

# Neues aus Wissenschaft und Lehre

**Jahrbuch der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf 2008/2009**

*Heinrich Heine*  
HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT  
DÜSSELDORF



d|u|p

düsseldorf university press



**Jahrbuch der  
Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf  
2008/2009**



**Jahrbuch der  
Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf  
2008/2009**

**Herausgegeben vom Rektor  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Michael Piper**

**Konzeption und Redaktion:  
Univ.-Prof. em. Dr. Hans Süßmuth**

**d|u|p**

© düsseldorf university press, Düsseldorf 2010  
Einbandgestaltung: Monika Uttendorfer  
Titelbild: Leben auf dem Campus  
Redaktionsassistentz: Georg Stüttgen  
Beratung: Friedrich-K. Unterweg  
Satz: Friedhelm Sowa, L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X  
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg  
Gesetzt aus der Adobe Times  
ISBN 978-3-940671-33-2

## Inhalt

<b>Vorwort des Rektors</b> .....	13
<b>Gedenken</b> .....	15
<b>Hochschulrat</b> .....	17
ULRICH HADDING und ERNST THEODOR RIETSCHEL 18 Monate Hochschulrat der Heinrich-Heine-Universität: Sein Selbstverständnis bei konkreten, strategischen Entscheidungsvorgängen .....	19
<b>Rektorat</b> .....	25
H. MICHAEL PIPER Ein Jahr des Aufbruchs .....	27
<b>Medizinische Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	33
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i> .....	35
JOACHIM WINDOLF (Dekan) Bericht der Medizinischen Fakultät .....	41
MALTE KELM, MIRIAM CORTESE-KROTT, ULRIKE HENDGEN-COTTA und PATRICK HORN Stickstoffmonoxid und Nitrit als Mediatoren im kardiovaskulären System: Synthesewege, Speicherformen und Wirkmechanismen .....	49
JULIA SZENDRÖDI und MICHAEL RODEN Die Bedeutung der mitochondrialen Funktion für die Entstehung von Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes .....	63
BETTINA POLLOK, MARKUS BUTZ, MARTIN SÜDMEYER, LARS WOJTECKI und ALFONS SCHNITZLER Funktion und Dysfunktion motorischer Netzwerke .....	81
WOLFGANG JANNI, PHILIP HEPP und DIETER NIEDERACHER Der Nachweis von isolierten Tumorzellen in Knochenmark und Blut von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom – Standardisierte Methodik und klinische Relevanz .....	95
ROBERT RABENALT, VOLKER MÜLLER-MATTHEIS und PETER ALBERS Fortschritte in der operativen Behandlung des Prostatakarzinoms .....	111

MARCUS JÄGER, CHRISTOPH ZILKENS und RÜDIGER KRAUSPE Neue Materialien, neue Techniken: Hüftendoprothetik am Anfang des 21. Jahrhunderts .....	121
CHRISTIAN NAUJOKS, JÖRG HANDSCHEL und NORBERT KÜBLER Aktueller Stand des osteogenen Tissue-Engineerings.....	137
ULLA STUMPF und JOACHIM WINDOLF Alterstraumatologie: Herausforderung und Bestandteil der Zukunft in der Unfallchirurgie .....	153
ALFONS LABISCH Die säkularen Umbrüche der Lebens- und Wissenschaftswelten und die Medizin – Ärztliches Handeln im 21. Jahrhundert .....	161
<b>Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	175
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i> .....	177
ULRICH RÜTHER (Dekan) Die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät im Jahr 2008/2009 .....	181
FRITZ GRUNEWALD Primzahlen und Kryptographie .....	185
WILLIAM MARTIN Hydrothermalquellen und der Ursprung des Lebens .....	203
PETER WESTHOFF C4-Reis – Ein Turbolader für den Photosynthesemotor der Reispflanze .....	217
MICHAEL BOTT, STEPHANIE BRINGER-MEYER, MELANIE BROCKER, LOTHAR EGGELING, ROLAND FREUDL, JULIA FRUNZKE und TINO POLEN Systemische Mikrobiologie – Etablierung bakterieller Produktionsplattformen für die Weiße Biotechnologie .....	227
SUSANNE AILEEN FUNKE und DIETER WILLBOLD Frühdiagnose und Therapie der Alzheimerschen Demenz .....	243
ECKHARD LAMMERT Die Langerhanssche Insel und der Diabetes mellitus .....	251
THOMAS KLEIN Was kann man von der Fliegenborste lernen? .....	261
REINHARD PIETROWSKY und MELANIE SCHICHL Mittagsschlaf oder Entspannung fördern das Gedächtnis .....	275
PETER PROKSCH, SOFIA ORTLEPP und HORST WEBER Naturstoffe aus Schwämmen als Ideengeber für neue <i>Antifouling</i> -Wirkstoffe .....	281

