

- [5] a) G. Kaupp, J. Schmeyers, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1656–1658; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1587–1589; b) G. Kaupp, J. Schmeyers, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5494–5503; c) G. Kaupp, *Chem. Unserer Zeit* **1997**, *31*, 129–139, zit. Lit.
- [6] J. H. Clark, *Catalysis of Organic Reactions by Supported Inorganic Reagents*, VCH, New York, **1994**.
- [7] R. S. Varma, R. K. Saini, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4337–4338, zit. Lit.
- [8] a) J. Hornke, R. Lipphardt, R. Meldt in *Produktionsintegrierter Umweltschutz in der chemischen Industrie* (Bearb.: J. Wiesner) DECHEMA, Frankfurt a. M., **1990**, S. 17–18; b) A. N. Thayer, *Chem. Eng. News* **1995**, *73*(37), 15–20.
- [9] K. Komiya, S. Fukuoka, M. Aminaka, K. Hasegawa, H. Hachiya, H. Okamoto, T. Watanabe, H. Yoneda, J. Fukawa, T. Dozono in *Green Chemistry, Designing Chemistry for the Environment* (Hrsg.: P. T. Anastas, T. C. Williamson), American Chemical Society, Washington DC, **1996**, S. 20–32.
- [10] a) J. O. Metzger, R. Mahler, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1013–1015; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 902–904; b) J. O. Metzger, R. Mahler, G. Francke, *Liebigs Ann.* **1997**, 2303–2313.
- [11] a) Z.-Y. Yang, B. V. Nguyen, D. J. Burton, *Synlett* **1992**, 141–142; b) J. O. Metzger, R. Mahler, A. Schmidt, *Liebigs Ann.* **1996**, 693–696.
- [12] K. Adelhorst, F. Björkling, S. E. Godtfredsen, O. Kirk, *Synthesis* **1990**, 112–115.
- [13] K. S. Bisht, Y. Y. Svirkin, L. A. Henderson, R. A. Gross, D. L. Kaplan, G. Swift, *Macromolecules* **1997**, *30*, 7735–7742.
- [14] K. S. Bisht, L. A. Henderson, R. A. Gross, D. L. Kaplan, G. Swift, *Macromolecules* **1997**, *30*, 2705–2711.
- [15] K. S. Bisht, F. Deng, R. A. Gross, D. L. Kaplan, G. Swift, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1363–1367.
- [16] K. Sato, M. Aoki, J. Takagi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12386–12387.
- [17] a) K. Sato, M. Aoki, M. Ogawa, T. Hashimoto, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8310–8311; b) K. Sato, M. Aoki, M. Ogawa, T. Hashimoto, D. Panyella, R. Noyori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 905–915.
- [18] L. E. Martinez, J. L. Leighton, D. H. Carsten, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5897–5898.
- [19] D. Rajagopal, K. Rajagopalan, S. Swaminathan, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2189–2190.
- [20] E. Diez-Barra, A. de la Hoz, S. Merino, A. Rodriguez, P. Sanchez-Verdu, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1835–1844.
- [21] G. Bram, G. Decodts, *Synthesis* **1985**, 543–545.
- [22] a) J. Barry, G. Bram, G. Decodts, A. Loupy, P. Pigeon, J. Sansonlet, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1138–1140; b) P. Vinczer, S. Sztruhar, L. Novak, C. Szantay, *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, *24*, 540–543.
- [23] T. K. Lindhorst, C. Kieburg, *Synthesis* **1995**, 1128–1130.

Amyloid-Aggregate, Präsenilin und die Alzheimer-Krankheit

Ralf Baumeister* und Stefan Eimer

Die Alzheimer-Krankheit ist heute unter den neurodegenerativen Erkrankungen die häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern. Zwei typische Ereignisse charakterisieren das klinische Bild, die Akkumulation unlöslicher Fibrillen des β -Amyloid-Peptids ($\text{A}\beta$) und die Degeneration und das Absterben von Nervenzellen in den Gehirnregionen, die für Gedächtnis und Lernfähigkeit verantwortlich sind. Auch bei anderen altersbedingten hirnschädigenden Erkrankungen, zu denen die Parkinson-Krankheit, die Chorea Huntington (erblicher Veitstanz) und die Prionkrankheiten zählen, wurden ähnliche anomale Proteinablagerungen nachgewiesen. Es wird immer offensichtlicher, daß die Aggregationsmechanismen bei all diesen Krankheiten ähnlich sind.^[1] In den letzten Monaten haben zahlreiche Veröffentlichungen zu einem besseren Verständnis der molekularen und zellulären Grundlagen der Alzheimer-Krankheit beigetragen, was in diesem Beitrag zusammengefaßt werden soll.

