

Molecular-Modelling Untersuchungen auf dem Weg zum Verständnis der Alzheimer'schen Krankheit

Bei der Alzheimer'schen Demenz (AD) scheint das Versagen der cholinergen Synapse ein wesentlicher Schritt in der Entwicklung dieser Krankheit zu sein. Vor diesem Hintergrund wurden mit Hilfe von Computer-Chemie Methoden neue mechanistische Aspekte entscheidender Proteine der cholinergen Synapse im Rahmen der vorliegenden Dissertation erarbeitet. So wurden Strukturmodelle des extrazellulären Teils des nikotinischen Acetylcholinrezeptors (nAChR) erstellt, Inhibitoren der durch die Acetylcholinesterase (AChE) induzierten Aggregation von β -Amyloid-Peptiden postuliert, ein biophysikalischer Assay erarbeitet und Faltungsvorgänge des β -Amyloid-Peptids berechnet. Aufbauend auf diesen Ergebnissen eröffnen sich nun neue Ansätze für die Weiterentwicklung der symptomatischen Therapie und wichtige Erkenntnisse auf dem Weg zu einer kausalen Therapie. Als Grundlage für die Modellierungsarbeiten am nAChR wurden Homologie-Modelle für den extrazellulären Teil dieses Proteins erstellt, die mit existierenden experimentellen Erkenntnissen gut übereinstimmen. Mit diesen Modellen wurden einerseits Docking-Studien zur Vorhersage der Bindungsstelle allosterisch potenzierender Liganden (APL) wie zum Beispiel Galanthamin durchgeführt. Andererseits wurden die Modelle erfolgreich verwendet, um nAChR-Mutanten zu definieren, die anschließend im Arbeitskreis Maelicke hergestellt und ihrerseits für die Untersuchung der APL-Bindungsstelle eingesetzt wurden. Mit diesen Modellen stehen nun erstmals dreidimensionale Informationen über diese - für die symptomatische AD-Therapie bedeutende - Bindungsstelle zur Verfügung. Dadurch wird der Weg zu einem strukturbasierten Design für APL-Verbindungen eröffnet.

Die Modelling-Untersuchungen an der AChE befassten sich aufbauend auf der Beeinflussung der β -Amyloid-Aggregation durch spezielle AChE-Inhibitoren mit der Auswahl verbesserter und selektiverer Inhibitoren, für die ein effizientes Bewertungsverfahren entwickelt wurde. Beispielhaft wurde dabei ein bis-Galanthamin als neuartiger bis-funktioneller Wirkstoff vorgeschlagen. Auf dem Weg zu einem umfassenden Verständnis des Aggregationsprozesses der β -Amyloide wurde die Wechselwirkung zwischen AChE und den β -Amyloiden, sowie das dynamische Verhalten des monomeren β -Amyloids in Lösung durch Docking- bzw. Molekular-Dynamik-Berechnungen untersucht. Mit Hilfe dieser Untersuchungen konnten wichtige Beiträge zum Verständnis des Faltungsweges dieses Peptids als Startpunkt einer β -Amyloid-Plaque-Bildung geleistet werden. Neben diesem theoretischen Verfahren wurde ein biophysikalischer Assay basierend auf Lichtstreuungsmessungen aufgebaut, der in der Lage ist, die Aggregation zeitaufgelöst zu charakterisieren.