STEPHAN RAUB, JENS ECKEL, REINHOLD EGGER und STEPHAN OLBRICH Fortschritte in der Forschung durch Hochleistungsrechnen – Kooperation von IT-Service, Informatik und Physik .....	291
<b>Philosophische Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	305
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i> .....	307
HANS T. SIEPE (Dekan) Die Philosophische Fakultät im Spiegel der Publikationen ihrer Mitglieder .....	309
BRUNO BLECKMANN Römische Politik im Ersten Punischen Krieg .....	315
RICARDA BAUSCHKE-HARTUNG Minnesang zwischen Gesellschaftskunst und Selbstreflexion im Alter(n)sdiskurs – Walthers von der Vogelweide „Sumerlaten“-Lied ....	333
HENRIETTE HERWIG Altersliebe, Krankheit und Tod in Thomas Manns Novellen <i>Die Betrogene</i> und <i>Der Tod in Venedig</i> .....	345
ROGER LÜDEKE Die Gesellschaft der Literatur. Ästhetische Interaktion und soziale Praxis in Bram Stokers <i>Dracula</i> .....	361
SIMONE DIETZ Selbstdarstellungskultur in der massenmedialen Gesellschaft .....	383
MICHIKO MAE Integration durch „multikulturelle Koexistenz“, durch „Leitkultur“ oder durch eine „transkulturelle Partizipationsgesellschaft“? .....	393
<b>Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	411
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i> .....	413
GUIDO FÖRSTER (Dekan) und DIRK SCHMIDTMANN Auswirkungen des Bilanzrechtsmodernisierungsgesetzes auf die steuerliche Gewinnermittlung .....	415
HEINZ-DIETER SMEETS Finanzkrise – Schrecken ohne Ende? .....	433
PETER LORSCHIED Praxisorientierte Besonderheiten der Statistik im Düsseldorfer Bachelorstudiengang „Betriebswirtschaftslehre“ .....	457

**Juristische Fakultät**

<i>Dekanat</i> .....	467
DIRK LOOSCHELDERS (Dekan)	
Neuregelung der Obliegenheiten des Versicherungsnehmers durch das Versicherungsvertragsgesetz 2008 .....	469
HORST SCHLEHOFER	
Die hypothetische Einwilligung – Rechtfertigungs- oder Strafrechtsausschließungsgrund für einen ärztlichen Eingriff? .....	485
ANDREW HAMMEL	
Strategizing the Abolition of Capital Punishment in Three European Nations .....	497

**Partnerschaften der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

JIRÍ PEŠEK	
Die Partnerschaft zwischen der Karls-Universität Prag und der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf .....	513

**Gesellschaft von Freunden und Förderern der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V.**

OTHMAR KALTHOFF	
Jahresbericht 2008 .....	525
GERT KAISER und OTHMAR KALTHOFF	
Die wichtigsten Stiftungen der Freundesgesellschaft .....	527

**Forscherguppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

KLAUS PFEFFER	
Die Forschergruppe 729 „Anti-infektiöse Effektorprogramme: Signale und Mediatoren“ .....	535
PETER WERNET und GESINE KÖGLER	
Die DFG-Forschergruppe 717 „Unrestricted Somatic Stem Cells from Hu- man Umbilical Cord Blood (USSC)“/„Unrestringierte somatische Stamm- zellen aus menschlichem Nabelschnurblut“ .....	545

**Beteiligungen an Forschungsgruppen**

DIETER BIRNBACHER	
Kausalität von Unterlassungen – Dilemmata und offene Fragen .....	565

**Sofja Kovalevskaja-Preisträger**

KARL SEBASTIAN LANG	
Das lymphozytäre Choriomeningitisvirus – Untersucht mittels eines Mausmodells für virusinduzierte Immunpathologie in der Leber .....	583

### **Graduiertenausbildung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

- SONJA MEYER ZU BERSTENHORST, KARL-ERICH JAEGER und  
JÖRG PIETRUSZKA  
*CLIB-Graduate Cluster Industrial Biotechnology:*  
Ein neuer Weg zur praxisnahen Doktorandenausbildung ..... 597
- JOHANNES H. HEGEMANN und CHRISTIAN DUMPITAK  
Strukturierte Promotionsförderung in der Infektionsforschung durch die  
Manchot Graduiertenschule „Molecules of Infection“ ..... 607

### **Nachwuchsforschergruppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

- ULRICH HEIMESHOFF und HEINZ-DIETER SMEETS  
Empirische Wettbewerbsanalyse ..... 623
- WOLFGANG HOYER  
Selektion und Charakterisierung von Bindeproteinen  
für amyloidogene Peptide und Proteine ..... 631

### **Interdisziplinäre Forscherverbände an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

- ULRICH VON ALEMANN und ANNIKA LAUX  
Parteimitglieder in Deutschland.  
Die Deutsche Parteimitgliederstudie 2009 ..... 641
- JULIA BEE, REINHOLD GÖRLING und SVEN SEIBEL  
Wiederkehr der Folter? Aus den Arbeiten einer interdisziplinären Studie  
über eine extreme Form der Gewalt, ihre mediale Darstellung und ihre  
Ächtung ..... 649
- KLAUS-DIETER DRÜEN und GUIDO FÖRSTER  
Düsseldorfer Zentrum für  
Unternehmensbesteuerung und -nachfolge ..... 663
- KLAUS-DIETER DRÜEN  
Der Weg zur gemeinnützigen (rechtsfähigen) Stiftung –  
Stiftungszivilrechtliche Gestaltungsmöglichkeiten  
und steuerrechtliche Vorgaben ..... 665
- GUIDO FÖRSTER  
Steuerliche Rahmenbedingungen für Stiftungsmaßnahmen ..... 677

### **Kooperation der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und des Forschungszentrums Jülich**

- ULRICH SCHURR, UWE RASCHER und ACHIM WALTER  
Quantitative Pflanzenwissenschaften – Dynamik von Pflanzen  
in einer dynamischen Umwelt am Beispiel der Schlüsselprozesse  
Photosynthese und Wachstum ..... 691

## **Ausgründungen aus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

DETLEV RIESNER und HANS SÜSSMUTH

Die Gründung des Wissenschaftsverlags *düsseldorf university press  
GmbH* ..... 709

## **Zentrale Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

### ***Zentrale Universitätsverwaltung***

JAN GERKEN

Der Umstieg auf das kaufmännische Rechnungswesen:  
Die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf nutzt als  
Vorreiter die Chancen der Hochschulautonomie ..... 729

