

Experimentella och mekanistiska studier för aggregering av alfa-synuklein vid nervceller

Felveckade proteiner och peptider har visats vara centrala aktörer vid sjukdomsuppkomst för flertalet neurologiska sjukdomar såsom Lewykroppsdemens och Parkinsons sjukdom. Vid dessa åkommor förtvinar hjärnans celler och dör, vilket ger upphov till symptomen för sjukdomarna. Parallellt med nervcellsöd hittas olösliga proteinnystan, s.k. Lewykroppar som till stor del består av ihopklumpat alfa-synukleinprotein, inuti kvarvarande celler. Detta projekt syftar till att utröna alfa-synukleins roll vid uppkomsten av sjukdomliga förändringar i cellen. Mer specifikt kommer vi att undersöka cellmembranets betydelse dels vid aggregering av alfa-synuklein men också för ut- och -intransport av proteinet i syfte att hitta vägar för att motverka spridning av sjukligt förändrat protein till närliggande celler.

Preliminära resultat från våra *in silico* studier visar på att alfa-synuklein ändrar sin konformation vid nära interaktion med lipida membran, vilket ytterligare skall studeras genom att tvinga ner proteinet i cellulära membran och simulera proteinets strukturdynamik över tid. Dessa data skall sedan jämföras mot *in vitro* genererade resultat där vi uttrycker alfa-synuklein i cellkultur genom transient transfektion och studerar proteinets membraninteraktion med hjälp av konfokalmikroskopi, flödescytometri och ultracentrifugering.

Den föreslagna forskningen riktar sig till att identifiera centrala förlopp för då alfa-synuklein aggregerar och orsakar förändringar i cellen som kan leda till celldöd. Idag finns ingen bot för Parkinsons sjukdom eller Lewykroppsdemens varför den aktuella forskningen är viktigt för att besvara de grundläggande sjukliga mekanismerna vid proteinaggregering och alfa-synukleins roll för uppkomsten av sjukdom.