Biochemische Vorgänge bei der APP-Prozessierung und der Amyloid-Aggregation

Ein kleines, nur aus 40–42 Aminosäuren bestehendes Peptid mit einem Molekulargewicht von 4 kDa, das $\text{A}\beta$ genannt wird, spielt die zentrale Rolle bei der Pathogenese

der Alzheimer-Krankheit. $\text{A}\beta$ entsteht aus einem aus 695–770 Aminosäuren bestehenden Vorläuferprotein (APP, amyloid precursor protein) nach mehreren proteolytischen Spaltungen, die vermutlich in unterschiedlichen zellulären Kompartimenten ablaufen^[2] (Abb. 1). Weder der Mechanismus der $\text{A}\beta$ -Produktion durch Prozessierung von APP noch die genaue Lokalisation der drei beteiligten Proteasen, noch die Funktion von $\text{A}\beta$ und APP sind genau bekannt (Übersichtsartikel hierzu siehe Lit. [3, 4]). Das aus 40 Aminosäuren bestehende Peptid $\text{A}\beta40$ ist das Hauptprodukt des APP-Stoffwechsels. Unter gewissen pathologischen Bedingungen, die weiter unten diskutiert werden, steigt die Konzentration eines Peptids aus 42 Aminosäuren ($\text{A}\beta42$) an, das unter physiologischen Bedingungen nur in Spuren nachgewiesen werden kann.

$\text{A}\beta40$ ist in Lösung mehrere Tage lang kinetisch inert. Durch seine Umwandlung in eine faserige Struktur, die gegenüber chemischer Denaturierung und proteolytischem Abbau weitgehend resistent ist,^[5] wird die Krankheit eingeleitet. Dabei verändert sich die dreidimensionale Struktur von $\text{A}\beta40$, und die Hydrophobie des Peptids nimmt zu. Das Peptid aggregiert nun, wobei geordnete Fibrillen entstehen. Die Struktureigenschaften der $\text{A}\beta$ -Aggregate legen nahe, daß ihre Polymerisation, im Unterschied zur Bildung von amorphen Präzipitaten, durch das Entstehen eines Nucleationskeims eingeleitet wird.^[1, 6] Aufgrund des hohen Entropieverlusts bei intermolekularen Wechselwirkungen ist dieser Vorgang jedoch sehr langsam.^[6] Daher treten die sporadischen Fälle der Alzheimer-Krankheit, die den weitaus größten Teil

[*] Dr. R. Baumeister, Dipl.-Biochem. S. Eimer
Genzentrum der Ludwigs-Maximilians-Universität
Feodor-Lynen-Straße 25, D-81377 München
Fax: (+49) 89-7401-7314
E-mail: bmeister@lmb.uni-muenchen.de

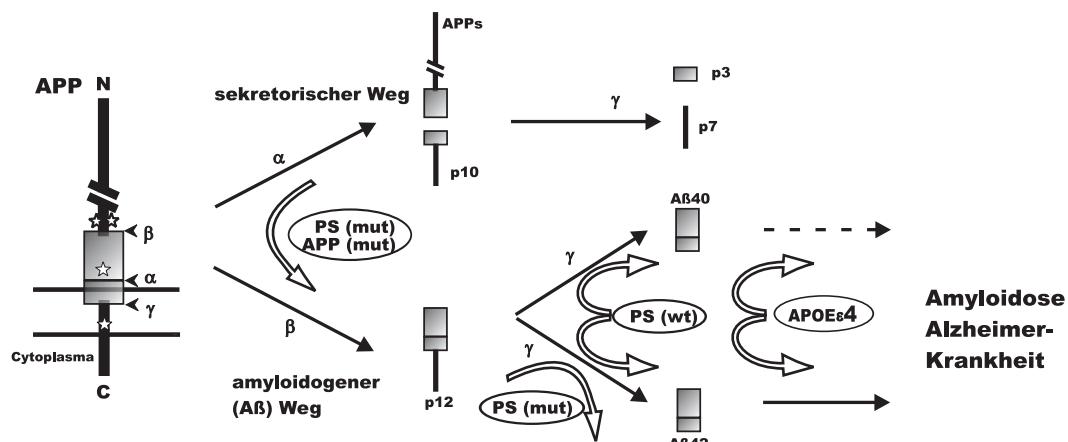


Abb. 1. Flußdiagramm des APP-Stoffwechsels. Die Faktoren, die die Prozessierung von APP und den Ausbruch der Krankheit beeinflussen, sind dargestellt. Links: Schematische Darstellung von APP mit den entsprechenden Positionen der Mutationen, die durch Sterne gekennzeichnet sind. Die Lage der A β -Region ist durch einen Kasten gekennzeichnet. p3, p7, p10, p12 = APP-Spaltprodukte mit einem Molekulargewicht von 3, 7, 10 bzw. 12 kDa; α , β , γ = an den Spaltungen beteiligte Sekretasen; mut = Mutante; wt = Normalform.