### ***Universitäts- und Landesbibliothek***

IRMGARD SIEBERT

Sammelleidenschaft und Kulturförderung.  
Die Schätze der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf ..... 737

GABRIELE DREIS

Das Kulturgut Buch für die Zukunft bewahren:  
Bestandserhaltung in der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf ... 751

### ***Zentrum für Informations- und Medientechnologie***

MANFRED HEYDTHAUSEN und ROBERT MONSER

Die Entwicklung eines Portals für  
die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ..... 769

STEPHAN RAUB, INGO BREUER, CHRISTOPH GIERLING und STEPHAN  
OLBRICH

Werkzeuge für Monitoring und Management von Rechenclustern –  
Anforderungen und Entwicklung des Tools <myJAM/> ..... 783

## **Sammlungen in der Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf**

KATHRIN LUCHT-ROUSSEL

Die Düsseldorfer Malerschule in der  
Universitäts- und Landesbibliothek Düsseldorf ..... 795

## **Ausstellungen**

ANDREA VON HÜLSEN-ESCH

Jüdische Künstler aus Osteuropa und die  
westliche Moderne zu Beginn des 20. Jahrhunderts ..... 813

JENS METZDORF und STEFAN ROHRBACHER

„Geschichte in Gesichtern“ ..... 827

**Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

SVENJA WESTER und MAX PLASSMANN

Die Aufnahme des klinischen Unterrichts an der  
Akademie für praktische Medizin im Jahr 1919 ..... 853**Forum Kunst**

HANS KÖRNER

Frömmigkeit und Moderne.  
Zu einem Schwerpunkt in Forschung und Lehre  
am Seminar für Kunstgeschichte ..... 865**Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

ROLF WILLHARDT

Chronik 2008/2009 ..... 897

**Campus-Orientierungsplan** ..... 919**Daten und Abbildungen aus dem  
Zahlenspiegel der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf** ..... 925**Autorinnen und Autoren** ..... 937



**WOLFGANG HOYER**

## **Selektion und Charakterisierung von Bindeproteinen für amyloidogene Peptide und Proteine**

### **Einleitung**

Die Verbreitung neurodegenerativer Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson, die typischerweise in fortgeschrittenem Alter auftreten, nimmt aufgrund der steigenden Lebenserwartung rasch zu. So wird beispielsweise ein Anstieg der Zahl weltweit an Demenz erkrankter Menschen von 36 Millionen im Jahr 2010 auf 66 Millionen im Jahr 2030 und 115 Millionen im Jahr 2050 erwartet.<sup>1</sup> Neben den einschneidenden Auswirkungen für die Patienten, deren Wahrnehmung, Gedächtnis, Denken, Fühlen und Bewegung eingeschränkt sind, ergeben sich enorme ökonomische und soziale Kosten, die die Gesundheitssysteme unter Druck setzen. Es ist dringend notwendig, die momentan weitestgehend symptomatische Behandlung durch effektive Therapien zu ersetzen, die an den molekularen Ursachen der Erkrankungen ansetzen.

Ein gemeinsames Merkmal praktischer aller neurodegenerativer Erkrankungen ist das Auftreten von Aggregaten fehlgefalteter Proteine beziehungsweise Peptide, der Amyloid-Aggregate. Seit einigen Jahren verdichten sich die Hinweise darauf, dass kleine, lösliche Vorläufer dieser Protein-Plaques in den betroffenen Hirnregionen Vorgänge auslösen können, die schließlich in der Degeneration der Nervenzellen resultieren. Die Charakterisierung der nanoskaligen Protein-Oligomere wird allerdings durch die Komplexität der Aggregationsprozesse und durch die strukturelle Flexibilität der beteiligten Proteine stark erschwert. So ist der exakte Mechanismus der Amyloid-Neurotoxizität weiterhin unbekannt.

Die Nachwuchsforschergruppe „Selektion und Charakterisierung von Bindeproteinen für amyloidogene Peptide und Proteine“ wird im November 2009 im Rahmen des Programms „Nachwuchsforschergruppen“ des Ministeriums für Innovation, Wissenschaft, Forschung und Technologie des Landes Nordrhein-Westfalen am Institut für Physikalische Biologie eingerichtet. In der Gruppe sollen die Protein-Fehlfaltung und die Eigenschaften von Protein-Oligomeren und Amyloid-Aggregaten untersucht werden. Kleine Bindeproteine, die spezifisch in die Aggregationsprozesse eingreifen können, werden zu diesem Zweck im Labor generiert. Solche Bindeproteine eignen sich, um grundlegende Mechanismen neurodegenerativer Erkrankungen zu studieren. Darüber hinaus sind sie Kandidaten für diagnostische und therapeutische Anwendungen.

### **Proteinfehlfaltung und Amyloid-Aggregation**

Proteine sind Moleküle, die aus einer Kette von Aminosäuren bestehen. Um ihre vielfältigen Funktionen im Organismus erfüllen zu können, nehmen sie im Prozess der Prote-

---

<sup>1</sup> Vgl. Prince und Jackson (2009: 2).

infaltung spezifische dreidimensionale Strukturen (Konformationen) an. Die Proteinstrukturen sind jedoch nicht starr, sondern besitzen eine gewisse Flexibilität, die strukturelle Veränderungen in Abhängigkeit von den Umgebungsbedingungen erlaubt, Interaktionen mit unterschiedlichen Bindungspartnern ermöglicht und für die Funktion der Proteine von elementarer Bedeutung ist. Die strukturelle Flexibilität kann dabei soweit gehen, dass Proteine teilweise oder vollständig entfalten, also nicht mehr um eine fixe dreidimensionale Struktur fluktuieren, sondern weitgehend zufällige Konformationen annehmen. Bioinformatische Analysen des humanen Genoms legen nahe, dass ein beträchtlicher Teil der dort codierten Proteine beziehungsweise Proteindomänen zumindest zeitweise entfaltete Konformationen annehmen.<sup>2</sup> Solche intrinsisch unstrukturierten Proteine werden überdurchschnittlich häufig mit der Entstehung von Krankheiten in Verbindung gebracht.

