

Alzheimers sjukdom och effekten av apolipoprotein E på aggregering av A β peptiden

Alzheimers sjukdom associeras till en fibrillär sammansättning av peptiden A β vilket histologiskt kan ses som amyloida plack i hjärnan. Aggregaten kan dock anta många olika strukturer och dess patogenicitet skiljer sig intressant nog avsevärt med avseende på dess struktur. Man vet idag att små, lösliga, oligomera sammansättningar har den högsta graden av giftighet. Att förstå mekanismen med vilken amyloid, samt de alternativa strukturerna, bildas är viktigt för att kunna bromsa eller vända processen.

Bildning av A β amyloid följer i likhet med många andra amyloida proteiner och peptider en nukleeringsberoende mekanism. Detta innebär att en mindre sammansättning av peptider först bildas i något man kan likna vid en mall eller ett templat. Till denna kan sedan peptider adderas vilket leder till en polymeriseringsreaktion och en fibrillär struktur. Att följa amyloidbildning är dock tekniskt komplicerat vilket på många sätt hämmat en förståelse av fenomenet samt dess inhibering. Vi har därför utvecklat system för att bättre kunna följa denna process och har metoder som löser flera av de problem som associeras till analys av amyloiders bildning. Systemet ger oss stora möjligheter att undersöka både mekanistiska egenskaper om processen samt studera potentiella inhibitorer.

Vi har genom våra system för mekanistiska analyser av amyloidbildning identifierat en egenskap som gör att ApoE kan låsa fast toxiska aggregat och därigenom orsaka en ansamling av dessa snarare än en reduktion. Vi avslöjar en relativt komplicerad mekanism där populationen av cytotoxiska oligomerer parallellt bestäms av tre olika parametrar och där intressant nog mängden redan befintlig amyloid i systemet är en mycket viktig faktor. Vi kan även visa att ApoE har en kraftig effekt på amyloid från IAPP peptiden vilket associerats till diabetes typ II och biokemisk patologi som på många sätt liknar A β .

Vi vill inom ramen för denna ansökan utröna detaljerna bakom ApoE och dess förmåga att låsa cytotoxiska aggregat. Analyser sker här med rekominant ApoE på humana nervcells linjer och vi avser att undersöka eventuella skillnader mellan dess olika isoformer samt olika former av A β .

Vi har även identifierat den mekanism med vilken ApoE binder amyloid och undersöker för närvarande effekten av små molekyler inklusive peptider, för dess potential att hämma denna reaktion.