der klinischen Fälle stellen, erst im höheren Alter auf (in der Regel zwischen 75 und 85 Jahren), obwohl A β 40 schon früher im Organismus nachgewiesen werden kann. Die hydrophobere Form A β 42 ist vermutlich der eigentliche Aggregationskeim. A β 42 aggregiert sehr leicht und ist die Hauptform von A β in den senilen Plaques.^[2] Wird APP in Mäusen oder in Zellkultur überexprimiert, so entsteht sowohl mehr A β 40 als auch mehr A β 42, und die Aggregation wird insgesamt beschleunigt.^[7] In diesem Zusammenhang ist es erwähnenswert, daß Patienten mit Down-Syndrom, die ein zusätzliches Exemplar des Chromosoms 21 haben, auf dem das Gen für APP lokalisiert ist, die Symptome der Alzheimer-Krankheit durchweg in einem bedeutend früheren Alter entwickeln.^[3]

Modulatoren der Aggregation

Ein wichtiges Gen, das die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von sporadischen Fällen der Alzheimer-Krankheit beeinflußt, ist das *apoe*-Gen, das ein am Cholesterintransport beteiligtes Protein kodiert.^[8] Menschen mit einer bestimmten Variante des APOE-Proteins (der ϵ 4-Isoform) haben ein größeres Risiko, im Alter an der Alzheimer-Krankheit zu erkranken.

Ein überzeugendes Argument dafür, daß *apoe* direkt an der Ablagerung von A β beteiligt ist, lieferten Ergebnisse von Paul und Mitarbeitern.^[9] Sie kreuzten transgene Mäuse, die eine Variante des humanen APP exprimierten, die zu verstärkter A β -Produktion und Aggregation führt, mit *apoe*-Knock-out-Mäusen. In den Nachkommen aus dieser Kreuzung war die A β -Konzentration ganz erheblich reduziert. Dies wurde als deutlicher Hinweis auf die wichtige Rolle interpretiert, die APOE bei der Bildung der A β -Fibrillen spielt. Eine weitere Untersuchung ergab, daß andere Polymorphismen in der Promotorregion des *apoe*-Gens ebenfalls mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung von Alzheimer-Demenz korreliert werden können, sogar ohne die Beteiligung der ϵ 4-Isoform.^[10]

APOE ist nur ein Modulator der Alzheimer-Krankheit, weil die Genvarianten nicht den Ausbruch, sondern nur die Spätstadien der Krankheit beeinflussen. Im Unterschied dazu

führen die Mutationen in den drei bis heute identifizierten Genorten auf den Chromosomen 2, 14 und 21 zu erblichen Formen der Krankheit, die als FAD (familial Alzheimer's disease) bezeichnet werden und durchweg zu einem früheren Ausbruch und einem schnelleren Fortschreiten der Symptome führen. Alle bekannten Mutationen verstärken die Aggregation von A β . Das erste identifizierte Gen kodiert das APP-Protein selbst.^[2,11] Die bekannten Mutationen führen alle entweder zu einer Überproduktion von A β 42 oder zu einer erhöhten A β -Sekretion. Mutationen im *app*-Gen sind allerdings selten und wurden weltweit nur in wenigen Patientenfamilien gefunden. Die weitaus meisten erblichen Alzheimer-Fälle korrelieren mit Mutationen in den beiden anderen Genen, die die Transmembranproteine Präsenilin-1 (PS1) und Präsenilin-2 (PS2) kodieren. Sie führen zu den am aggressivsten verlaufenden klinischen Fällen der Alzheimer-Krankheit, die im Durchschnitt im Alter von 45 bzw. 52 Jahren auftritt. In jüngster Zeit erschienene Forschungsergebnisse zur Funktion der Präseniline lieferten Hinweise auf den Mechanismus der Krankheitsentstehung.

