatur der Flüssigkeit. Diese sogenannte Brownsche Bewegung treibt sie schnell aus unserem Beobachtungsfeld heraus, und wir können einzelne Fibrillen nur für sehr kurze Zeit beobachten”, sagt Martin Fränzl, Doktorand im Projekt.

Die Forscher machen sich nun die Ursache der Brownschen Bewegung, die thermische Energie, zunutze, um die Fibrillen in einem kleinen Volumen einzusperren. “Wir heizen mit einem Laser einen winzigen Metallring auf, in dessen Inneren die Aggregate gefangen werden. Die entstehenden Temperaturunterschiede in der Lösung mit den Peptiden treiben diese in jede beliebige Richtung, die wir vorgeben”, erläutert Tobias Thalheim, der mit Martin Fränzl an den thermischen Fallen arbeitet. Allein das Einfangen der Amyloide im Inneren der

Falle ist jedoch nicht genug. Durch die temperaturkontrollierte Falle können die Wissenschaftler auch die Bewegung der Fibrillen verfolgen und mathematisch analysieren. Mit Hilfe der Rotationsbewegung der Fibrillen können sie die Größenveränderung der Fibrille bis auf millionstel Zentimeter genau beobachten und damit ihre Wachstumsgeschwindigkeit exakt bestimmen.

“Wir können nun vor allem Prozesse sehen, die bisher nur vermutet wurden, für die es jedoch keine direkten experimentellen Nachweise gab“, erläutert Cichos. Für das Wachstum der Fibrillen soll deren Zerbrechen eine wichtige Rolle spielen, da damit die Anzahl der freien Enden, an denen das Wachstum fortgesetzt wird, verdoppelt wird. Die Experimente der Forscher zeigen, dass Fibrillen zerbrechen und so neue Keime bilden, mit deren Hilfe die Peptide schneller aggregieren können. „Es ist nun eine Vielzahl von neuen Experimenten auf diesem Gebiet möglich, und wir können Wege beschreiten, die vorher nicht möglich waren“, sagt Cichos. Prof. Dr. Michael Mertig von der Technischen Universität Dresden und Direktor des Kurt-Schwabe-Instituts für Mess- und Sensortechnik e.V. Meinsberg ergänzt: „Gleichzeitig zeigt diese Arbeit, welches enorme Potenzial in der Entwicklung miniaturisierter photonischer Analysensysteme für die medizinische Diagnostik steckt.“

Originaltitel der Veröffentlichung in "Nature Methods"

"Thermophoretic Trap for Single Amyloid Fibril and Protein Aggregation Studies"  
<https://doi.org/10.1038/s41592-019-0451-6>

Weitere Pressemitteilungen:

<https://www.uni-leipzig.de/newsdetail/artikel/in-der-thermischen-molekuel-falle-2019-06-25/>

<https://tu-dresden.de/tu-dresden/newsportal/news/neue-experimentelle-ansaeetze-zur-erforschung-der-molekularen-ursachen-der-amyloid-bildung>