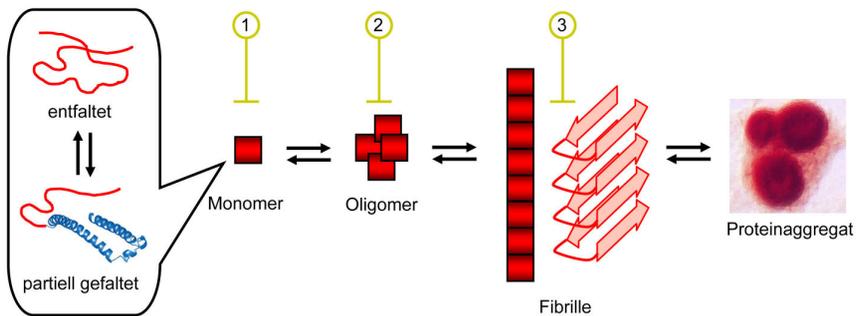


Abb. 1: Schema eines generellen Aggregationsmechanismus für amyloidogene Peptide und Proteine. Mögliche Interventionspunkte spezifischer Binder sind gekennzeichnet. Für die Fibrille ist die typische Amyloid-Cross- $\beta$ -Struktur skizziert.

Partiell oder vollständig entfaltete Proteine besitzen die Tendenz zu aggregieren, wobei sie fehlgefaltete Konformationen annehmen (Abb. 1). In den letzten zwei Jahrzehnten wurden solche Aggregationsprozesse als wichtige Elemente der Pathogenese zahlreicher Krankheiten identifiziert.<sup>3</sup> So findet man bei fast allen neurodegenerativen Erkrankungen Proteinablagerungen in den betroffenen Hirnregionen.<sup>4</sup> Obwohl die Proteinkomponente, die subzelluläre Lokalisation der Proteinaggregate sowie die betroffene Hirnregion je nach Erkrankung variieren, weisen die Ablagerungen starke strukturelle Gemeinsamkeiten auf und werden kollektiv als Amyloid bezeichnet. Der Hauptbestandteil der Amyloid-Aggregate sind Proteinfibrillen mit einem Durchmesser von circa zehn Nanometern (Abb. 2a–c). Den Kern der Fibrillen bilden lange  $\beta$ -Faltblätter, zu denen jedes eingebaute Protein-Monomer ein oder mehrere  $\beta$ -Stränge beisteuert. Die Bestimmung hochaufgelöster Strukturen der Amyloid-Fibrillen erweist sich als schwierig, jedoch konnten hier insbesondere mit Hilfe der Kernspinresonanz-Spektroskopie (NMR-Spektroskopie) zuletzt deutliche Fortschritte erzielt werden.<sup>5</sup>

<sup>2</sup> Vgl. Uversky *et al.* (2008: 215).

<sup>3</sup> Vgl. Herczenik und Gebbink (2008: 2115).

<sup>4</sup> Vgl. Skovronsky *et al.* (2006: 151).

<sup>5</sup> Vgl. Heise (2008: 179).

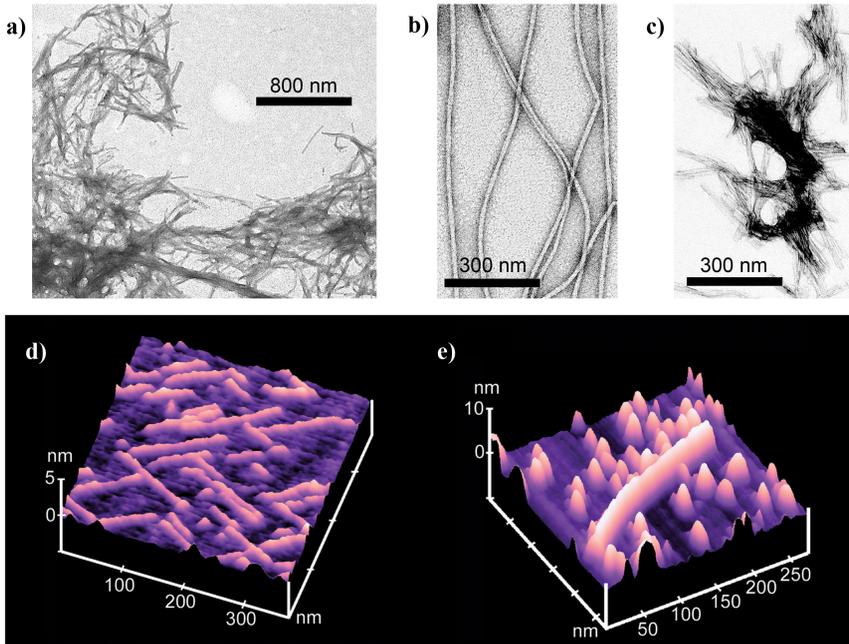


Abb. 2: Strukturen verschiedener Aggregate amyloidogener Proteine und Peptide. **a)–c)** Transmissions-elektronenmikroskopie von Amyloid-Fibrillen bestehend aus  $A\beta(1-40)$  (**a**),  $\alpha$ -Synuclein (**b**),  $\alpha$ -Synuclein(1–124) (**c**). **d), e)** Rasterkraftmikroskopie von  $\alpha$ -Synuclein-Aggregaten: circa 1 nm hohe oberflächeninduzierte isolierte  $\beta$ -Faltblätter (**d**); eine Protofibrille umgeben von circa 6 nm hohen Oligomeren (**e**).

