

# Ein Protein gegen den grauen Star

TUM Wissenschaftler klären den Aktivierungsmechanismus eines Schutzproteins der Augenlinse auf **A protein against cataracts** TUM scientists unveil activation mechanism of eye-lens chaperones

Link

[www.ch.tum.de/em](http://www.ch.tum.de/em)

Grauer Star, eine Trübung der Augenlinse, kann bisher nur operativ behandelt werden. Einen neuen Weg zeigt die Arbeitsgruppe um Prof. Johannes Buchner und Prof. Sevil Weinkauf. In mühevoller Detektivarbeit klärten sie auf, wie ein natürliches Schutzprotein seine Wirkung entfaltet. Ihre hohe Brechkraft verdankt die Augenlinse des Menschen einer hochkonzentrierten Eiweißlösung. Die Augenlinsenproteine werden nur ein einziges Mal im Leben während der Embryonalentwicklung angelegt. Zwei Schutzproteine, das sogenannte  $\alpha$ A-Crystallin und sein Verwandter, das  $\alpha$ B-Crystallin, halten die Eiweiße in Lösung und bewahren sie vor dem Verklumpen. Versagt diese Schutzfunktion, trübt sich die Linse. Der Patient bekommt den grauen Star. 2009 konnte das Forschungsteam die molekulare Struktur der Hauptform des  $\alpha$ B-Crystallins aufklären, eines kugelförmigen Körpers, aufgebaut aus 24 identischen Untereinheiten. Doch seine Schutzwirkung war gering; es musste also einen Mechanismus geben, der daraus die eigentlich aktiven Spezies erzeugt.

## Stress aktiviert

Indem sie hochauflösende Elektronenmikroskopie geschickt mit weiteren Techniken kombinierten, gelang es den TUM Wissenschaftlern nun, diesen Mechanismus aufzuklären: Wirken Hitze oder andere Stressfaktoren auf die Zelle ein, so werden Phosphatgruppen an die Untereinheiten angehängt. Sie lassen die Proteinkugel in Bruchstücke aus sechs oder zwölf Untereinheiten zerfallen, deren Enden beweglich sind. Sie können an andere Proteine andocken und sie so stabilisieren. Basierend auf diesen Erkenntnissen ist es vorstellbar, dass in Zukunft Substanzen entdeckt werden, die diese Aktivierung auslösen und so zur Behandlung von Linsentrübung eingesetzt werden können. □ Autor: Andreas Battenberg (TUM)

Surgery is currently the only option for treating cataracts, a clouding of the eye lens. The work of the research groups led by Prof. Johannes Buchner and Prof. Sevil Weinkauf have now opened the door for an alternative approach. In laborious detective work they unveiled how a natural protein exerts its protective effect. The lens of the human eye owes its strong refractive power to a highly concentrated protein solution. The eye lens proteins are created only once in a lifetime during embryonic development. Two protective proteins,  $\alpha$ A-crystallin and its relative  $\alpha$ B-crystallin, prevent the long-chained molecules from clumping. When this protection effect weakens, the lens becomes cloudy and the patient develops cataracts.

In 2009 the research teams succeeded in deciphering the molecular structure of the main form of the  $\alpha$ B-crystallin, a spherical body comprising 24 identical subunits. However, it showed only minimal protective power, indicating that it was rather a storage form than the sought-after benefactor. There had to be a hitherto unknown mechanism that generates the active species.

## Stress activates

Combining electron microscopy with several other techniques, the TUM scientists have now unraveled the elusive mechanism: When a cell is subjected to heat or other stress factors, phosphate groups attach to the subunits. Their negative charges cause the protein ball to fall apart into fragments with six or twelve subunits. The ends of these units are mobile and can bind to other proteins to stabilize them. Based on these new findings a new treatment strategy is conceivable: The future development of drugs that activate the  $\alpha$ B-crystallin to re-dissolve the clumped proteins, making the clouded lens transparent again. □ Author: Andreas Battenberg (TUM)

