

„Flotillin-dependent clustering of the amyloid precursor protein regulates its endocytosis and amyloidogenic processing in neurons“ J. Neurosci. 2008 Mar 12;28 (11):2874-82.

Kurzbeschreibung des Projekts

Bei der vorgelegten Publikation handelt es sich um eine zellbiologische Untersuchung zu den Regulationsmechanismen, die zur pathologischen Produktion des neurotoxischen Amyloid-Beta-Peptids der Alzheimer Erkrankung führen. Das Amyloid-Beta-Peptid wird durch zwei Enzyme, die Beta- und Gamma-Sekretase, aus dem Amyloid-Vorläufer-Protein (APP) gebildet. Alternativ kann das Amyloid-Vorläufer-Protein durch ein anderes Enzym, die Alpha-Sekretase, geschnitten werden. Diese Spaltung verhindert die Entstehung des toxischen Amyloid-Beta-Peptids. Die Ursache, warum die pathologische Beta- und Gamma-Spaltung bei der Alzheimer Erkrankung überwiegt, ist bislang nur teilweise bekannt. Das APP ist ein Transmembranprotein, das durch einwärts gerichtete Einstülpungen der Zellmembran (Endozytose) in Form von Vesikeln wieder in das Zellinnere gelangen kann. Die pathologische Spaltung des APP findet in Neuronen überwiegend in diesen Vesikeln statt. Ziel unserer Untersuchung war es deshalb, die Regulationsmechanismen zu verstehen, die zur Endozytose von APP in Neuronen führen.

Wir konnten zeigen, dass der Endozytoseweg für APP durch einen spezialisierten Clathrin-abhängigen Mechanismus reguliert ist, der dem Endozytoseweg des Tetanustoxins ähnelt. Dieser Weg unterscheidet sich vom klassischen Clathrin-abhängigen Endozytoseweg dadurch, dass er unabhängig von Adaptorprotein Epsin1 stattfindet. Durch Einsatz eines neuen mikroskopischen Verfahrens, der STED-Mikroskopie konnten wir außerdem nachweisen, dass APP an der Zelloberfläche durch das Protein Flotillin in bestimmten Zellmembranarealen konzentriert wird. Dies führt zu einer effizienteren Aufnahme der geclusterten APP-Proteine

im Gegensatz zu einzelnen APP-Proteinen, die nicht durch Flotillin zusammengehalten und langsamer endozytiert werden. Das Clustern und die daraus folgende verstärkte Endozytose der APP-Moleküle von der Zelloberfläche ist zudem abhängig von Cholesterin. Fehlen entweder Flotillin oder Cholesterin, wird APP weniger stark endozytiert und es entsteht weniger toxisches Amyloid-Beta-Peptid. Produziert die Nervenzelle jedoch umgekehrt mehr Flotillin Protein, führt dies zur gesteigerten Produktion des toxischen Amyloid-Beta-Peptides. Diese Ergebnisse decken nicht nur einen zusätzlichen Mechanismus auf, wie erhöhte Cholesterinspiegel die Entstehung und den Krankheitsverlauf der Alzheimer-Erkrankung beeinflussen können, sondern identifizieren mit Flotillin ein neues Zielmolekül, das ursächlich an der Alzheimer-Erkrankung beteiligt sein könnte. Die Interaktion von Flotillin und APP wurde im Rahmen dieser Arbeit biochemisch im Gewebe von Alzheimer-Gehirnen nachgewiesen. Histopathologisch war bereits zuvor Flotillin als Bestandteil der Amyloiden Plaques in Alzheimergehirnen aufgefallen, ohne dass der pathogenetische Zusammenhang zwischen Flotillin, APP-Endozytose und Amyloid-Beta-Produktion beschrieben wurde. Unsere Ergebnisse sind deshalb ein wichtiger Beitrag zum Verständnis der Pathogenese und zur Entwicklung neuer therapeutischer Strategien.