Abgesehen von Amyloid-Fibrillen können amyloidogene Proteine weitere Aggregattypen bilden (Abb. 2d, e). Hier sind insbesondere kleinere, lösliche Oligomere zu nennen (Abb. 2e).<sup>6</sup> Zahlreiche Studien deuten darauf hin, dass die Neurotoxizität der Oligomere die der Fibrillen deutlich übertrifft; folglich könnte es sich bei den Oligomeren um die entscheidende toxische Spezies handeln.<sup>7</sup> Aufgrund ihrer geringen Stabilität und hohen strukturellen Flexibilität sind sie jedoch besonders schwer zu untersuchen, so dass ihre Struktur und ihr Wirkmechanismus bisher nicht im Detail aufgeklärt werden konnten.

Tabelle 1 zeigt eine Auswahl wichtiger neurodegenerativer Amyloid-Erkrankungen mit den dabei auftretenden Proteinablagerungen sowie den involvierten Proteinen beziehungsweise Peptiden. Dazu ist anzumerken, dass häufig verschiedene Proteinablagerungen gleichzeitig vorliegen. Beispielsweise werden in mehr als der Hälfte der Alzheimer-Fälle auch Lewy-Körperchen vorgefunden. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass es sich bei der Proteinaggregation um einen fundamentalen Mechanismus der Neurodegeneration handelt.

<sup>6</sup> Vgl. Hoyer *et al.* (2004: 127) sowie Walsh und Selkoe (2007: 1172).

<sup>7</sup> Vgl. Kaye *et al.* (2003: 486).

Erkrankung	Proteinablagerung	amyloidogenes Protein/Peptid
Alzheimer-Krankheit	senile Plaques neurofibrilläre Tangles	A $\beta$ Tau
Parkinson-Krankheit	Lewy-Körperchen	$\alpha$ -Synuclein
Lewy-Körperchen-Demenz	Lewy-Körperchen	$\alpha$ -Synuclein
Chorea Huntington	neuronale Inklusionen	Huntingtin (htt)
Prionenerkrankungen (z. B. Creutzfeldt-Jakob; BSE)	pathogene Prionen	Prion-Protein (PrP)
Pick-Krankheit	Pick-Körperchen	Tau

Tab. 1: Auswahl wichtiger Amyloid-Degenerationen des Gehirns

## Bindeproteine für amyloidogene Peptide und Proteine

Moleküle, die konformationsspezifisch monomere, oligomere oder fibrilläre Formen amyloidogener Proteine binden, sind wichtige Werkzeuge zur Untersuchung der Mechanismen der Aggregatbildung und -toxizität.<sup>8</sup> Sie ermöglichen es, individuelle Proteinkonformationen zu detektieren, zu isolieren und zu analysieren. Bei der wichtigsten Molekülklasse, aus der konformationsspezifische Binder gewonnen werden, handelt es sich wiederum um Proteine, und zwar um Antikörper. Als Beispiel sei der polyklonale Antikörper A11 genannt, der selektiert wurde aufgrund seiner Affinität für ein synthetisches Imitat von Oligomeren des A $\beta$ -Peptids, das in die Alzheimer-Krankheit involviert ist.<sup>9</sup> A11 ist in der Lage, spezifisch Protein-Oligomere zu binden, und zwar nicht nur A $\beta$ -Oligomere, sondern auch Oligomere einer Reihe weiterer amyloidogener Proteine wie  $\alpha$ -Synuclein, Islet-Amyloid-Polypeptid, Polyglutamin und Prion-Protein (106–126). Diese Beobachtung zeigt, dass Oligomere verschiedener amyloidogener Proteine strukturelle und funktionelle Gemeinsamkeiten aufweisen, und macht Hoffnung, dass in Zukunft ein gemeinsamer therapeutischer Ansatz für unterschiedliche neurodegenerative Erkrankungen gefunden werden kann. Studien mit weiteren konformationsspezifischen Antikörpern haben indes darauf hingewiesen, dass es sich bei den Protein-Oligomeren um eine strukturell heterogene Sammlung von Spezies handelt, die vermutlich ein Kontinuum von Toxizitäten aufweisen.<sup>10</sup>

Da konformationsspezifische Bindemoleküle in die Aggregationsprozesse eingreifen können, verfügen sie über das Potenzial, als Therapeutika zu fungieren. In der Tat zählen konformationsspezifische Antikörper zu den aussichtsreichsten Kandidaten für die Therapie neurodegenerativer Erkrankungen.<sup>11</sup> Die präzisen molekularen Details der Interaktionen von Bindemolekülen mit Amyloid-Zielmolekülen, inklusive hochauflösender Strukturen der Komplexe, sind bisher allerdings weitgehend unbekannt; ein Umstand, der die strukturbasierte Wirkstofffindung erschwert. Zudem konnte die Wirksamkeit von Amyloid-Bindemolekülen bisher nicht in klinischen Studien belegt werden, was bedeutet, dass die genauen Eigenschaften effektiver Bindemoleküle noch unbekannt sind.

<sup>8</sup> Vgl. Leliveld und Korth (2007: 2285).

<sup>9</sup> Vgl. Kaye *et al.* (2003: 486).

<sup>10</sup> Vgl. Glabe (2008: 29639).

<sup>11</sup> Vgl. Brody und Holtzman (2008: 175).