Präsenilin-Mutanten und Amyloid-Bildung

PS1 und PS2 kodieren zwei zu etwa 67 % identische Proteine mit 467 bzw. 448 Aminosäuren.^[12] Die Präseniline sind im Lauf der Evolution hochkonserviert geblieben und wurden beim Fadenwurm (*Caenorhabditis elegans*), in der Taufliege (*Drosophila*), im Krallenfrosch (*Xenopus*), im Zebrafisch und bei anderen Säugern nachgewiesen.^[13] Verschiedene Arbeitsgruppen haben die Topologie von PS1^[14, 15] und des homologen *C. elegans*-Proteins SEL-12^[16] aufgeklärt. Die Proteine bestehen aus acht Transmembrandomänen (TMs), wobei die amino- und die carboxyterminalen Enden sowie eine große, hydrophile Schleife ins Cytoplasma der Zelle ragen (Abb. 2). Wegen der deutlichen Sequenzübereinstimmungen ist anzunehmen, daß andere Präseniline ähnliche Topologien aufweisen.

Für das Verständnis der Funktion der Präseniline im Nervensystem sind die Phänotypen von Mutanten höchst

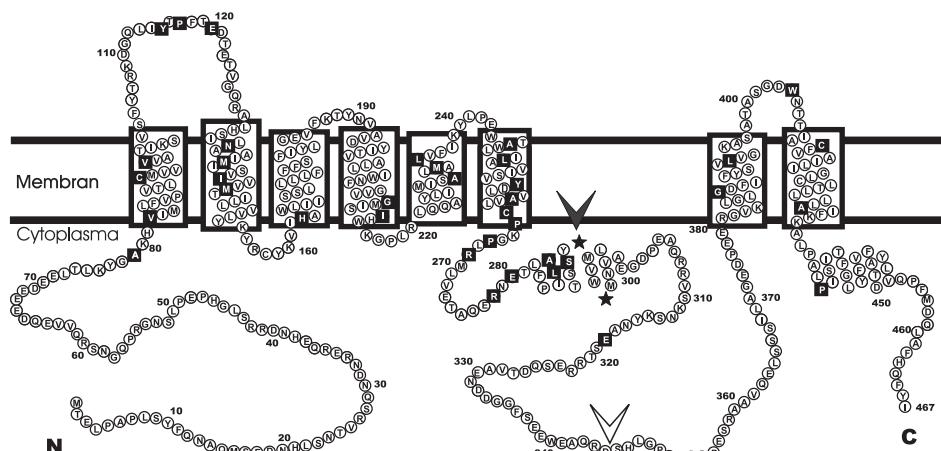


Abb. 2. Die Struktur von PS1. Dargestellt ist das acht Transmembrandomänen enthaltende Modell der PS1-Struktur, wie es von Li et al.^[16] vorgeschlagen wurde. Die mutmaßlichen TM-Domänen sind eingerahmt. Die Schnittstellen von Präsenilinase (schwarze Pfeilspitze, genaue Position: schwarze Sterne) und Caspase (weiße Pfeilspitze) sind gekennzeichnet. Positionen von PS1-Mutationen, die bei FAD auftreten, sind eingerahmt.

informativ. Bis heute wurden aus den Zellen von FAD-Patienten mehr als 35 Mutationen im PS1-Gen und zwei Mutationen im PS2-Gen identifiziert, was die vermutete Schlüsselrolle der Präsenilin für den Mechanismus der Krankheitsentstehung untermauert.

Alle Mutationen, die bisher in den Genen von Patienten identifiziert wurden, führen zu einzelnen Aminosäureaustauschen. Eine beachtenswerte Ausnahme ist PS1Δ10, eine Spleißvariante, die das Exon 10 fehlt (und die außerdem einen Austausch von Serin zu Cystein an der Spleißstelle in TM6 enthält). Mutationen, die den Leserahmen verschieben oder frühzeitige Terminationssignale für die Translation enthalten und so zur Produktion von carboxyterminal verkürzten Proteinen führen, wurden bisher noch nicht gefunden. Man kann daher annehmen, daß der Organismus gravierende strukturelle oder funktionale Defekte der Präsenilin nicht toleriert. Die Embryonensterblichkeit bei Präsenilin-knock-out-Mäusen liefert ein weiteres Argument für diese Ansicht. Die FAD-Mutationen dagegen scheinen die Funktion der Präsenilin während der Embryogenese nicht zu beeinträchtigen. Mehr als 80% der Mutationen wurden an Aminosäurepositionen identifiziert, die in den Präsenilinen verschiedener Spezies konserviert sind.^[17] Die Lage dieser Mutationen schreibt TM2 und den beiden großen, hydrophilen Schleifen eine entscheidende Rolle für die Funktion von PS1 zu.

