

Protein-Fehlfaltungs-Erkrankungen (tau, alpha-Synuclein, Polyglutamin, Huntingtin, Transthyretin)



T. O. Kleine

Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie,
Molekulare Diagnostik Standort Marburg Referenzlabor für
Liquordiagnostik, UKGM Universitätsklinikum Gießen und
Marburg, Marburg, Deutschland

Synonym(e) α -Synuclein, Polyglutamin; Huntingtin; Protein-Fehlfaltungs-Erkrankungen von tau; Transthyretin

Englischer Begriff protein misfolding diseases of tau protein, α -synuclein, polyglutamine, Huntingtin, transthyretin

Definition Protein-Fehlfaltung-Erkrankungen werden durch falsch gefaltete Proteine innerhalb oder außerhalb von Nervenzellen verursacht (Amyloidosen).

Beschreibung Nativ gefaltete Proteine erfahren eine β -Faltblatt-Konfiguration durch einen energetisch ungünstigen Prozess und polymerisieren zu stabilen unlöslichen Amyloidfibrillen. Dadurch verlieren Proteine Kontakte mit anderen Proteinen in Zellen, die absterben:

- tau-Protein (► [Liquor-tau-Protein, phosphoryliert](#)), überphosphoryliert an Serin-/Threoninresten ist toxisch.
- α -Synuclein-Mutanten hemmen ihren autophagischen Abbau und akkumulieren im Zentralnervensystem.
- Polyglutamin, verursacht durch Ausdehnung von Cytosin-Adenin-Guanin-Triplets, aggregiert zu toxischen Oligomeren wie Polyalanin, Polyserin, Poly-leucin, Polycytein.
- Transthyretin-(Präalbumin)-Monomer (TTR1; ca. 14 kDa), synthetisiert in Plexus-choroidei-Epithel in CSF: 5,8–26,1 mg/L; CSF-TTR1 in spinalen Nervenwurzeln zu unlöslichen Amyloidfibrillen angereichert, verursacht Polyneuropathien. Eine Mischung im Blut-Plasma von nativen TTR4 und TTR4-Mutationen, in der Leber gebildet (► [Präalbumin](#)), wird in subarachnoidalen Gefäßen der Meningen, im Choroideplexus, in Nieren und in Herzgefäßen abgelagert.

Literatur

- Cuervo AM, Stefanis L, Fredenburg R et al (2004) Impaired degradation of mutant α -synuclein by chaperone-mediated autophagy. *Science* 305:1292–1295
- Hou X, Aguilar MI, Small DH (2007) Transthyretin and familial amyloid polyneuropathy. Recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. *FEBS J* 274:1637–1650
- Khare SD, Ding F, Gwanmesia KN et al (2005) Molecular origin of polyglutamine aggregation in neurodegenerative diseases. *PLoS Comput Biol* 1:230–235