In der Nachwuchsforschergruppe sollen Amyloid-Bindeproteine generiert werden, für die es möglich ist, eine detaillierte strukturelle, biophysikalische und funktionelle Beschreibung zu erhalten. Zu diesem Zweck wird auf Bindeproteine zurückgegriffen, die verglichen mit Antikörpern eine deutlich geringere Größe und Komplexität aufweisen. Dies erlaubt erstens die unkomplizierte rekombinante Expression und Aufreinigung großer Mengen der Bindeproteine für ihre Charakterisierung und Anwendung. Zweitens ermöglicht die geringe Größe die Bestimmung hochauflösender Proteinstrukturen mit Hilfe der NMR-Spektroskopie. Dies ist von entscheidender Bedeutung, da die NMR-Spektroskopie die Methode der Wahl ist für die Strukturaufklärung partiell entfalteter und amyloidogener Proteine und Peptide. Zum einen ist die NMR-Spektroskopie im Gegensatz zur Röntgenkristallografie nicht auf hochgeordnete Proteinkristalle angewiesen, zum anderen ermöglicht sie die Untersuchung von Faltungs- und Entfaltungsvorgängen.

In den letzten Jahren haben sich Bindeproteine, die nicht auf dem Antikörpergrundgerüst basieren, als wertvolle Alternativen mit Anwendungsmöglichkeiten in der Biotechnologie, Diagnostik und Therapie etabliert.<sup>12</sup> Sie werden generiert über kombinatorisches Engineering, ausgehend von stabilen Proteingrundgerüsten, die randomisierte Aminosäuren oder Sequenzeinschübe an definierten Positionen besitzen. Bindeproteine für das gewünschte Zielmolekül werden unter Verwendung eines Selektionssystems, wie zum Beispiel Phagen-Display, aus großen Bibliotheken gewonnen. Affibody-Proteine sind eine Klasse solcher alternativer Bindeproteine.<sup>13</sup> Sie basieren auf dem Grundgerüst der Z-Domäne, einer modifizierten Version der IgG bindenden B-Domäne des Oberflächenproteins A von *Staphylococcus aureus*. Die Z-Domäne besitzt die Struktur eines Dreihelixbündels bestehend aus 58 Aminosäuren (Abb. 3a). Um Affibody-Bibliotheken zu erhalten, werden ausgewählte Aminosäurereste an der Oberfläche der Z-Domäne einer kombinatorischen Mutagenese unterzogen. Aus den resultierenden Bibliotheken konnten bereits Binder für sehr unterschiedliche Zielproteine selektiert werden, mit Affinitäten bis in den picomolaren Bereich. In der Nachwuchsforschergruppe wird das Affibody-Grundgerüst erstens aufgrund seiner geringen Größe zur Anwendung kommen, und zweitens, weil bereits ein Affibody-Bindeprotein ( $Z_{A\beta 3}$ ) mit hoher Affinität für ein amyloidogenes Peptid ( $A\beta$ ) erfolgreich selektiert werden konnte, wie im nächsten Abschnitt gezeigt wird.

### $Z_{A\beta 3}$ – Ein Bindeprotein für das $A\beta$ -Peptid

Das Affibody-Protein  $Z_{A\beta 3}$  wurde im Labor von Stefan Ståhl, KTH Stockholm, als Binder für  $A\beta$ -Monomere selektiert.<sup>14</sup> Die strukturelle und biophysikalische Analyse der  $Z_{A\beta 3}:A\beta$ -Interaktion habe ich in der Gruppe von Torleif Hård an der Universität Göteborg durchgeführt.<sup>15</sup>  $Z_{A\beta 3}$  bindet  $A\beta$ -Monomere mit hoher Affinität (Dissoziationskonstante  $K_d = 17$  nM). Die Struktur des  $Z_{A\beta 3}:A\beta$ -Komplexes wurde mit NMR-Spektroskopie bestimmt; sie ist die erste hochaufgelöste Struktur von  $A\beta$  in Komplex mit einem Aggregationsinhibitor (Abb. 3b–d).

---

<sup>12</sup> Vgl. Binz *et al.* (2005: 1257).

<sup>13</sup> Vgl. Nygren (2008: 2668).

<sup>14</sup> Grönwall *et al.* (2007: 162).

<sup>15</sup> Hoyer *et al.* (2008: 5099) sowie Hoyer und Hård (2008: 398).

