



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Fakultät für Klinische Medizin Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Die Bedeutung der Glykosidkomponente des Alpha-1-Antichymotrypsins für das Bindungs- und Aggregationsverhalten des beta-Amyloid 4-(1-42)-Peptids sowie Untersuchungen zur Mikroheterogenität von Serum-Alpha-1-Antichymotrypsin im Rahmen der Alzheimer-Pathologie**

Autor: Chuh-Hyoun Lie  
Institut / Klinik: Neurologische Klinik  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. K. Faßbender

Der M. Alzheimer ist histomorphologisch charakterisiert u.a. durch extrazelluläre Ablagerungen von Amyloidplaques. Diese Plaques bestehen nicht nur aus dem beta-Amyloid-4-Peptid ( $\beta$ A4), sondern weisen außerdem noch weitere Bindungsproteine als Bestandteile auf, u.a. auch das Glykopeptid Alpha-1-Antichymotrypsin (ACT). Dieses Protein wurde in der vorliegenden Arbeit exemplarisch anstelle weiterer, ebenso Plaques-assoziiertes Glykoprotein-Bindungsproteine herangezogen, um zu untersuchen, welche Bedeutung dem Glykosidanteil derartiger Amyloid-assoziiertes Proteine im Rahmen der Alzheimer-Pathogenese zukommt. Die Fragestellung wurde anhand folgender Aspekte behandelt:

1. Das Alpha-1-Antichymotrypsin weist als Akut-Phase-Protein im Rahmen bestimmter inflammatorischer Erkrankungen Modifikationen seines Glykosidprofils auf, die bis zu einem gewissen Grad Aufschluß geben können über Art als auch Floridität der Erkrankung. Dieses Phänomen wird als Mikroheterogenität bezeichnet und kann mittels einer zweidimensionalen-Immunaффinitätselektrophorese analysiert werden. Serum-Proben von Alzheimer-Patienten wurden im Vergleich zu Kontroll-Seren gesunder Probanden hinsichtlich unterschiedlicher Ausprägungen des Glykosidmusters von Alpha-1-Antichymotrypsins untersucht, um zu klären, ob im Rahmen der Alzheimer-Pathologie spezifische Glykosidmuster auftreten, die als klinisch-serologische Marker identifiziert werden können. Obwohl sich hierbei signifikante Unterschiede im Glykosidmuster zwischen Alzheimerpatienten und gesunden Probanden zeigten, sind umfangreichere Patientenstudien nötig, um die Ergebnisse validieren zu können.
2. Bindung, Aggregation und schließlich Fibrillenbildung mit Plaquesablagerungen von beta-Amyloid 4-Peptid werden in der Pathogenese des M. Alzheimer als entscheidende Vorgänge angesehen.  $\beta$ A4 wird dabei in seinem Aggregations- bzw. Fibrillisationsverhalten (oder umgekehrt Desaggregationsverhalten) beeinflusst durch Anwesenheit verschiedenster Bindeproteine. Untersucht wurde anhand von ACT und  $\beta$ A4-42 (welches gegenüber  $\beta$ A4-40 die um zwei Aminosäuren längere und pathologisch bedeutsamere  $\beta$ A4-Variante darstellt), ob die Einflußnahme des Glykoproteins auf das  $\beta$ A4-42 primär bestimmt wird von seiner Glykosidkomponente oder unabhängig ist von dieser. Hierzu wurde die Glykosidkomponente des ACT abgespalten und jeweils im Vergleich die glykosylierte sowie die deglykosylierte ACT-Variante a) hinsichtlich der Bindungsaffinität und b) hinsichtlich des Aggregations- bzw. Desaggregationsverhaltens von  $\beta$ A4-42 beschrieben. Die Untersuchungen wurden mittels Western-Blot sowie mittels Elektronenmikroskopie durchgeführt. Ergebnisse: Während die Bindungsaffinität von  $\beta$ A4-42 zu ACT im wesentlichen unbeeinflusst blieb von An- oder Abwesenheit des Glykosidanteils von ACT, ergaben sich Unterschiede in Bezug auf das  $\beta$ A4-fibrillenstabilisierende Verhalten: Die Anwesenheit der Glykankomponente begünstigte die Bildung makromolekularer plaquesartiger  $\beta$ A4-Formationen, während die Koinkubation von  $\beta$ A4-42 mit deglykosyliertem ACT das Peptid weitgehend in Lösung hielt. Dies bietet einen Hinweis für die Funktion von Glykankomponenten als Chaperone im Rahmen der Alzheimer-Pathologie, welches die Hypothese von M. Alzheimer als Proteinfaltungskrankheit stützen mag. Therapeutische Optionen könnten sich durch Entwicklung von glykanspaltenden bzw. allgemeiner durch Entwicklung von „Desaggreginen“ eröffnen.