

Neuer Lysosomen-Atlas enthüllt Ursache seltener neurologischer Erkrankung

Forscher des Leibniz-Institut für Alternsforschung (FLI) haben zusammen mit Kolleginnen und Kollegen von der Stanford University, USA, erstmals einen umfassenden zelltypspezifischen Atlas der Lysosomen im Gehirn erstellt, jener Zellorganellen, die für Abbau- und Recyclingprozesse zuständig sind. Die Studie zeigt, dass sich Lysosomen in Neuronen deutlich von denen anderer Hirnzellen unterscheiden. Besonders auffällig ist das bislang wenig beachtete Protein SLC45A1, das in neuronalen Lysosomen eine zentrale Rolle spielt. Mutationen in diesem Protein führen zu einer bislang unklaren neurologischen Erkrankung, die nun als lysosomale Speicherkrankheit klassifiziert werden kann.

Jena/Stanford. Lysosomen sind membranumhüllte Zellbestandteile, die eine zentrale Rolle beim Abbau von Makromolekülen sowie bei der Entsorgung beschädigter Zellstrukturen spielen. Auf diese Weise tragen sie entscheidend zur Aufrechterhaltung der zellulären Homöostase bei. Besonders im Gehirn ist diese Funktion von großer Bedeutung, da Neuronen über Jahrzehnte hinweg funktionsfähig bleiben müssen und sich kaum erneuern können.

Obwohl Lysosomen in allen Geweben vorkommen, sind ihre Zusammensetzung und Funktion in unterschiedlichen Zelltypen des Gehirns bislang nur unzureichend verstanden. Es ist insbesondere unklar, ob sich die Menge und Art lysosomaler Proteine zwischen den verschiedenen Gehirnzellen unterscheidet und welche Bedeutung solche Unterschiede für Krankheitsprozesse haben. Auch welche zelltypspezifischen Funktionen einzelne lysosomale Proteine haben, ist bislang nicht geklärt.

Detaillierter Lysosomen-Atlas

Ein internationales Forscherteam um Dr. Alessandro Ori vom Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut (FLI) in Jena und Forschende von der Stanford University, USA, um Prof. Monther Abu-Remaileh, haben in einer jetzt in der Fachzeitschrift *Cell* veröffentlichten Studie die Proteinzusammensetzung von Lysosomen – isoliert aus verschiedenen Zelltypen des Gehirns – systematisch mittels Massenspektrometrie analysiert, darunter Neuronen, Astrozyten, Oligodendrozyten und Mikroglia.

Der daraus resultierende „Atlas“ zeigt deutlich, dass sich die Lysosomen je nach Zelltyp in ihrer Zusammensetzung unterscheiden. „Die Vielfalt der Lysosomen deutet darauf hin, dass ihre Recycling- und Signalfunktionen spezialisiert sind und sich an die spezifischen Anforderungen jedes Zelltyps im Gehirn angepasst haben,“ erklärt Dr. Julia Heiby vom FLI, Erstautorin der Studie zusammen mit Dr. Ali Ghoochani.

SLC45A1 ist ein Schlüsselfaktor neuronaler Lysosomen

Bei der Analyse der gefundenen Proteine war besonders auffällig, dass das Protein SLC45A1 fast ausschließlich in den Lysosomen von Neuronen vorkam. Weitere Untersuchungen ergaben, dass dieses Protein eine zentrale Rolle bei der Regulierung des pH-Wertes der Lysosomen spielt. Die Ansäuerung ist entscheidend dafür, dass die Enzyme im Inneren des Lysosoms ihre Abbaufunktion

optimal ausüben können. „Wird dieser Prozess gestört, verliert das lysosomale System seine Funktionsfähigkeit,“ ergänzt Dr. Ori.

Wie kann ein molekularer Defekt in SLC45A1 eine Erkrankung auslösen?

Die Forschenden fanden außerdem heraus, dass Mutationen im SLC45A1-Gen, die zuvor mit einer seltenen neurologischen Krankheit in Verbindung gesetzt wurde, dazu führen, dass die Lysosomen nicht mehr ausreichend angesäuert werden. In der Folge kommt es zu Störungen im Eisenstoffwechsel der Zelle, die wiederum die Funktion der Mitochondrien beeinträchtigen, also jener Zellorganellen, die für die Energieversorgung verantwortlich sind. Diese Kaskade von Fehlfunktionen erklärt erstmals die neurologischen Symptome betroffener Patientinnen und Patienten und erlaubt es, die Erkrankung eindeutig als lysosomale Erkrankung des Nervensystems zu klassifizieren.