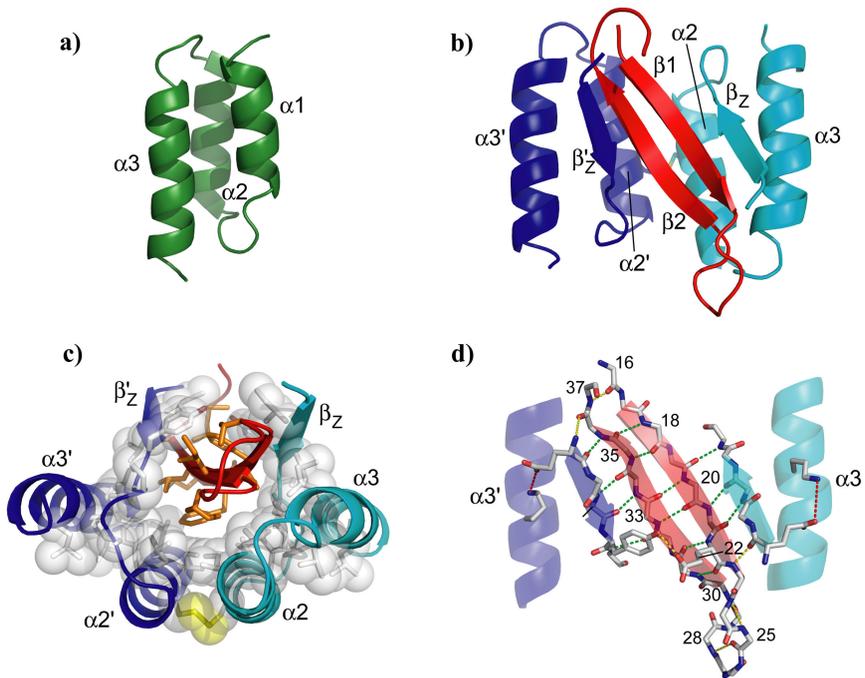


Abb. 3: NMR-Proteinstrukturen. Topologien der Z-Domäne (a) und des  $Z_{A\beta 3}$ :A $\beta$ -Komplexes [A $\beta$  in rot,  $Z_{A\beta 3}$  Untereinheiten in blau und cyan] (b). c) Der hydrophobe Kern des  $Z_{A\beta 3}$ :A $\beta$ -Komplexes. Unpolare Seitenketten mit weniger als 33 Prozent Wasserkontakt sind als orange Stäbchen (für A $\beta$ ) beziehungsweise als weiße Stäbchen und Kugeln (für  $Z_{A\beta 3}$ ) dargestellt. d) Das intermolekulare  $\beta$ -Faltblatt mit dem A $\beta$ - $\beta$ -Hairpin (rot). Die Nummern einiger Aminosäurereste von A $\beta$  im  $\beta$ -Hairpin sind angegeben.

Monomeres A $\beta$  ist in Lösung weitgehend entfaltet. Bei der Bindung an  $Z_{A\beta 3}$  faltet es jedoch teilweise und nimmt in der gefalteten Region (Aminosäurereste 17–36) eine  $\beta$ -Hairpin-Konformation an, deren  $\beta$ -Stränge die Reste 17–23 und 30–36 umfassen (Abb. 3d). Die Positionen dieser Strukturelemente ähneln stark denen, die bei A $\beta$ -Fibrillen gefunden werden. Im Gegensatz zu A $\beta$  in fibrillärer Form interagieren die beiden  $\beta$ -Stränge hier jedoch über Wasserstoffbrückenbindungen des Polypeptidrückgrats, sie bilden also ein  $\beta$ -Faltblatt.  $Z_{A\beta 3}$  stabilisiert dieses Faltblatt, indem es an beide Kanten jeweils einen kurzen  $\beta$ -Strang zufügt, so dass ein intermolekulares  $\beta$ -Faltblatt entsteht. Darüber hinaus faltet sich  $Z_{A\beta 3}$  um die unpolaren (und damit aggregationsfreudigen) Ober- und Unterseiten des A $\beta$ - $\beta$ -Hairpins und begräbt diesen gleichsam in einem hydrophoben, tunnelartigen Hohlraum (Abb. 3c). Die Struktur offenbart eine Präferenz des A $\beta$ -Peptids für eine intramolekulare  $\beta$ -Faltblatt-Konformation, die zuvor nicht bekannt war. Die Struktur- und biophysikalischen Untersuchungen zeigen, dass die Bindung an die (weitere) Faltung von beiden Interaktionspartnern gekoppelt ist, was sich unter anderem in einer großen negativen Veränderung der Wärmekapazität äußert.

Als Folge des effektiven Einschlusses der hydrophoben, aggregationsfreundigen Regionen von A $\beta$  im Kern des Z $A_{\beta 3}$ :A $\beta$ -Komplexes inhibieren stöchiometrische Konzentrationen von Z $A_{\beta 3}$  sowohl die Oligomerisierung als auch die Fibrillenbildung des Peptids vollständig (Abb. 4a). Werden stöchiometrische Konzentrationen von Z $A_{\beta 3}$  zu einer laufenden Fibrillierungsreaktion zugegeben, wird jegliche weitere Aggregation unmittelbar unterbunden (Abb. 4b). Diese Experimente zeigen, dass Z $A_{\beta 3}$  die Amyloidbildung unterbindet, indem es monomeres A $\beta$  bindet, und dass monomeres A $\beta$  während der Fibrillenwachstumsphase zugänglich ist.

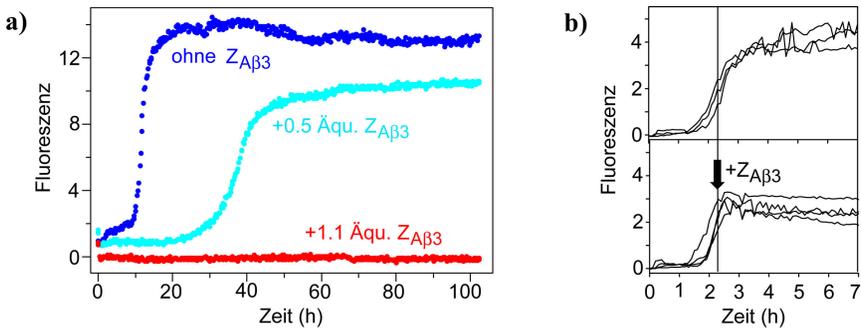


Abb. 4: Inhibierung der A $\beta$ -Amyloid-Aggregation durch Z $A_{\beta 3}$ . Die Aggregationskinetiken wurden mit Hilfe der Fluoreszenz des Amyloid bindenden Farbstoffs Thioflavin T verfolgt. **a)** Zugabe verschiedener molarer Äquivalente von Z $A_{\beta 3}$  zu Beginn des Experiments. **b)** Aggregationskinetik ohne (oben) und mit (unten) Zugabe eines molaren Äquivalents von Z $A_{\beta 3}$  während des Aggregationsprozesses.

Diese Experimente werden ergänzt durch Studien im Tiermodell, die unter anderem darüber Aufschluss geben werden, ob eine Alzheimer-Therapie, die auf der Bindung von monomerem A $\beta$  basiert, eine vielversprechende Option darstellt.

