

# Huntingtin-assoziiertes Protein 40 (HAP40)

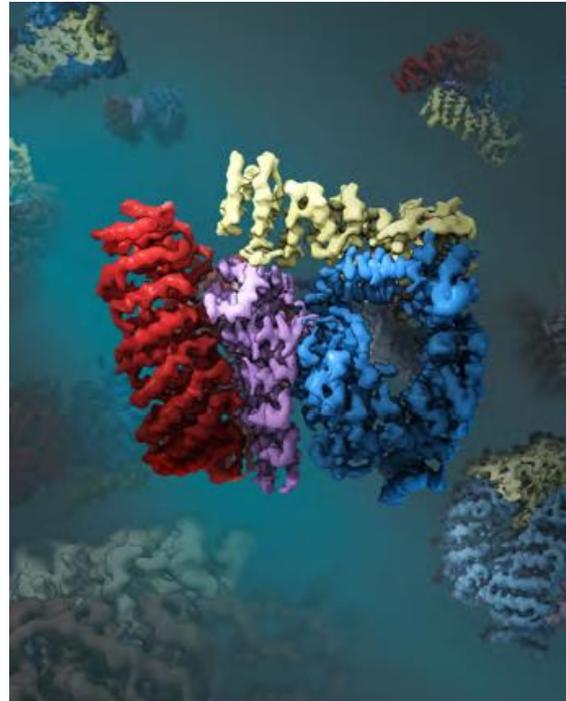
HAP 40, ein Partner von Huntingtin, ist reduziert in der Huntington Erkrankung



Anfang 2018 konnten wir endlich nach jahrelang erfolglosen Versuchen die Struktur des Huntingtin (HTT) Proteins mit Hilfe der Kryoelektronenmikroskopie (Kryo-EM) aufschlüsseln.

Der zum Erfolg führende "Trick" bestand darin, dass wir herausgefunden hatten, dass in Zellen das Huntingtin-assoziierte Protein 40 (HAP40) direkt an HTT bindet und stabilisiert. Somit konnte dieser Komplex aus HTT und HAP40 aus Zellen aufgereinigt und analysiert werden, so dass nun erstmals Einzelheiten von HTT (und auch HAP40) bei starker Vergrößerung durch Kryo-EM sichtbar gemacht werden konnten (siehe Abbildung). HTT besteht aus drei unterschiedlich großen Teilen (als Domänen bezeichnet), in der Abbildung rot, gelb und blau gefärbt. In einer Spalte im Zentrum von HTT sitzt das hier violett gefärbte HAP40. Nun wollten wir zunächst verstehen, ob HTT in der Zelle immer an HAP40 gebunden ist oder nicht. Dazu haben wir mikroskopische Untersuchungen in Zellen durchgeführt. Auch wenn diese Untersuchungen noch nicht abgeschlossen sind, haben wir doch gute Hinweise darauf, dass HTT und HAP40 nur im Zytoplasma miteinander agieren, nicht aber im Zellkern. Ferner konnten wir durch bioinformatische Untersuchungen herausfinden, dass HTT und HAP40 nicht nur beim Menschen aneinander binden, sondern in allen vielzelligen Lebewesen, ein Hinweis darauf, dass die Bindung, evolutionär gesehen, wahrscheinlich von großer Bedeutung für die Funktion von HTT und HAP40 ist.

In weiteren Experimenten haben wir jetzt feststellen können, dass HAP40 nicht nur an normales (gesundes) HTT bindet, sondern auch an HTT mit PolyQ Verlängerung, also auch in der Huntington-Erkrankung. Und



HAP40 (lila) und HTT sichtbar gemacht

überraschenderweise haben wir dabei herausgefunden, dass in allen bisher von uns untersuchten Zelltypen von Huntington-Patienten die Menge von HAP40 in den Zellen reduziert ist. Zusammengefasst weisen die Ergebnisse der von der Huntington-Stiftung unterstützten Experimente darauf hin, dass HAP40 ein wichtiger Partner von HTT ist, dessen Menge in der Huntington-Erkrankung in Zellen deutlich reduziert ist.

Weitere Untersuchungen sollen unter anderem darüber Auskunft geben, ob HAP40 für die Ausprägung der Huntington-Erkrankung eine wichtige Rolle spielt.

Prof. Dr. Stefan Kochanek  
Universität Ulm