Proteolytische Prozessierung der Präsenilin

Nur ein geringer Teil der endogenen Präsenilin können als vollständige Proteine isoliert werden. Überwiegend findet man ein etwa 27–28 kDa großes aminoterminales (NTF) und ein etwa 18–20 kDa großes carboxyterminales Fragment (CTF).^[12] PS2 wird proteolytisch in zwei ähnlich stabile Polypeptide von 20 kDa und 34 kDa Größe gespalten.^[18] Diese Proteolyse in der großen cytoplasmatischen Schleife ist offensichtlich sehr genau reguliert, da eine Überproduktion von PS-Proteinen nur zur Anhäufung des intakten Proteins, nicht aber zu mehr Spaltprodukten führt. NTF und CTF sind sehr stabil und können aneinander binden. Da man

sie auch in Komplexen mit einem höheren Molekulargewicht findet, wechselwirken sie möglicherweise auch mit anderen, bisher noch nicht identifizierten Proteinen. Es wurden beträchtliche Anstrengungen unternommen um festzustellen, ob die Spaltprodukte die funktionsfähigen Formen der Präsenilin,^[19] stabile Zwischenprodukte des Proteinabbaus^[20, 21] oder gar Artefakte der Isolierung^[22] sind – diese Frage konnte bis jetzt noch nicht zufriedenstellend beantwortet werden. Eine fehlende Spaltung scheint jedoch kein zentrales Merkmal der Pathogenese bei FAD-Patienten zu sein, da im Gehirn von Patienten mit Mutationen im *ps1*-Gen allenfalls sehr wenig ungespaltenes PS1-Protein gefunden wurde.^[23]

Die Präsenilin PS1 und PS2 werden darüber hinaus auch von den Proteasen der Caspase-Familie (Proteine, die am programmierten Zelltod, der Apoptose, beteiligt sind) prozessiert.^[18] Je nach Substrat entsteht dabei ein größeres NTF und ein kleineres CTF, oder aber nur ein kleineres CTF, falls das bereits abgespaltene herkömmliche CTF von den Caspisen gespalten wird (Abb. 2). Letztes Jahr erregten Ergebnisse der Arbeitsgruppe von Tanzi Aufsehen, die belegten, daß die PS2-Mutation N1411 die intrazelluläre Konzentration des durch Caspase entstandenen alternativen CTFs erhöht.^[24] Man schlug daraufhin einen Mechanismus vor, wonach die bei der Apoptose prozessierten Präsenilin-Mutanten eine Rolle bei der pathogenen A β -Prozessierung spielen sollten. In der Tat war eine funktionale Beteiligung der PS-Proteine bei der Apoptose schon vorher postuliert worden. Drei Arbeitsgruppen zeigten allerdings kürzlich, daß die Hemmung der Spaltung durch Caspase, anders als von Tanzi angenommen, die Entstehung von A β nicht beeinflußt. Während Mutationen an der Caspase-Schnittstelle die apoptotische Proteolyse verhinderten, wurde die biologische Aktivität der menschlichen PS1- und PS2-Proteine bei In-vivo-Untersuchungen an *C. elegans* nicht beeinträchtigt.^[25]

Präsenilin und APP-Stoffwechsel

Mutationen in den Präsenilinen und in APP verstärken die Prozessierung von APP auf dem amyloidogenen Weg

(Abb. 1). Alle bisher untersuchten PS1- und PS2-Mutationen führen ausschließlich zu einer Anreicherung des $\text{A}\beta$ 42-Peptids,^[12] während die Konzentration von $\text{A}\beta$ 40 unverändert bleibt. Wie schon erwähnt spielt $\text{A}\beta$ 42 eine wesentliche Rolle bei der Krankheitsentstehung, da es erheblich schneller als $\text{A}\beta$ 40 aggregiert und vermutlich auch dessen Umwandlung von der löslichen in die aggregierende Form katalysiert. Diese Ergebnisse zeigen, daß die $\text{A}\beta$ -Bildung und die Funktion der Präseniline eine zentrale Rolle im Mechanismus der Krankheitsentstehung einnehmen.