## Ausblick

Der Affibody Z $A_{\beta 3}$  zeigt, dass es möglich ist, kleine Bindeproteine für entfaltete, amyloidogene Proteine und Peptide zu selektieren. Diese Bindeproteine können Gewinn bringend eingesetzt werden, um (a) die strukturellen Eigenschaften der Bindungspartner zu beleuchten, (b) die Biophysik von Protein-Protein-Interaktionen amyloidogener Proteine zu charakterisieren und (c) therapeutische Optionen für neurodegenerative Erkrankungen zu evaluieren. Hier setzt die Nachwuchsforscherguppe an, mit dem Ziel, Bindeproteine für weitere Proteine beziehungsweise Konformationen zu selektieren und ihre Interaktionen mit den Bindungspartnern detailliert zu charakterisieren. Ein wesentliches Ziel ist dabei, ein vertieftes Verständnis der Amyloid-Strukturbiologie zu gewinnen. Hierfür spielt die enge Kooperation mit dem Forschungszentrum Jülich eine entscheidende Rolle. Die Anwendung der NMR-Spektroskopieinstrumente der Heinrich-Heine-Universität auf dem Campus des Forschungszentrums macht einen wichtigen Teil der geplanten Forschungstätigkeit aus. Ein weiterer Schwerpunkt wird sein, die Mechanismen der Bildung und Auflösung von Oligomeren und Amyloid-Fibrillen mit Hilfe der neuen Bindeproteine *in vitro*

und *in vivo* zu untersuchen. Beispielsweise können Bindeproteine wie Z $\alpha$  $\beta$  bestimmte Aggregatformen über die Massenwirkung auflösen. Daraus lassen sich Rückschlüsse ziehen auf relative thermodynamische und kinetische Stabilitäten verschiedener Aggregate in Abhängigkeit von den Umgebungsbedingungen. Durch ein besseres Verständnis der strukturellen Dynamik amyloidogener Proteine sollen letztendlich Mechanismen der Entstehung von Neurotoxizität aufgeklärt und Wege zu ihrer Inhibierung aufgezeigt werden.

## Literatur

- BINZ, H. K., P. AMSTUTZ und A. PLÜCKTHUN (2005). „Engineering novel binding proteins from nonimmunoglobulin domains“, *Nature Biotechnology* 23, 1257–1268.
- BRODY, D. L. und D. M. HOLTZMAN (2008). „Active and passive immunotherapy for neurodegenerative disorders“, *Annual Review of Neuroscience* 31, 175–193.
- GLABE, C. G. (2008). „Structural classification of toxic amyloid oligomers“, *Journal of Biological Chemistry* 283, 29639–29643.
- GRÖNWALL, C., A. JONSSON, S. LINDSTRÖM, E. GUNNERIUSSON, S. STÅHL und N. HERNE (2007). „Selection and characterization of Affibody ligands binding to Alzheimer amyloid  $\beta$  peptides“, *Journal of Biotechnology* 128, 162–183.
- HEISE, H. (2008). „Solid-state NMR spectroscopy of amyloid proteins“, *ChemBioChem* 9, 179–189.
- HERCZENIK, E. und M. F. GEBBINK (2008). „Molecular and cellular aspects of protein misfolding and disease“, *The FASEB Journal* 22, 2115–2133.
- HOYER, W., D. CHERNY, V. SUBRAMANIAM und T. M. JOVIN (2004). „Rapid self-assembly of  $\alpha$ -synuclein observed by in situ atomic force microscopy“, *Journal of Molecular Biology* 340, 127–139.
- HOYER, W., T. HÄRD (2008). „Interaction of Alzheimer’s A $\beta$  peptide with an engineered binding protein – thermodynamics and kinetics of coupled folding-binding“, *Journal of Molecular Biology* 378, 398–411.
- HOYER, W., C. GRÖNWALL, A. JONSSON, S. STÅHL und T. HÄRD (2008). „Stabilization of a  $\beta$ -hairpin in monomeric Alzheimer’s amyloid- $\beta$  peptide inhibits amyloid formation“, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105, 5099–5104.
- KAYED, R., E. HEAD, J. L. THOMPSON, T. M. MCINTIRE, S. C. MILTON, C. W. COTMAN und C. G. GLABE (2003). „Common structure of soluble amyloid oligomers implies common mechanism of pathogenesis“, *Science* 300, 486–489.
- LELIVELD, S. R. und C. KORTH (2007). „The use of conformation-specific ligands and assays to dissect the molecular mechanism of neurodegenerative diseases“, *Journal of Neuroscience Research* 85, 2285–2297.
- NYGREN, P.-Å. (2008). „Alternative binding proteins: affibody binding proteins developed from a small three-helix bundle scaffold“, *FEBS Journal* 275, 2668–2676.
- PRINCE, M. und J. JACKSON (2009). *World Alzheimer Report 2009. Executive Summary*. <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReportExecutiveSummary.pdf> (25.10.2009).
- SKOVRONSKY, D. M., V. M. LEE und J. Q. TROJANOWSKI (2006). „Neurodegenerative diseases: new concepts of pathogenesis and their therapeutic implications“, *Annual Review of Pathology* 1, 151–170.
- UVERSKY, V. N., C. J. OLDFIELD und A. K. DUNKER (2008). „Intrinsically disordered proteins in human diseases: introducing the D2 concept“, *Annual Review of Biophysics* 37, 215–246.
- WALSH, D. M. und D. J. SELKOE (2007). „A $\beta$  oligomers – a decade of discovery“, *Journal of Neurochemistry* 101, 1172–1184.



ISBN 978-3-940671-33-2



9 783940 671332