



# Pressemitteilung

## Neue Wege zu gesunden Proteinen außerhalb der Zelle

**Team der Universität Tübingen identifiziert Regulatoren der extrazellulären Proteinqualität, die eine Rolle bei Alzheimer und anderen neurodegenerativen Erkrankungen spielen könnten**

**Dr. Karl Guido Rijkhoek**  
Leiter

**Janna Eberhardt**  
Forschungsredakteurin

Telefon +49 7071 29-76788  
+49 7071 29-77853

Telefax +49 7071 29-5566  
karl.rijkhoek[at]uni-tuebingen.de  
janna.eberhardt[at]uni-tuebingen.de

[www.uni-tuebingen.de/aktuell](http://www.uni-tuebingen.de/aktuell)

Tübingen, den 08.07.2020

Mit steigendem Alter und vor allem bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer treten falsch gefaltete Proteine auf, die innerhalb und außerhalb der Zellen schädliche Ablagerungen bilden. Aus den Zellen ausgeschiedene Proteine spielen eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Körperfunktionen und bei der Bekämpfung von Infektionen. Nun hat ein Forschungsteam der Universität Tübingen Mechanismen entdeckt, die Proteine außerhalb der Zelle daran hindern, Ablagerungen zu bilden. Das Team wird geleitet von der Altersforscherin Dr. Della David vom Interfakultären Institut für Biochemie und dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE). Die neuen Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass die Aufrechterhaltung von in Körperflüssigkeiten befindlichen Proteinen in ihrer korrekten Form sowohl vor Alterung als auch vor Infektionen schützen. Die Studie wurde in der neuesten Ausgabe der Fachzeitschrift *Nature* veröffentlicht.

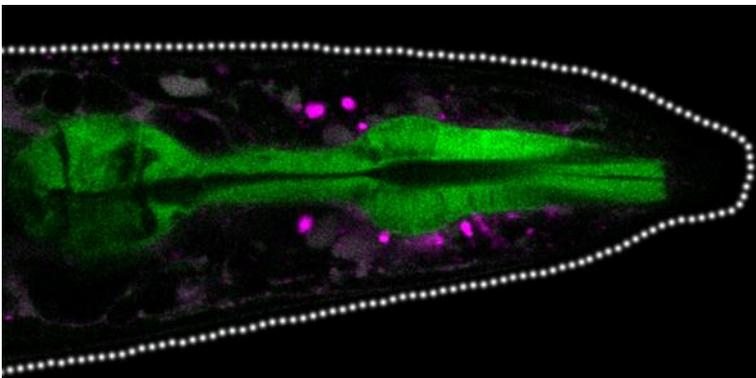
Proteine sind im Körper Baustoffe der Zellen, sie sind aber zum Beispiel als Enzyme auch für viele Abläufe des Stoffwechsels zuständig. Dafür müssen die langen Aminosäureketten, aus denen Proteine bestehen, korrekt in ihre dreidimensionale Form gefaltet werden. „Jahrzehntelang haben sich Forscherinnen und Forscher auf Kontrollmechanismen der Proteinqualität in der Zelle konzentriert, mit denen sich schädliche Ablagerungen vermeiden lassen“, sagt Della David. Doch träten Ablagerungen fehlgefalteter Proteine auch außerhalb der Zellen auf. „Bisher wusste man sehr wenig über ihre Regulation, da der Prozess an Versuchstieren, wie zum Beispiel Mäusen, schwer zu untersuchen ist“, sagt sie.

### Ein neues Modell für die extrazelluläre Proteinablagerung

An dem winzigen Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* entwickelten David, ihre Kolleginnen und Kollegen ein neues Modell zur Untersuchung der extrazellulären Proteinablagerung. Bei dem Fadenwurm entdeckten

sie 57 Regulatoren der Proteinablagerung außerhalb der Zellen. Gemeinsam mit Dr. Martin Haslbeck von der TU München identifizierten sie den ersten extrazellulären Regulator in den Würmern, der an ausgeschiedene falsch gefaltete Proteine bindet und sie stabilisiert. „Wir wussten, dass eine bessere Kontrolle der Proteinqualität in der Zelle den Tieren zu einem längeren Leben verhilft. Nun konnten wir belegen, dass dies auch bei der extrazellulären Kontrolle der Fall ist“, sagt David. „Erstaunlicherweise mobilisieren die Würmer diese extrazellulären Regulatoren in Antwort auf eine Infektion mit Krankheitserregern.“ Ivan Gallotta, der Erstautor der Studie, setzt hinzu: „Wir waren überrascht, dass Würmer, die über eine bessere Kontrolle der extrazellulären Proteinqualität verfügten, einen Angriff von Krankheitserregern bis zu 30 Prozent länger überlebten.“ Dass die extrazellulären Regulatoren die Immunantwort der Tiere verstärken, stellten die Forscher in einer Kooperation mit Professor Ralf Sommer vom Tübinger Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie fest.

„Viele Mechanismen und Proteinfunktionen sind bei Würmern und Menschen sehr ähnlich“, sagt Maximilian Peters von der Hebrew University in Jerusalem, der auch an der Studie beteiligt war. Er identifizierte die menschlichen Proteine, die den extrazellulären Regulatoren beim Wurm am ähnlichsten sind. „Als nächstes wollen wir untersuchen, ob diese Regulatoren aktiv werden können gegen extrazelluläre Beta-Amyloid-Proteinablagerungen, wie sie im Gehirn von Alzheimerpatienten zu finden sind“, sagt David. Sie will über die Ergebnisse neue Wege für die Suche nach effektiven Alzheimertherapien öffnen. „Bessere Kenntnisse über die extrazelluläre Proteinqualitätskontrolle könnten auch dazu beitragen, mehr über das gesunde Altern und den Schutz vor Infektionen zu erfahren.“



Proteinablagerungen (magentafarbene Punkte) häufen sich zwischen den Geweben am Kopfende des Wurms an. Abbildung: Della David

#### **Publikation:**

Gallotta I., Sandhu A., Peters M., Haslbeck M., Jung R., Agilkaya S., Blersch J. L., Rödelsperger C., Röseler W., Huang C., Sommer R.J., David D.C.: Extracellular proteostasis prevents aggregation during pathogenic attack. *Nature*, DOI 10.1038/s41586-020-2461-z; <https://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2461-z>

#### **Kontakt:**

Dr. Della David  
Universität Tübingen  
Interfakultäres Institut für Biochemie  
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)  
Telefon +49 7071 925 41 50  
[della-crystal.david\[at\]uni-tuebingen.de](mailto:della-crystal.david[at]uni-tuebingen.de)