

Parkinsons sjukdom karaktäriseras av intracellulära proteinaggregat, så kallade Lewykroppar, vilka innehåller amyloida fibrer av proteinet alfa-synuklein. Dessa alfa-synuklein aggregat, eller bildandet av dessa, har en skadlig inverkan på nervceller och leder till celledöd i hjärnan. Det finns ett flertal mutationer i alfa-synuklein proteinets aminosyrasekvens som ger upphov till en tidig eller en mer aggressiv form av Parkinsons sjukdom men de flesta sjukdomsfall är sporadiska. I friska nervceller är alfa-synuklein proteinet lokaliserade till presynaptiska nervterminaler där det binder och påverkar så kallade synaptiska vesiklar, vilket är små vätskefyllda bubblor som reglerar signaleringen i hjärnan. Eftersom bindning till sådana vesiklar, där väggarna är uppbyggda av olika sorters lipider, är en del av alfa-synukleins normala funktion, är det av hög biologisk relevans att studera hur dessa påverkar alfa-synukleins aggregering till amyloida fibrer, och därmed sjukdomsförloppet. Syftet med detta projekt är att eftersöka en molekylär förståelse av hur vanligt och sjukdomsmuterat alfa-synuklein aggregerar i närvaro av vesiklar med olika sammansättning av lipider. Vi planerar att karaktärisera hur lipider med olika kemisk struktur och elektrisk laddning påverkar både alfa-synukleins bindning och dess aggregeringsprocess, för att få fram de underliggande mekanismerna. Dessutom vill vi undersöka hur vesiklarnas egna egenskaper påverkas av alfa-synukleins bindning vilket också kan påverka sjukdomsinitiering. För att få fram nya rön kommer vi att kombinera olika spektroskopiska metoder och variera kompositionen av vesiklarna så att den efterliknar både synaptiska vesiklar och andra membraner som finns i hjärncellerna.