Neue Impulse für neurologische Erkrankungen

Viele seltene neurologische Erkrankungen sind bis heute nur unzureichend verstanden und lassen sich schwer diagnostisch einordnen. Der neu entwickelte Lysosomen-Atlas liefert nun ein wichtiges Referenzwerkzeug, mit dem krankheitsrelevante Veränderungen gezielt bestimmten Zelltypen des Gehirns zugeordnet werden können. Damit schafft die Studie eine Grundlage für präzisere Diagnosen und eröffnet neue Perspektiven für die Entwicklung zukünftiger Therapieansätze.

„Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass Lysosomen im Gehirn hochspezialisiert sind und je nach Zelltyp unterschiedliche Aufgaben erfüllen“, fasst Dr. Ori die Studienergebnisse zusammen. „Mit SLC45A1 haben wir darüber hinaus ein Protein identifiziert, das, wenn es mutiert ist, direkt zu einer lysosomalen Erkrankung des Gehirns führt.“

Insbesondere für medizinische Anwendungen könnte die zellspezifische lysosomale Signatur eine entscheidende Rolle spielen. Es bleibt daher zu hoffen, dass der Lysosomen-Atlas breite Anwendung findet, um die Forschung auf diesem Gebiet weiter voranzubringen – sowohl im Verständnis lysosomaler Speicherkrankheiten als auch anderer alternsassoziierter neurologischer Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson.

Publikation

Cell-type resolved protein atlas of brain lysosomes identifies SLC45A1-associated disease as a lysosomal disorder. Ali Ghoochani, Julia C. Heiby, Eshaan S. Rawat, Uche N. Medoh, Domenico Di Fraia, Wentao Dong, Marc Gastou, Mohit Rastogi, Vincent Hernandez, Kwamina Nyame, Nouf N. Laqtom, William Durso, Christina Valkova, Alina Isakova, Christoph Kaether, Marius Wernig, Natalia Gomez-Ospina, Christian Franke, Alessandro Ori, Monther Abu-Remaileh. Cell (2026) 189, 1-18; DOI: 10.1016/j.cell.2025.12.012

[https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(25\)01425-4](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(25)01425-4)

Zusatzmaterial

Browser-basierte Web-Anwendung des Lysosomal Brain Protein Atlas
(Knight Initiative for Brain Resilience / Stanford University)

<https://brainresilience.stanford.edu/lysosomal-brain-protein-atlas>

Hintergrundinformation

Das Leibniz-Institut für Alternsforschung – Fritz-Lipmann-Institut e.V. (FLI) in Jena ist eine von Bund

und dem Freistaat Thüringen gemeinsam finanzierte Forschungseinrichtung in der Leibniz-Gemeinschaft. Am FLI wird international sichtbare Spitzenforschung zur Biologie des Alterns auf molekularer, zellulärer und systemischer Ebene betrieben. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus rund 40 Ländern erforschen die Mechanismen des Alterns, um dessen Ursachen besser zu verstehen und Grundlagen für Strategien zu schaffen, die gesundes Altern fördern. Weitere Informationen: <http://www.leibniz-flj.de/de/>.

Die Leibniz-Gemeinschaft verbindet 96 eigenständige Forschungseinrichtungen. Ihre Ausrichtung reicht von den Natur-, Ingenieur- und Umweltwissenschaften über die Wirtschafts-, Raum- und Sozialwissenschaften bis zu den Geisteswissenschaften.

Leibniz-Institute widmen sich gesellschaftlich, ökonomisch und ökologisch relevanten Fragen. Sie betreiben erkenntnis- und anwendungsorientierte Forschung, auch in den übergreifenden Leibniz-Forschungsverbänden, sind oder unterhalten wissenschaftliche Infrastrukturen und bieten forschungsbasierte Dienstleistungen an. Die Leibniz-Gemeinschaft setzt Schwerpunkte im Wissenstransfer, vor allem mit den Leibniz-Forschungsmuseen. Sie berät und informiert Politik, Wissenschaft, Wirtschaft und Öffentlichkeit.

Leibniz-Einrichtungen pflegen enge Kooperationen mit den Hochschulen – in Form der Leibniz-Wissenschafts-Campi, mit der Industrie und anderen Partnern im In- und Ausland. Die Leibniz-Institute unterliegen einem transparenten und unabhängigen Begutachtungsverfahren. Aufgrund ihrer gesamtstaatlichen Bedeutung fördern Bund und Länder die Institute der Leibniz-Gemeinschaft gemeinsam. Die Leibniz-Institute beschäftigen rund 21.400 Personen, darunter 12.170 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Das Finanzvolumen liegt bei 2,3 Milliarden Euro. (<http://www.leibniz-gemeinschaft.de>).