

Neue Erkenntnisse über die Evolution des Prion-Proteins

Zuerst verursachen sie Gedächtnislücken und Schwierigkeiten beim Gehen, schließlich verhindern sie elementare motorische Fähigkeiten und zerstören grundlegende Gehirnfunktionen: Prion-Erkrankungen sind fortschreitende und unheilbare Krankheiten des Gehirns. Sie werden durch fehlerhaft gefaltete Prion-Proteine verursacht. Die Mechanismen hinter ihrer Entstehung sind noch weitgehend ungeklärt. Forschende der Ruhr-Universität Bochum haben nun eine neue Region bei Prion-Proteinen entdeckt und so einen neuen Ansatzpunkt für die Erforschung neurodegenerativer Erkrankungen ausgemacht.

Die spezifische Domäne kommt nur bei Säugetieren vor und beeinflusst die Aggregation des Proteins. Ihre Ergebnisse veröffentlichten die Neurowissenschaftlerinnen und Neurowissenschaftler am 22. April 2024 in der Fachzeitschrift „Journal of Biological Chemistry“.

Falsch gefaltete Prion-Proteine stören die Funktion der Nervenzellen im Gehirn

Prion-Erkrankungen sind sehr selten. Etwa zwei von einer Million Menschen sind davon betroffen. Eine der bekanntesten ihrer Art ist die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, die insbesondere während der BSE-Krise in den 1990er-Jahren große Aufmerksamkeit erregte. Im Verlauf der Krankheit nimmt das Gehirn eine schwammartig durchlöchernte Struktur an und weist proteinhaltige Ablagerungen auf. „Auslöser der Erkrankungen ist die fehlerhafte Faltung des zellulären Prion-Proteins, kurz PrP, im Gehirn“, erklärt Prof. Dr. Jörg Tatzelt vom Institut für Biochemie und Pathobiochemie an der Ruhr-Universität Bochum, der die Studie leitete. „Die krankhaften Eiweiße lagern sich im Gehirn ab und bilden verklumpte Ablagerungen, sogenannte Plaques. Die Funktion der Nervenzellen wird dadurch zunehmend gestört.“

Nachgewiesen wurden Prion-Erkrankungen bisher ausschließlich bei Säugetieren. Grundsätzlich kommen Prion-Proteine aber auch in den Gehirnen von Fröschen und Reptilien vor. Warum erkranken diese also offensichtlich nicht an den degenerativen Erkrankungen?

„Die Gehirne von Fröschen und Reptilien sind in der Entwicklungsgeschichte viel früher entstanden als die Gehirne von Säugetieren“, so Erstautorin Dr. Janine Kamps. „Unsere Vermutung war, dass sich die biophysikalischen und biochemischen Eigenschaften der Prion-Proteine im Laufe der Evolution verändert haben und so die Fehlfaltung erst bei Säugetieren auftritt.“

Hinweise auf neue Funktion des Prion-Proteins bei Säugetieren

Um ihrer Hypothese auf den Grund zu gehen, analysierten die Forschenden mithilfe eines Fluoreszenzmikroskops die Prion-Proteine von Fröschen und Mäusen. Im Anschluss an ihre Analysen verglichen sie die Ergebnisse. „Wir konnten einen Protein-Bereich identifizieren, der nur im PrP der Maus, also im PrP von Säugetieren vorkommt und die Proteinfaltung sowie -verklumpung beeinflusst“, erläutert Tatzelt, der als Principal Investigator am Research Department of Neuroscience an der Ruhr-Universität Bochum forscht. „Die Struktur von Prionen zeigt typischerweise zwei Teilbereiche beim Aufbau – einen strukturierten und einen unstrukturierten“, ergänzt Kamps. Interessanterweise habe sich die unstrukturierte Domäne, der sogenannte N-terminale Bereich des Prion-Proteins, bei Säugetieren anders entwickelt als bei Amphibien. Dies

deute auf eine neue Funktion des Säugetier-PrP hin, die das Amphibien-Protein noch nicht habe.

Die erzielten Ergebnisse tragen dazu bei, die Mechanismen der Protein-Faltung besser zu verstehen und könnten langfristig zur Entwicklung von Behandlungsansätzen für Prion-Erkrankungen beitragen. Das nächste Forschungsvorhaben des neurowissenschaftlichen Teams baut unmittelbar auf den gewonnenen Erkenntnissen auf. Tatzelt: „Wir werden nun untersuchen, inwieweit die Säuger-spezifische Domäne mit der Eigenschaft von PrP zusammenhängt, eine neurodegenerative Erkrankung auszulösen.“

Förderung

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert: Germany's Excellence Strategy - EXC 2033 - 390677874 - RESOLV und TA 167/6-3.

Originalpublikation:

Janine Kamps, Verian Bader, Konstanze F. Winklhofer, Jörg Tatzelt: Liquid-liquid Phase Separation of the Prion Protein is Regulated by the Octarepeat Domain Independently of Histidines and Copper, in: Journal of Biological Chemistry, 2024, DOI: 10.1016/j.jbc.2024.107310