Welchen direkten Einfluß haben nun die Präseniline auf die proteolytische Prozessierung von APP? Man nahm lange Zeit an, daß APP an oder nahe der Cytoplasmamembran (entsprechend dem nicht-amyloidogenen oder sekretorischen Weg, oberer Teil von Abb. 1) oder während der Re-Internalisierung ($\text{A}\beta$ -bildender Weg, unterer Teil von Abb. 1) gespalten wird.^[26] Allerdings sind die Präseniline hauptsächlich in den Membranen des Endoplasmatischen Retikulums (ER) und des frühen Golgi-Apparates lokalisiert. Im letzten Jahr konnten verschiedene Arbeitsgruppen nachweisen, daß $\text{A}\beta$ tatsächlich bereits intrazellulär gebildet wird und daß das ER das erste Kompartiment ist, in dem $\text{A}\beta$ 42 akkumuliert.^[27-29] Diese Ergebnisse legen nahe, daß die proteolytischen Spaltungen an den carboxyterminalen Enden von $\text{A}\beta$ 40 und $\text{A}\beta$ 42 durch unterschiedliche Enzyme ausgeführt werden und/oder daß das oder die beteiligten Enzyme in der Zelle in verschiedenen Kompartimenten lokalisiert sind. Diese Daten lassen sich mit einem interessanten neuen Modell erklären, das den Einfluß der Präseniline auf die APP-Prozessierung beschreibt. Die Präseniline sind in den Membranen des ER und des Golgi-Apparates lokalisiert und befinden sich somit in einer ausgezeichneten Position für die Kontrolle des Transports und/oder der Sortierung von APP. Es gibt in der Tat Untersuchungen, die diese Annahme unterstützen: So wurde vor mehreren Jahren gezeigt, daß das Präsenilin SPE-4 im Fadenwurm *C. elegans* die Sortierung und den Transport von Proteinen in spezialisierte Organellen kontrolliert.^[30] Zudem mehren sich die Hinweise auf eine Bindung von PS1 und PS2 an die unreife Form von APP im ER.^[31, 32] Obwohl diese Wechselwirkungen, die mit Co-Immunpräzipitations-Experimenten und einem Hefemodell (yeast two-hybrid system) nachgewiesen wurden, gut in das neue Modell passen, blieben Versuche erfolglos, diese Ergebnisse in anderen Arbeitsgruppen zu wiederholen.^[33] Trotzdem läßt der allgemein beobachtete Anstieg der $\text{A}\beta$ 42-Produktion in Gegenwart von Präsenilin-Mutanten den Schluß zu, daß APP und Präseniline zumindest funktional miteinander wechselwirken.^[34] Es war daher zunächst überraschend, daß in den Zellen von *ps1*-knock-out-Mäusen der Gehalt an $\text{A}\beta$ 40 und $\text{A}\beta$ 42 um 80% sank, während Neuronen von FAD-Patienten einen erhöhten Gehalt an $\text{A}\beta$ 42 aufweisen.^[35] Obwohl die intrazelluläre Lokalisation dieser APP-Fragmente nicht bestimmt werden konnte, ist die naheliegende Interpretation die, daß die Präseniline selbst die gesuchte Proteaseaktivität (γ -Sekretase, siehe Abb. 1) aufweisen oder die Aktivität dieser Protease regulieren. Die Resultate sind jedoch auch mit einem Modell vereinbar, in dem PS1 eine Rolle im intrazellulären Transport von Membranproteinen durch die Kompartimente spielt. In Übereinstimmung mit dem letztge-

nannten Vorschlag würde man erwarten, daß der Verlust von PS1 zu einer fehlerhaften Sortierung von APP in solche Kompartimente führt, denen eine γ -Sekretase-Aktivität fehlt. Warum sowohl die Bildung von $\text{A}\beta$ 40 als auch die von $\text{A}\beta$ 42 gleichermaßen von PS-Mutationen betroffen sind, bleibt unklar. Zusätzliche Arbeiten sind sicherlich notwendig, um diese Diskrepanzen zu klären. Unter Umständen zeigen diese Ergebnisse jedoch, daß Präseniline schließlich sogar zu Zielmolekülen für therapeutische Ansätze werden könnten. Die Verminderung der Expression oder der Prozessierung der Präseniline sollte deren Aktivität und damit die $\text{A}\beta$ -Produktion verringern, was zu einer verminderten Aggregation im Gehirn führen würde.

Die biologische Funktion der Präseniline

Um die Rolle der Präseniline für die Alzheimer-Krankheit vollständig zu verstehen, wird es nötig sein, mehr über deren eigentliche biologische Funktion zu lernen. Die wenigen Daten, die wir heute haben, stammen aus Untersuchungen, die an *C. elegans* und an Mäusen durchgeführt wurden. In *C. elegans* spielt das Präsenilin SEL-12 eine Rolle bei der Signaltransduktion über den Transmembranrezeptor Notch.^[36] Auf diesem Weg kommunizieren benachbarte Zellen miteinander. Die menschlichen Präseniline werden ebenfalls dem Notch-Signalweg zugeordnet, da erstens sowohl menschliches PS1 als auch PS2 in *C. elegans* funktionsfähig sind^[20, 21] und zweitens die Aktivität von Notch in *ps1*-Knock-out-Mäusen stark reduziert ist.^[37, 38] Es ist bislang noch nicht geklärt, ob die Präseniline selbst am Signalweg beteiligt sind oder an einem früheren Schritt, z. B. dem Transport oder dem Sortieren von Notch vom ER in die Cytoplasmamembran. Da *sel-12*-Mutationen auch die Funktion anderer sekretierter Transmembranproteine modulieren können,^[39] was das zweite Modell unterstützt, nehmen wir an, daß PS-Proteine in der Zelle eine allgemeinere Rolle spielen, als bisher angenommen wurde.

