

Neurowissenschaft: Membranverankerung verhindert, dass Proteine verklumpen

Eine Verklumpung von Proteinen ist ein charakteristisches Merkmal verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson oder Prionenerkrankungen, etwa der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung. Ein Forschungsteam um Prof. Dr. Jörg Tatzelt aus der Abteilung Biochemie Neurodegenerativer Erkrankungen der Ruhr-Universität Bochum hat nun mithilfe neuer In-vitro- und Zellkulturmodelle gezeigt, dass ein Lipidanker an der Außenseite der Nervenzellen die Verklumpung des Prionproteins verhindert.

„Das Verständnis der Mechanismen, die zur Umwandlung der ursprünglich gefalteten Proteine in pathogene Formen führen, ist für die Entwicklung therapeutischer Strategien von entscheidender Bedeutung“, sagt Jörg Tatzelt. Das Team berichtet in der Zeitschrift Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) vom 31. Dezember 2024.

Erbliche und infektiöse Formen der Erkrankung

Prionenerkrankungen sind tödlich verlaufende degenerative Erkrankungen des Gehirns. Sie werden verursacht durch die Umwandlung des zellulären Prionproteins (PrP^C) von seiner gesunden Faltung in eine verklumpte Form, das Scrapie-Prionprotein (PrP^{Sc}). Zwar kommen solche Erkrankungen bei Menschen selten vor. Allerdings können Genveränderungen erbliche Prionenerkrankungen auslösen. Einige Genveränderungen betreffen die Verankerung von PrP^C an der Zellmembran. Es ist jedoch noch unklar, wie diese Veränderungen Prionenerkrankungen auslösen können.

Um neue Einblicke in die zugrunde liegenden Vorgänge zu erlangen, haben die Forschenden neue Modelle entwickelt, um den Einfluss eines Membranankers auf die Faltung und Aggregation von PrP in vitro und in neuronalen Zellen zu untersuchen. Die Experimente zeigten, dass eine Verankerung an Membranen die Faltung von PrP stabilisiert und eine Verklumpung effizient verhindert.

„Interessanterweise konnte die Verklumpung von membranverankertem PrP durch vorgeformte Proteinaggregate hervorgerufen werden“, berichtet Jörg Tatzelt. „Das ist ein Mechanismus, der bei infektiösen Prionenerkrankungen eine Rolle spielen könnte.“

Förderung

Die Arbeiten wurden gefördert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft: TA 167/6-3, WI/2111-6 und Exzellenzcluster Ruhr Explores Solvation (RESOLV, EXC 2033-390677874).

Originalpublikation:

Kalpshree Gogte, Fatemeh Mamashli, Maria Georgina Herrera, Simon Kriegler, Verian Bader, Janine Kamps, Prerna Grover, Roland Winter, Konstanze F. Winklhofer Jörg Tatzelt: Topological Confinement by a Membrane Anchor Suppresses Phase Separation into Protein Aggregates: Implications for Prion Diseases, in: Proceedings of the National Academy of Sciences, 2024, DOI: 10.1073/pnas.2415250121, <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2415250121>