Ausblick

In den letzten Jahren wurden bemerkenswerte Fortschritte bei der Aufklärung der molekularen und genetischen Grundlagen von Alzheimer-Krankheit und FAD gemacht. Die grundsätzliche Bedeutung von $\text{A}\beta$ 42 und der Präseniline als zentrale Komponenten beim Entstehungsmechanismus der Krankheit konnte etabliert werden. In den kommenden Jahren wird sich die Forschung mit Sicherheit darauf konzentrieren, neue Gene und Proteinkomponenten zu identifizieren, um die verbliebenen Lücken in den Modellen zu schließen. Die Verwendung des Fadenwurms *C. elegans* als In-vivo-Testsystem wird es wahrscheinlich ermöglichen, zusätzliche Komponenten zu identifizieren, die für die Funktion der Präseniline erforderlich sind. Weitere Hinweise werden aus den Mausmodellen stammen, mit denen man die $\text{A}\beta$ -Aggregation studieren kann. Man kann hoffen, damit in der nahen Zukunft Ansatzpunkte für eine Behandlung der Krankheit zu erhalten.

Stichwörter: Alzheimer-Krankheit • Amyloide • Präseniline • Proteinstrukturen

- [1] P. T. Lansbury, Jr., *Neuron* **1997**, *19*, 1151–1154.
- [2] R. E. Tanzi, D. M. Kovacs, T. W. Kim, R. D. Moir, S. Y. Guenette, W. Wasco, *Neurobiol. Disease* **1996**, *3*, 159–168.
- [3] D. J. Selkoe, *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 18295–18298.
- [4] D. J. Selkoe, *Science* **1997**, *275*, 630–631.
- [5] J. T. Jarrett, E. P. Berger, P. T. Lansbury, Jr., *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1993**, *695*, 144–148.
- [6] J. D. Harper, C. M. Lieber, P. T. Lansbury, Jr., *Chem. Biol.* **1997**, *4*, 951–959.
- [7] K. Hsiao, P. Chapman, S. Nilsen, C. Eckman, Y. Harigaya, S. G. Younkin, F. Yang, G. Cole, *Science* **1996**, *274*, 99–102.
- [8] W. J. Strittmatter, A. D. Roses, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 4725–4727.
- [9] K. R. Bales, T. Verina, R. C. Dodel, Y. Du, L. Altstiel, M. Bender, P. Hyslop, E. M. Johnstone, S. P. Little, D. J. Cummins, P. Piccardo, B. Ghetti, S. M. Paul, *Nature Genet.* **1997**, *17*, 263–264.
- [10] M. J. Bullido, M. J. Artiga, M. Recuero, I. Sastre, M. A. Garcia, J. Aldudo, C. Lendon, S. W. Han, J. C. Morris, A. Frank, J. Vazquez, A. Goate, F. Valdivieso, *Nature Genet.* **1998**, *18*, 69–71.
- [11] A. Goate, M. C. Chartier-Harlin, M. Mullan, J. Brown, F. Crawford, L. Fidani, L. Giuffra, A. Haynes, N. Irving, L. James, R. Mant, P. Newton, K. Rooke, P. Roques, C. Talbot, M. Pericak-Vance, A. Roses, R. Williamson, M. Rossor, M. Owen, J. Hardy, *Nature* **1991**, *349*, 704–706.
- [12] C. Haass, *Neuron* **1997**, *18*, 687–690.
- [13] R. Baumeister, C. Haass in *The Molecular Biology of Alzheimer's Disease* (Hrsg.: C. Haass), Harwood Academic Publishers, Chur, **1998**, im Druck.
- [14] A. Doan, G. Thinakaran, D. R. Borchelt, H. H. Slunt, T. Ratovitsky, M. Podlisny, D. J. Selkoe, M. Seeger, S. E. Gandy, D. L. Price, S. S. Sisodia, *Neuron* **1996**, *17*, 1023–1030.
- [15] S. Lehmann, R. Chiesa, D. A. Harris, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 12047–12051.
- [16] X. Li, I. Greenwald, *Neuron* **1996**, *17*, 1015–1021.
- [17] R. E. Tanzi, D. M. Kovacs, T.-W. Kim, R. D. Moir, S. Y. Guenette, W. Wasco, *Alzheimer's Disease Review* **1996**, *1*, 90–98.
- [18] T.-W. Kim, W. H. Pettingell, O. Hallmark, R. D. Moir, W. Wasco, R. E. Tanzi, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 11006–11010.
- [19] G. Thinakaran, D. R. Borchelt, M. K. Lee, H. H. Slunt, L. Spitzer, G. Kim, T. Ratovitsky, F. Davenport, C. Norderstedt, M. Seeger, J. Hardy, A. I. Levey, S. E. Gandy, N. A. Jenkins, N. G. Copeland, D. L. Price, S. S. Sisodia, *Neuron* **1996**, *17*, 181–190.
- [20] D. Levitan, T. G. Doyle, D. Brousseau, M. K. Lee, G. Thinakaran, H. H. Slunt, S. S. Sisodia, I. Greenwald, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 14940–14944.
- [21] R. Baumeister, U. Leimer, I. Zweckbronner, C. Jakubek, J. Grünberg, C. Haass, *Genes Funct.* **1997**, *1*, 149–159.
- [22] N. N. Dewji, C. Do, S. J. Singer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 14031–14036.
- [23] L. Hendriks, G. Thinakaran, C. L. Harris, C. D. Jonghe, J.-J. Martin, S. S. Sisodia, C. V. Broeckhoven, *NeuroReport* **1997**, *8*, 1717–1721.
- [24] T. W. Kim, W. H. Pettingell, Y. K. Jung, D. M. Kovacs, R. E. Tanzi, *Science* **1997**, *277*, 373–376.
- [25] M. Brockhaus, J. Grünberg, S. Röhrlig, H. Loetscher, N. Wittenburg, R. Baumeister, H. Jacobsen, C. Haass, *NeuroReport* **1998**, *9*, 1481–1486.
- [26] D. J. Selkoe, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **1996**, *61*, 587–596.
- [27] C. Wild-Bode, T. Yamazaki, A. Capell, U. Leimer, H. Steiner, Y. Ihara, C. Haass, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 16085–16088.
- [28] T. Hartmann, S. C. Bieger, B. Bruhl, P. J. Tienari, N. Ida, D. Allsop, G. W. Roberts, C. L. Masters, C. G. Dotti, K. Unsicker, K. Beyreuther, *Nature Med.* **1997**, *3*, 1016–1020.
- [29] D. G. Cook, M. S. Forman, J. C. Sung, S. Leight, D. L. Kolson, T. Iwatsubo, V. M. Lee, R. W. Doms, *Nature Med.* **1997**, *3*, 1021–1023.
- [30] S. W. L. Hernault, G. M. Benian, R. B. Emmons, *Genetics* **1993**, *134*, 769–780.
- [31] A. Weidemann, K. Paliga, U. Dürrwang, C. Czech, G. Evin, C. L. Masters, K. Beyreuther, *Nature Med.* **1997**, *3*, 328–332.
- [32] W. Xia, J. Zhang, R. Perez, E. H. Koo, D. J. Selkoe, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 8208–8213.
- [33] S. S. Sisodia, G. Thinakaran, H. H. Slunt, P. C. Wong, D. R. Borchelt, S. Naruse, H. Zheng, D. L. Price, *J. Neurochem.* **1998**, *70*, Suppl. 1, S3.
- [34] L. Holcomb, M. N. Gordon, E. McGowan, X. Yu, S. Benkovic, P. Jantzen, K. Wright, I. Saad, R. Mueller, D. Morgan, S. Sanders, C. Zehr, K. O'Campo, J. Hardy, C. M. Prada, C. Eckman, S. Younkin, K. Hsiao, K. Duff, *Nature Med.* **1998**, *4*, 97–100.
- [35] B. De Strooper, P. Saftig, K. Craessaerts, H. Vanderstichele, G. Guhde, W. Annaert, K. von Figura, F. Van Leuven, *Nature* **1998**, *391*, 387–390.
- [36] D. Levitan, I. Greenwald, *Nature* **1995**, *377*, 351–354.
- [37] J. Shen, R. T. Bronson, D. F. Chen, W. Xia, D. J. Selkoe, S. Tonegawa, *Cell* **1997**, *89*, 629–639.
- [38] P. C. Wong, H. Zheng, H. Chen, M. W. Becher, D. J. S. Sirinathsinghji, M. E. Trumbauer, H. Y. Chen, D. L. Price, L. H. T. Van der Pleog, S. S. Sisodia, *Nature* **1997**, *387*, 288–292.
- [39] R. Baumeister, unveröffentlichte Ergebnisse.